

Aus der Neurologischen Klinik mit klinischer Neurophysiologie  
des Klinikums Augsburg,  
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Naumann

**Die Bedeutung der Ultraschalldiagnostik  
der kraniozervikalen Arterien  
für die Diagnose der Riesenzellarteriitis**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Christoph Behr  
aus Augsburg

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|   |  |
|---|--|
| Berichterstatter:                                   | Prof. Dr. H-W. Pfister                     |
| Mitberichterstatter:                                | Prof. Dr. U. Hoffmann<br>Prof. Dr. C. Spes |
| Mitbetreuung durch den<br>promovierten Mitarbeiter: | Dr. K. Pfadenhauer                         |
| Dekan:  | Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR         |
| Tag der mündlichen Prüfung:                         | 20.11.2008                                 |

## Inhaltsverzeichnis

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| <b>1</b>  | <b>Einleitung</b>   | 1  |
| 1.1       | Einführung  | 1  |
| 1.2       | Historisches  | 2  |
| 1.3       | Epidemiologie   | 3  |
| 1.4       | Lokalisation der Riesenzellarteriitis                                 | 3  |
| 1.5       | Ätiologie   | 5  |
| 1.6       | Pathogenese   | 5  |
| 1.7       | Klinik  | 6  |
| 1.8       | Diagnostik  | 11 |
| 1.8.1     | Klinische Symptome und Befunde  | 11 |
| 1.8.2     | Labordiagnostik   | 11 |
| 1.8.3     | Biopsie   | 11 |
| 1.8.4     | Ultraschalldiagnostik   | 12 |
| 1.8.5     | Positronenemissions-Tomographie                                       | 13 |
| 1.8.6     | ACR-Kriterien der RZA und diagnostische Kriterien der PMR nach Bird   | 14 |
| 1.9       | Therapie  | 15 |
| 1.10      | Komplikationen und Prognose   | 16 |
| <b>2.</b> | <b>Ziele der vorliegenden Untersuchung</b>                            | 17 |
| <b>3.</b> | <b>Material und Methoden</b>  | 18 |
| 3.1       | Patientenkollektive   | 18 |
| 3.1.1     | RZA-Score-Gruppe: Patienten mit verschiedenen Manifestationen der RZA | 18 |
| 3.1.2     | PMR-Gruppe: RZA-Patienten mit PMR als einziger Manifestation          | 19 |
| 3.1.3     | Kontrollgruppe  | 19 |
| 3.1.4     | Validierungsgruppe  | 19 |
| 3.2       | Untersuchungsverfahren  | 20 |
| 3.2.1     | Körperliche Untersuchung  | 20 |
| 3.2.2     | Labordiagnostik   | 20 |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.2.3     | Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) und Dopplersonographie  | 20        |
| 3.2.3.1   | FKDS der A. temporalis superficialis und A. occipitalis und deren Äste  | 21        |
| 3.2.3.2   | FKDS der A. carotis und A. vertebralis  | 23        |
| 3.2.3.3   | Dopplersonographie der A. subclavia und der A. supratrochlearis   | 23        |
| 3.2.4     | Biopsie   | 23        |
| 3.3       | Auswertung der Befunde  | 23        |
| 3.3.1     | Klinische Symptomatik und körperliche Untersuchungsbefunde  | 24        |
| 3.3.2     | Laborbefunde  | 24        |
| 3.3.3     | Sonographiebefunde  | 24        |
| 3.3.3.1   | Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)   | 24        |
| 3.3.3.2   | c-w-Doppler-Sonographie   | 29        |
| 3.3.4     | Bewertungskriterien   | 30        |
| 3.4       | Ermittlung des Punkte-Scores zur Diagnostik der RZA und Optimierung mittels der Kenngrößen Effizienz und Youden-Index                                       | 32        |
| 3.5       | Statistische Methoden   | 33        |
| 3.5.1.    | Vergleich der Patientenkollektive bezüglich der demographischen Daten   | 33        |
| 3.5.2.    | Berechnung von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerten  | 33        |
| 3.5.3     | Berechnung auf signifikante Unterschiede der Merkmalshäufigkeiten   | 35        |
| 3.5.4     | Ermittlung der Konstellation mit den besten Ergebnissen für Sensitivität, Spezifität und Effizienz im Punkte-Score, Definition von Variante und Kombination | 35        |
| <b>4.</b> | <b>Ergebnisse</b>   | <b>36</b> |
| 4.1       | Patientenkollektive   | 36        |
| 4.1.1     | RZA-Score-Gruppe  | 36        |
| 4.1.2     | PMR-Gruppe  | 36        |
| 4.1.3     | Kontrollgruppe  | 37        |
| 4.1.4     | Validierungsgruppe  | 37        |
| 4.1.5     | Demographischer Vergleich der Kollektive  | 39        |
| 4.1.6     | Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven  | 40        |
| 4.2       | Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der kraniozervikalen Arterien  | 40        |
| 4.2.1     | Häufigkeit der an den verschiedenen Arterien erhobenen Ultraschallbefunde   | 40        |
| 4.2.2     | Ultraschallbefunde bei den verschiedenen Manifestationsformen der RZA   | 45        |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 4.2.3  | Verteilung RZA-typischer Ultraschallbefunde auf die verschiedenen kraniozervikalen Arterien   | 48 |
| 4.2.4  | Ultraschallbefunde bei den RZA-Patienten mit negativer oder nicht durchgeführter Biopsie  | 50 |
| 4.2.5  | Ultraschallbefunde der A. supratrochlearis bei RZA-Patienten mit ischämischen neuroophthalmologischen Komplikationen  | 52 |
| 4.3    | Häufigkeit der klinischen Symptome und Befunde bei den Kollektiven  | 53 |
| 4.3.1  | Verteilung der klinischen Symptome in den Kollektiven   | 53 |
| 4.3.2  | Verteilung der Befunde in den Kollektiven   | 58 |
| 4.4    | Maßzahlen für die Testgüte verschiedener diagnostischer Verfahren bei der Diagnose der RZA  | 60 |
| 4.4.1  | Sensitivität und Spezifität der Biopsie   | 60 |
| 4.4.2  | Sensitivität und Spezifität der Ultraschalluntersuchung   | 61 |
| 4.4.3  | Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien   | 62 |
| 4.5    | Sensitivität, Spezifität und Effizienz verschiedener Kombinationen von diagnostischen Kriterien zur Festlegung eines Punkte-Scores für die Diagnose der RZA | 63 |
| 4.5.1  | Allgemeine Überlegungen   | 63 |
| 4.5.2  | Kombination der aussagekräftigsten Kriterien mit Ultraschall ohne Biopsie und ohne Festlegung von Nebenkriterien (Variante 1 und 2)                         | 67 |
| 4.5.3  | Kombination der aussagekräftigsten Kriterien mit Ultraschall ohne Biopsie mit Festlegung von Nebenkriterien (Variante 3 und 4)                              | 68 |
| 4.5.4  | Kombination aller ausgewählten Kriterien einschließlich Ultraschall-Ergebnisse ohne Berücksichtigung der Biopsie-Befunde (Variante 5 bis 36)                | 68 |
| 4.5.5  | Versuch einer Vereinfachung der Berechnung des Punkte-Scores (Variante 11/12, Kombination 33-39, Variante 37/38)  | 71 |
| 4.5.6  | Die optimierte Konstellation von diagnostischen Haupt- und Nebenkriterien für die Berechnung des Punkte-Scores (= optimierter Ultraschall-Score)            | 72 |
| 4.5.7  | Optimierte Konstellation ohne Wertung der Ultraschall-Ergebnisse aber mit Berücksichtigung der Biopsie-Befunde (Variante 39/40)                             | 74 |
| 4.5.8  | Optimierte Konstellation mit Berücksichtigung von Ultraschall- und Biopsie-Ergebnissen (Variante 41/42)   | 74 |
| 4.5.9  | Überprüfung des optimierten Ultraschall-Scores (Variante 37/38) an den Patienten der Validierungsgruppe   | 75 |
| 4.5.10 | Zusammenstellung der Ergebnisse für die Validierung der verschiedenen diagnostischen Verfahren und des Punkte-Scores  | 76 |
| 4.6    | Zusammenstellung aller Ergebnisse   | 79 |

|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| <b>5.</b> | <b>Diskussion</b>  | 82  |
| 5.1       | Allgemeines  | 82  |
| 5.2       | Demographische Daten, Symptome und Befunde bei unseren Patientengruppen im Vergleich zu Angaben in der Literatur           | 82  |
| 5.3       | Ergebnisse der Ultraschalldiagnostik bei unseren Patienten im Vergleich zu Angaben in der Literatur                        | 84  |
| 5.4       | Ergebnisse der ACR- und Bird-Kriterien bei unseren Patienten im Vergleich zu Angaben in der Literatur                      | 85  |
| 5.5       | Vor- und Nachteile der Biopsie im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung  | 86  |
| 5.6       | Effizienz der ACR-Kriterien bei der Diagnose einer AT im Vergleich zu Biopsie und Ultraschalldiagnostik                    | 87  |
| 5.7       | Entwicklung eines Punktescores zur Diagnose der RZA bzw. AT  | 88  |
| 5.7.1     | Kritische Methodendiskussion   | 88  |
| 5.7.1.1   | Datensammlung  | 88  |
| 5.7.1.2   | Berechnung des Punktescores  | 89  |
| 5.7.2     | Entwicklung eines Scores auf der Basis der Ultraschallbefunde und der aussagekräftigsten diagnostischen Kriterien          | 91  |
| 5.7.3     | Verbesserung des Scores durch Einbeziehung aller ausgewerteten diagnostischen Kriterien                                    | 91  |
| 5.7.4     | Vereinfachung des Scores bei unveränderter Sensitivität, Spezifität und Effizienz  | 94  |
| 5.7.5     | Ergebnisse des optimierten Scores im Vergleich zu den ACR-Kriterien sowie Biopsie und Ultraschall als alleinigen Kriterien | 94  |
| 5.7.6     | Ergebnisse des optimierten Scores unter Mitberücksichtigung der Biopsieergebnisse  | 95  |
| 5.7.7     | Stellenwert des ermittelten Punkte-Scores im Vergleich zu anderen diagnostischen Scores                                    | 96  |
| <b>6.</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | 98  |
|           | <b>Anhang 1</b>  | 102 |
|           | <b>Anhang 2</b>  | 103 |
|           | <b>Anhang 3</b>  | 104 |
|           | <b>Anhang 4</b>  | 105 |
|           | <b>Anhang 5</b>  | 109 |
|           | <b>Anhang 6</b>  | 110 |
|           | <b>Literaturverzeichnis</b>  | 111 |

## Häufig benützte Abkürzungen

|                       |   |
|-----------------------|---|
| A                     | Arterie   |
| Aa                    | Arterien  |
| AAV                   | Arterienastverschluß                              |
| ACC                   | A. carotis communis                               |
| ACE                   | A. carotis externa                                |
| ACI                   | A. carotis interna                                |
| ACR-Kriterien         | American College of Rheumatology-Kriterien        |
| AOCC                  | A. occipitalis                                    |
| AION                  | Anteriore ischämische Optikusneuropathie          |
| ASCL                  | A. subclavia                                      |
| ASTR                  | A. supratrochlearis                               |
| ATS                   | A. temporalis superficialis                       |
| AT                    | Arteriitis temporalis                             |
| AV                    | A. vertebralis                                    |
| BSG                   | Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit            |
| BSK                   | Blutkörperchen-Sedimentations-Kinetik             |
| CRP                   | C-reaktives Protein                               |
| CW-Dopplersonographie | Continuous-wave-Dopplersonographie                |
| FDG-PET               | Fluorodeoxiglukose-Positronenemissionstomographie |
| FKDS                  | Farbkodierte Duplexsonographie                    |
| MHz                   | Megahertz   |
| NPV                   | Negative predictive value                         |
| PION                  | Posteriore ischämische Optikusneuropathie         |
| PMR                   | Polymyalgia rheumatica                            |
| PPV                   | Positive predictive value                         |
| RZA                   | Riesenzelleriitis                                 |
| US                    | Ultraschall                                       |
| ZAV                   | Zentralarterienverschluß                          |

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Vaskulitiden sind entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße, die eigenständig als primäre oder in ursächlichem Zusammenhang mit anderen Erkrankungen als sekundäre Vaskulitiden auftreten können (47). Eine Einteilung der primären Vaskulitiden nach der Größe der betroffenen Gefäße erfolgt gemäß der Chapel Hill Consensus Conference (59) in Vaskulitiden der

- kleinen Gefäße (z.B. Wegener'sche Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom, Purpura Schönlein-Henoch)
- mittelgroßen Gefäße (Polyarteriitis nodosa, M. Kawasaki)
- großen Gefäße (Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis).

Die sekundären Vaskulitiden teilen sich nach Peter (89) auf in

- Vaskulitiden bei Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis)
- Para- und postinfektiöse Vaskulitiden (z.B. Hepatitis B, Borreliose)
- Vaskulitiden bei malignen Erkrankungen (z.B. monoklonale Gammopathie, Leukämien)
- Medikamentös induzierte allergische Vaskulitiden (z.B. Erythema multiforme)

Eine weitere Möglichkeit der Klassifikation der Vaskulitiden erfolgt nach immunologischen Gesichtspunkten (89):

- ANCA positive Vaskulitiden (z.B. Wegener'sche Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom)
- ANA positive Vaskulitiden (z.B. systemischer Lupus erythematodes)
- ANCA/ANA negative Vaskulitiden (z.B. Purpura Schönlein-Henoch, Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis)

Bei den Vaskulitiden der großen Gefäße unterscheidet man zwei Prägnanztypen: die Takayasu-Arteriitis oder Aortenbogen-Arteriitis bzw. pulseless disease, die vor allem jüngere Menschen orientalischer Herkunft befällt (42) und die Riesenzellarteriitis (RZA), eine entzündliche, zu chronischem Verlauf neigende Multiorganerkrankung des älteren Menschen. Sie ist die häufigste Form der systemischen Vaskulitiden beim Erwachsenen (71).



Der Begriff der Riesenzellarteriitis wird oft synonym mit dem klinischen Syndrom der Arteriitis temporalis (AT) bzw. Arteriitis cranialis verwendet. Dies ist jedoch nicht korrekt, da die Arteriitis temporalis nur eine Manifestationsform der RZA ist (62) und diese sich oft weit über den Kranialbereich hinaus erstreckt. Der Befall der Temporalarterien ist auch nicht spezifisch für die RZA, sondern kann selten auch bei anderen Vaskulitiden wie der Polyarteriitis nodosa oder der Wegener'schen Granulomatose vorkommen (42).

## 1.2 Historisches

Die erste Beschreibung der Riesenzellarteriitis geht bis ins Jahr 1000 n. Chr. zurück. Ali Ibn Isa, ein in Bagdad tätiger arabischer Augenarzt, empfahl in seinem Lehrbuch für Augenärzte die Entfernung der Arteria temporalis bei Patienten, die unter einer Entzündung des Schläfenmuskels und dabei auftretender Schminderung litten (62).

Zum ersten Mal wurde die RZA umfassend als „thrombotic arteritis of the aged“ von Hutchinson 1890 dargestellt (32,62,78,105). Aufgrund der Beschreibung der Arteriitis temporalis 1932 durch Horton (54) ist dieses Krankheitsbild auch heute noch in vielen Ländern unter dem Eponym Morbus Horton bekannt. 1941 bezeichnete Gilmore (43) durch seine Entdeckung der Riesenzellen die Arteriitis temporalis als Riesenzellarteriitis und stellte fest, dass die Arteriitis temporalis eine Manifestationsform einer generalisierten Riesenzellarteriitis ist (62).

Die Polymyalgia rheumatica (PMR), die häufigste Manifestationsform der RZA, wurde in der medizinischen Literatur zum ersten Mal im Jahre 1888 durch Bruce als „senile rheumatic gout“ (23) beschrieben. Der Terminus der Polymyalgia rheumatica wurde 1957 von Barber eingeführt (10). 1968 schlug Hamrin die Bezeichnung „Polymyalgia arteriitica“ (49) vor, die zwar sehr zutreffend ist (62), sich aber nicht durchsetzen konnte.

Auch bei den bildenden Künstlern hat das klinische Bild der Arteriitis temporalis über Jahrhunderte hinweg einen nachhaltigen Eindruck hinterlassen (96). Auf einem Grabrelief des Hofbeamten Paatenemheb zur Zeit Echnatons im 14. Jahrhundert v. Chr. ist der blinde Harfenspieler mit einer deutlich sichtbaren prominenten Temporalarterie abgebildet. Weitere Darstellungen finden sich in Jan van Eycks „Die Madonna des Kanonikus Georg van der Paele“ (1436 n. Chr.) sowie in Piero di Cosimos Bildnis des Schreinermeisters Francesco Giamberti (siehe Abb. 2, Seite 8)

### **1.3 Epidemiologie**

Betroffen von der RZA und ihren Varianten sind nahezu ausschließlich ältere Menschen ab dem 50. Lebensjahr (11,42,62). Das Erkrankungsmaximum liegt bei über 70 Jahren (62). Nur sehr wenige gut dokumentierte und bioptisch gesicherte Fälle manifestieren sich vor dem 50. Lebensjahr (12,124). Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer. Sie überwiegen etwa im Verhältnis 2:1 (11,41,105,106,112), wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass Frauen in Industrieländern in der Altersklasse über 70 Jahren aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung mindestens im Verhältnis 1,5 zu 1 überwiegen (42). Somit kann höchstens von einer geringfügig erhöhten Krankheitsempfänglichkeit der Frauen gesprochen werden.

Obwohl das Auftreten der Riesenzellarteriitis weltweit in allen ethnischen Gruppen zu beobachten ist, werden vorwiegend weiße Menschen der nördlichen Hemisphäre befallen (42). So wird in der Literatur nur über wenige schwarze oder fernöstliche Patienten berichtet (44,65,74).

Die jährliche Inzidenz der RZA (ohne die Unterform der PMR) liegt mehrheitlich zwischen 10 und 35 pro 100.000 Einwohnern im Alter von über 50 Jahren (39,75,85,107,120), die der PMR ist deutlich höher, nämlich zwischen 30 und 70 (19,84,106). Auffallend hierbei ist das ausgeprägte Nord-Süd-Gefälle. So beobachtet man in den skandinavischen Ländern jährliche Inzidenzen der RZA von 20 bis 30 (84,85), in Südeuropa dagegen nur von 6 bis 9, ebenfalls bezogen auf 100.000 Einwohner über 50 Jahre (45,109).

Die höchste Prävalenz der RZA wurde in Nordeuropa und den USA festgestellt (11). Diesbezügliche Untersuchungen sind jedoch nur spärlich vorhanden bzw. divergieren stark (42). So hat Boesen (19) in Dänemark für die RZA einschließlich PMR zusammen eine Prävalenz von 38/100.000 errechnet. Salvarani (106) dagegen kam allein für die PMR auf eine Prävalenz von 600/100.000.

### **1.4 Lokalisation der Riesenzellarteriitis**

Bei der Riesenzellarteriitis handelt es sich um eine chronische Vaskulitis in erster Linie der großen Arterien. Aufgrund von Biopsien und ausgedehnten Autopsiestudien wurde nachgewiesen, dass in erster Linie die Aorta, in zweiter Linie deren Abgänge am Aortenbogen und erst in dritter Linie mittelkalibrige periphere Arterien befallen werden (42,62). Die Häufigkeit arteriitischer Veränderungen an den verschiedenen Gefäßen zeigt Tabelle 1.

Grundsätzlich kann die Riesenzellerarteriitis aber alle Stromgebiete muskulärer Arterien befallen, wobei sie dabei fokal und segmental auftritt und dazwischen Areale frei lässt (62,105). Gefäße, denen die membrana elastica interna fehlt, werden selten oder kaum betroffen (78). Da die intraduralen Gefäße und die A. centralis retinae distal der Optikuspapille keine elastischen Fasern mehr besitzen, werden im Hirnbereich die intraduralen Abschnitte der hirnversorgenden Arterien und im Augenbereich die A. centralis retinae meist ausgespart (42). Unklar ist jedoch, warum beispielsweise der Befall der armversorgenden Arterien, die einen gleichmäßigen Anteil von elastischen Fasern besitzen, einen häufig stark segmentalen Charakter aufweist und oft am Übergang von der A. axillaris zur A. brachialis endet.

Tab. 1: Autopsiebefunde bei Riesenzellerarteriitis. Häufigkeit arteriitischer Veränderungen in Prozent (42)

| <b>Betroffene Arterie:</b>     | <b>Häufigkeit in Prozent:</b> |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Aorta ascendens und descendens | 100                           |
| Koronararterien                | 80                            |
| A. carotis interna             | 100                           |
| - A. ophthalmica               | 100                           |
| - A. centralis retinae         | 38                            |
| A. carotis externa             | 67                            |
| - A. temporalis superficialis  | 100                           |
| - A. lingualis                 | 100                           |
| - A. occipitalis               | 100                           |
| A. subclavia                   | 90                            |
| A. axillaris                   | 100                           |
| A. vertebralis                 | 100                           |
| - A. basilaris                 | 100                           |
| - A. spinalis                  | 0                             |
| Aa. cerebri                    | 10                            |
| A. iliaca communis             | 75                            |
| - A. femoralis                 | 89                            |
| - A. tibialis posterior        | 50                            |
| - A. tibialis anterior         | 25                            |
| Aa. digitales                  | 0                             |

## 1.5 Ätiologie

Als derzeit am besten fundiert gilt die Hypothese einer Autoimmunkrankheit als Folge einer antigenvermittelten Immunantwort, die zu einer nekrotisierenden, granulomatösen Entzündung der Gefäßwand mit Riesenzellinfiltraten führt (11). Dabei spielen offensichtlich genetische Faktoren eine entscheidende Rolle (11,42,62,71,105): So findet sich eine Häufung von HLA-DR-B1\* Allele 0,1-0,4 sowohl bei den arteriitischen Formen als auch bei der Polymyalgia rheumatica (62,105). Diese genetisch bedingte Krankheitsprädisposition erklärt, warum die Erkrankung in der weißen Bevölkerung häufiger ist und familiär vermehrt auftritt (11,62). Als auslösende Faktoren werden Infektionen vermutet (11,62,71,105). Auch vermehrte Sonneneinstrahlung (11) und endogene Antigene (62) werden als Auslöser diskutiert.

## 1.6 Pathogenese

Die pathologischen Veränderungen an den Gefäßen sind Folge einer Kombination von immunvermitteltem Schaden und schlecht angepaßter Antwort der Arterienwand (62).

Der entzündliche Prozeß beginnt an der elastica interna und weitete sich oft auf alle Schichten der Arterienwand aus (11,42). Hierbei dominieren mononukleäre Zellinfiltrate (Makrophagen und CD4-positive T-Lymphozyten, seltener CD8-positive T-Lymphozyten), denen die Adventitiagefäße als Eintrittspforte dienen (42,62,71). Diese Infiltrate bilden häufig granulomatöse Zellansammlungen mit multinukleären Riesenzellen, deren Auftreten für das Krankheitsbild typisch, aber nicht obligat ist (42).

Die T-Lymphozyten produzieren verschiedene Zytokine (z.B. IL-2 und IFN-Gamma), ebenso die Makrophagen (IL-1, IL-6, sowie die Metalloproteinase 2) (71).

Aufgrund dieser Beobachtungen haben Weyand et al. (133) folgendes Modell über die Pathogenese der Riesenzellarteriitis entwickelt: Ein Antigen tritt anfänglich mit der Adventitia in Kontakt. T-Zellen dringen über die vasa vasorum in die Arterie ein, werden aktiviert und geben IFN-Gamma ab. Dies bewirkt bei den Makrophagen eine Differenzierung und Wanderung sowie die Bildung von Riesenzellen. Des Weiteren führt die Produktion von Metalloproteinasen und Wachstumsfaktoren, die auch von den Riesenzellen produziert werden, sowohl zu einer Gewebeerstörung als auch zu einem Gewebeumbau. Diese Veränderungen bewirken vor allem nach längerer Entzündungsdauer schließlich eine Destruktion der lamina elastica interna, eine Nekrose der Tunica media und eine fibröse Verdickung der Intima (42).

Die unterschiedliche Expression der verschiedenen Zytokine in den betroffenen Arterienwänden erklärt möglicherweise, warum einzelne Patienten lokale Symptome, wie Kopfschmerz und Polymyalgie, andere mehr systemische, wie Fieber oder Unwohlsein, verspüren (132). So wird in histologisch positiven arteriitischen Gefäßen bevorzugt IL-2 und IFN-Gamma gebildet, während bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica ohne histologisch erkennbare Arteriitis kein IFN-Gamma gefunden wird. Offensichtlich wird die entzündliche Reaktion im Gefäß durch dieses Zytokin ausgelöst (130).

## 1.7 Klinik

Die Riesenzellarteriitis kann sich in mehreren klinischen Prägnanztypen darstellen (62):

1. Am häufigsten ist die Arteriitis temporalis mit fokal vaskulitischer Symptomatik im Kopfbereich wie Schläfenschmerzen, druckschmerzhafter, geröteter und indurierter A. temporalis superficialis, Kauschmerzen (claudicatio masticatoria) und transienten oder persistierenden neuroophthalmologischen Ausfällen.
2. Die Polymyalgia rheumatica ist die zweithäufigste Manifestationsform, die in Kombination mit allen anderen Prägnanztypen zu finden ist.
3. Der Befall großer Arterien, beispielsweise mit Arm-Claudicatio bei hochgradigen Stenosen der A. subclavia und A. axillaris, tritt in ca. 15 % aller Fälle auf.  
(large-artery Variante)
4. Die okkulte Form der RZA (silent giant cell arteriitis) mit dominierender Allgemeinsymptomatik wie Fieber, Nachtschweiß, Leistungsknick und Gewichtsverlust ohne lokal vaskulitische Symptome ist die seltenste klinische Variante mit ca. 5 %.

Alle Krankheitsformen können sich am gleichen Patienten nacheinander manifestieren (42), aber auch in mehr oder minder starker Ausprägung gleichzeitig vorliegen.

Die verschiedenen Manifestationen der RZA haben Allgemeinbeschwerden als Gemeinsamkeit (62). So berichtet der Patient über einen Leistungsknick, fühlt sich insgesamt abgeschlagen, müde, leidet unter Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust und ist oft depressiv verstimmt. Hinzu kommen nicht selten Nachtschweiß und subfebrile Temperaturen (11,62). Treten diese Symptome isoliert auf, entsteht in der klinischen Praxis häufig zunächst der Verdacht auf ein

bisher nicht bekanntes Tumorleiden, eine chronische Infektion (z.B. Tuberkulose) oder einen chronisch entzündlichen Prozess (z.B. Sarkoidose).

Bei der Arteriitis temporalis als arteriitische Manifestation steht die Symptomatik im Kopfbereich im Vordergrund. Leitsymptom ist der Kopfschmerz (11,62,105), der bei zwei Drittel der Patienten auftritt (56,109). Ein typisches Begleitsymptom sind druckdolente, geschwollene und vermehrt geschlängelte Temporalarterien (Abb. 1), die bei etwa jedem zweiten Patienten feststellbar sind (11). Die claudicatio masticatoria, die bei bis zu 40 % der Patienten beobachtet wird, ist ein nahezu pathognomonisches Symptom der AT (11,119). Dabei führt die Ischämie des M. masseter beim Essen dazu, dass der Patient aufgrund der dadurch verursachten Schmerzverstärkung eine Pause einlegen muss.

Die Hyperpathie der Kopfhaut, der sogenannte Kämmerschmerz, ist ein weiteres typisches Symptom, das von Riesenzellarteriitis-Patienten berichtet wird. Diese kann so groteske Ausmaße annehmen, dass die Betroffenen sich kaum mehr kämmen, die Haare berühren oder eine Brille tragen können (42).

Die gefürchtetsten Komplikationen sind aber Sehstörungen und Erblindung (11,62). Bis zu 20 % der Patienten sind von einem partiellen oder kompletten Visusverlust betroffen (56,62). Dies liegt vor allem an der oft zu spät gestellten Diagnose und Therapieeinleitung. Zwischen Erkrankungsbeginn und Visusverlust liegen durchschnittlich nur wenige Wochen, zwischen Visusverlust des ersten und des zweiten Auges in der Regel nur wenige Tage (42). Grund der Erblindung ist meist eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) durch Einbeziehung der Ziliararterien in den entzündlichen Prozess, die zu einem ischämischen Infarkt des Sehnervenkopfes führt (11,42). Vorübergehende visuelle Symptome, wie Amaurosis fugax, flüchtige Doppelbilder, Schatten vor dem Auge und Rauchschleier sind als Warnsymptome zu sehen, die der Erblindung vorausgehen (11,62). Etwa die Hälfte aller RZA-Patienten weisen derartige Sehstörungen auf (20).

Bei etwa 30 % der Patienten findet man neurologische Manifestationen (29). Die häufigsten Neuropathien (14 %) sind Mononeuropathien und Polyneuropathien der Arme und Beine. Weniger häufig findet man transitorische ischämische Attacken (TIA) oder Schlaganfälle im Gebiet der A. carotis oder A. vertebralis (92,105).

Die bevorzugte Lokalisation der RZA ist die thorakale Aorta und deren große Abgänge (42). Die Riesenzellaortitis kann sowohl wegen der damit verbundenen Aortenerweiterung eine Aorteninsuffizienz als auch eine Aortendissektion verursachen. Dabei handelt es sich meist um eine Spätkomplikation. Thorakale Aneurysmen traten im Durchschnitt 5,8 Jahre, abdominale Aneurysmen 2,5 Jahre nach Diagnosestellung auf (62).



Abb. 1: Verdickte und indurierte A. temporalis superficialis bei einem Patienten mit Riesenzellerarteriitis.  
(aus Nover A. Der Augenhintergrund. Stuttgart: Schattauer)



Abb. 2: Piero di Cosimos Bildnis des Schreinermeisters Francesco Giamberti  
(1. Viertel des 16. Jahrhunderts; Amsterdam Rijksmuseum)

Die Häufigkeit eingengter oder verschlossener Extremitätenarterien liegt zwischen 5 und 15 % (42,62). Subjektive Beschwerden der Patienten, wie z.B. kalte Finger oder Claudikatio, sind meist die Ausnahme. Typische Befunde sind niedrige Blutdruckwerte bei Messung am Oberarm, Pulsverlust am Handgelenk oder eine Blutdruck-Seitendifferenz von > 20 mmHg (42). In komplizierten Fällen mit beidseitigen hochgradigen Stenosen der armversorgenden Arterien zeigt erst die vergleichende Blutdruckmessung an den Beinarterien den tatsächlichen Sachverhalt und grenzt eine regionale Hypotonie von einer systemischen ab (96). Dabei bestehen bezüglich Häufigkeit und Ausmaß der Stenose keine nennenswerten Unterschiede zwischen „reiner“ Riesenzellarteriitis und „typischer“ PMR (83).

Bei der Riesenzellarteriitis der großen Gefäße ist der Extremitätenarterienverschluss oft als einziges Symptom der Krankheit zu finden (42).

Die Hauptsymptome der PMR sind stammnahe Gliederschmerzen im proximalen Schultergürtel und Nacken sowie im proximalen Beckengürtel und Lumbalbereich (42). Verschiedene Schmerzqualitäten werden von den Patienten beschrieben, wie zum Beispiel ein konstanter Ruheschmerz, ein immobilisierender Bewegungsschmerz und eine oft invalidisierende Morgensteifigkeit (42). Die Schmerzen werden oft als rasend und unerträglich geschildert (62) und sind typischerweise symmetrisch (11). Auch unterliegen sie einem ausgeprägten Tagesrhythmus; sie setzen zwischen Mitternacht und 3 Uhr morgens ein und wecken den Patienten. Seine Beweglichkeit wird mehr und mehr eingeschränkt, was zur Morgensteifigkeit führt. Im Laufe des Tages bessern sich die Beschwerden, der Patient geht meist relativ schmerzfrei ins Bett und wird anschließend wieder durch die gleichen Schmerzen geweckt (62).

Bei 5-15 % der PMR-Patienten entwickeln sich auch flüchtige Synovitiden, meist an Knie-, Hand- oder Fingergelenk, sowie auch Tenosynovitiden (62).

Bei der okkulten Form der RZA, die auch als larvierte oder asymptomatische RZA bezeichnet wird, stehen die Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß im Vordergrund (42,62). Hinweise auf eine Arteriitis oder eine PMR werden zumindest zu Beginn der Symptomatik nicht gefunden.

Die verschiedenen Lokalisationen der Riesenzellarteriitis und das entsprechende klinische Bild sind in Tabelle 2 aufgelistet:



Tab. 2: Befallmuster und klinisches Bild der RZA (62)

| <b>Blutgefäß</b>  | <b>Klinisches Bild</b>  |
|---|---|
| <b>Arteriitis cranialis:</b>  |   |
| Aa. temporales  | Schläfenschmerz, verdickte schmerzhafte Arterien, Abschwächung bis Aufhebung des Pulses   |
| terminale Äste der Aa. temporales superficiales                                       | Parotis mit Sicca-Syndrom   |
| Aa. linguales   | Zungenschmerz, Schwellung, Essschwierigkeiten, Zungennekrose  |
| Aa. occipitales u.a.  | Hinterkopfschmerzen, umschriebene Kopfhautnekrosen  |
| Aa. faciales  | Claudicatio intermittens des Kiefers, Trismus, Facialisparesse  |
| Aa. pharyngea ascendentes   | Schluckstörungen  |
| weitere Äste der Aa. carotis externae   | Husten, Heiserkeit, Rachenschmerzen, Ohrenscherzen, Hörverschlechterung, Hörverlust, Menière Anfälle  |
| Aa. ophthalmicae bzw. Aa. ciliares breves posteriores, seltener Aa. centrales retinae | Sehverschlechterung, Doppelsehen, Amaurosis fugax, Erblindung   |
| Äste der carotis interna und vertebralis  | TIA, Schlaganfall, extrapyramidale Störungen, Hirnnervenausfälle (speziell Nn. abducens, oculomotorius, trochlearis) mit Augenmuskelerstörungen, psychische Veränderungen (delirante Syndrome, Wahnideen, Gedächtnisstörungen, Multiinfarkt-Demenz), diffuser Kopfschmerz |
| <b>Thorakale Arteriitis:</b>  |   |
| Truncus brachiocephalicus   | Aortenbogensyndrom  |
| Aorta   | Aneurysma   |
| Aa. subclavia et axillares  | Pulseless Disease   |
| Herzkranzgefäße   | Infarkt   |
| Lungenarterien  | Infiltrate, zum Teil mit Einschmelzung  |
| Äste der Aa. thoracicae int. et lat.  | Pleuraerguss, schmerzhafte Mammenschwellung   |
| <b>Abdominale Arteriitis:</b>   |   |
| A. mesenterica  | dyspeptische Beschwerden, Ileus, Infarkt  |
| A. ovaricae   | entzündlicher Ovarialtumor bzw. Zyste   |
| A. uterinae   | entzündliche Uterusgeschwulst   |
| <b>Periphere Arterien:</b>  |   |
| Aa. radiales et ulnares   | sog. akutes Handsyndrom   |
| Aa. nervi mediani   | Karpaltunnelsyndrom   |
| Aa. femorales profundae   | Schmerzen und Krämpfe in Hüfte, Oberschenkel, Gesäß, Claudicatio intermittens   |
| Aa. femorales superficiales und Äste  | Ulcera cruris, Nekrosen, Gangrän, Mononeuritis multiplex  |
| Aa. dorsales pedis  | schmerzhafte gerötete Schwellung am Fußrücken   |

## **1.8 Diagnostik**

### **1.8.1 Klinische Symptome und Befunde**

Wenn das klinische Bild die klassischen Symptome einer Arteriitis temporalis, wie Schläfenkopfschmerz, hohe Entzündungszeichen im Blut, claudicatio masticatoria und entsprechende Allgemeinbeschwerden aufweist, ist die Diagnosestellung in der Regel nicht schwer (62). Wegen den oft unpräzisen und wechselnden Angaben der meist alten Patienten, der großen Variabilität des Krankheitsbildes und des gelegentlichen Fehlens von humoralen Entzündungszeichen ist es jedoch oft schwierig die richtige Diagnose zu finden (62,86).

Zu Beginn steht die körperliche Untersuchung des Patienten, die bei jedem PMR-RZA-Verdacht obligat ist (42). Hierzu gehören Palpation der Temporalarterien sowie das Erheben des Gefäßstatus durch Palpation, Auskultation und Blutdruckmessung (42). Im Schulter- und Hüftgürtel muss der Patient bezüglich einer vor allem morgens auftretenden schmerzhaften Bewegungseinschränkung und Druckempfindlichkeit untersucht bzw. befragt werden (62). Typisch für die PMR ist hierbei, dass die aktive Gelenkbeweglichkeit einschränkt, die passive jedoch voll erhalten ist (111). Bei transienten oder manifesten Sehstörungen ist eine eingehende ophthalmologische Untersuchung nötig.

### **1.8.2 Labordiagnostik**

An Labordiagnostik sind vor allem die Blutsenkung und das C-reaktive Protein als Entzündungsparameter von Bedeutung (42,86). Weitere unspezifischere Zeichen der systemischen Entzündung sind eine hypochrome Anämie, eine Erhöhung der Akute-Phase Proteine und ein erniedrigter Eisen-Kupfer-Quotient (11).

### **1.8.3 Biopsie**

Die Biopsie eines idealerweise drei Zentimeter langen Segmentes einer Arterie, am häufigsten der A. temporalis superficialis oder der A. occipitalis, gilt als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose, obwohl auch hier falsch negative Befunde vorkommen können (11,82). Ursache dafür ist der fokale und segmentale Befall der Arterie durch die RZA. Biopsien mehrerer Arterien können die diagnostische Aussagekraft meist nur geringfügig erhöhen (21,34). Auch

eine medikamentöse Vorbehandlung mit Steroiden kann zu falsch negativen Befunden führen (2), wobei allerdings eine Untersuchung ergeben hat, dass selbst nach mehrwöchiger Steroidtherapie noch positive Biopsiebefunde erhoben werden können (99). Besteht trotz negativer Histologie weiterhin der Verdacht auf eine RZA, muss eine adäquate Steroidtherapie eingeleitet werden. Deshalb wird bei klinisch eindeutigen Fällen und typischen Laborparametern nicht selten auf eine biopsische Abklärung verzichtet (36,62).

#### **1.8.4 Ultraschalldiagnostik**

Erste Erfahrungen mit der direktionalen continuous-wave Dopplersonographie wurden 1978 von Bettelheim et al. (13) an den Aa. supratrochleares und Aa. supraorbitales von AT-Patienten gesammelt. Hier zeigte sich als spezifischer Befund bei RZA das Fehlen einer Strömung vor und nach Kompression der ipsilateralen komprimierbaren Äste der A. carotis externa, der sogenannte nichtkompressible Null-Fluss (134). Mit zunehmender Erfahrung in dieser Methode wurden auch die A. temporalis superficialis (ATS) und die A. occipitalis (AOCC) nach Stenosen untersucht. Vinckier et al. (127) fanden bei 59 RZA-Patienten in 81,5 % der Fälle Stenosen der ATS und in 69 % Stenosen der AOCC, während in einer Kontrollgruppe von 47 Patienten nur bei 18 % pathologische Veränderungen entdeckt wurden. Der Nachteil der Dopplersonographie ist, dass lokal hämodynamisch relevante Stenosen erst ab einem Grad von 50 % nachgewiesen werden und auch durch andere Erkrankungen bedingt sein können und daher nicht RZA-spezifisch sind (35). Außerdem hängen die Dopplersignale vom Winkel zwischen Gefäß- und Schalleinfallachse ab (96). Dieser Winkel ist mit der Dopplersonographie oft nicht klar einschätzbar, so dass lokale Frequenzanstiege beispielsweise durch eine Gefäßschlängelung fälschlicherweise einer Stenose zugeordnet werden.

Die Einführung hochauflösender Farbduplexsonographie-Systeme hat die Möglichkeiten der Diagnostik vor allem bei der Darstellbarkeit kleinlumiger Arterien, wie der ATS und AOCC, erheblich erweitert (62,90,91,94,95). So ist die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) nicht nur bei der Biopsie für die Auswahl des am besten geeigneten Entnahmeortes hilfreich (11), sondern kann neben der Erkennung hämodynamisch relevanter Stenosen auch die für die Erkrankung typischen „Halos“ nachweisen, bei denen es sich um entzündlich ödematöse Wandveränderungen in Form eines echoarmen Saums um das betroffene Gefäß handelt (62). Dieser kann unter Therapie mit Cortison innerhalb von 10 bis 14 Tagen verschwinden, was wiederum als Beweis für die entzündliche Ursache der Krankheit gilt. Der Vorteil der FKDS beruht

nicht nur darauf, dass es eine den Patienten schonende nicht-invasive Methode ist, mit der die ATS und AOCC langstreckig untersucht werden kann, sondern auch auf der schnellen Durchführung, die innerhalb von 20 bis 30 Minuten bei der Mehrheit der Patienten eine Aussage erlaubt (62). Nachteile sind, dass auch eine Arteriosklerose oder Intimafibrose zu sonographisch ähnlichen Befunden führen kann und weniger ausgeprägte entzündliche Wandveränderungen wegen des beschränkten räumlichen Auflösungsvermögens der heute verfügbaren Ultraschallsysteme dem Nachweis entgehen können.

Die Bedeutung der Ultraschalldiagnostik für die Diagnose einer RZA ist noch umstritten. Während einige Autoren (31,126) weiterhin die Biopsie als Goldstandard propagieren und der Ultraschalluntersuchung keine wesentliche diagnostische Bedeutung beimessen (80,110), mehren sich in den letzten Jahren die Arbeiten (36,63,69,100,115), die bei eindeutigen Ultraschallergebnissen einen Verzicht auf die Biopsie postulieren.

### **1.8.5 Positronenemissions-Tomographie**

Eine weitere nichtinvasive, aber teure und aufwändige Methode ist die Fluorodeoxyglukose-Positronenemissions-Tomographie (FDG-PET). Mit ihrer Hilfe kann eine erhöhte FDG-Aufnahme der Arterienwand festgestellt (93) und so mit hoher Sensitivität eine Vaskulitis der großen Gefäße und ihre Ausbreitung nachgewiesen werden (17). Sie eignet sich besonders bei Patienten mit atypischer Manifestation der Erkrankung und bei fehlender oder negativer Biopsie (93). Blockmans (18) stellte bei 75% der Biopsie-negativen RZA-Patienten und bei 77 % der Biopsie-positiven RZA-Patienten einen Befall der großen Arterien fest. Limitierend bei diesem Verfahren ist jedoch der Arterienwanddurchmesser, was Brodmann (22) anhand von 22 Patienten mit einer Riesenzellerarteriitis und positivem Nachweis in der Duplexsonographie zeigen konnte. So war bei allen Patienten, bei denen in der Duplexsonographie Zeichen auf einen Befall der großen Arterien (A. thoracica, A. subclavia, A. axillaria, A. iliaca, Aorta) gefunden wurden, in der PET eine erhöhte FDG-Aufnahme derselben Gefäße nachweisbar. Bezog sich der positive Sonographiebefund jedoch nur auf die Temporalarterie, war der Nachweis auf eine Arteriitis negativ. Somit kann mittels FDG-PET die Diagnose RZA an der Arteria temporalis nicht gestellt werden, da sie dazu erst ab einer Arterienwanddicke von 4 mm in der Lage ist. Ein weiterer Nachteil der FDG-PET ist die bis jetzt noch unzureichende Differenzierung zwischen Arteriitis und aktivierter Arteriosklerose (93).

Auch bei Patienten mit einer PMR kann die PET zur Diagnostik hinzugezogen werden. Blockmans et al. (17) fanden bei 4 von 5 Patienten mit PMR entzündliche Veränderungen der

thorakalen Gefäße. Dies bestätigt die schon von Weyand (129) geäußerte Vermutung, dass es sich bei der PMR um eine „forme fruste“ der RZA mit subklinischer Arteriitis handelt.

### 1.8.6 ACR-Kriterien der RZA und diagnostische Kriterien der PMR nach Bird

Das American College of Rheumatology (ACR) (55) entwickelte 1990 die in Tabelle 3 dargestellten Kriterien für die Diagnose der Riesenzellarteriitis.

Tab. 3: Diagnostische Kriterien der RZA nach dem American College of Rheumatology (55)

|   |
|---|
| • Patient bei Erstmanifestation über 50 Jahre                                     |
| • Neu auftretende Kopfschmerzen   |
| • Schmerzhaftigkeit der Temporalarterien bei Palpation oder verminderte Pulsation |
| • Blutsenkung über 50 mm/h  |
| • Positive Biopsie  |

Da die Anwendung des Scores den Nachweis einer Vaskulitis und den Ausschluß anderer Erkrankungen voraussetzt, ist es damit nur möglich, die RZA von anderen Vaskulitiden zu unterscheiden. Der Nachweis von mindestens drei dieser Kriterien spricht mit einer Sensitivität von 93,5 % bei einer Spezifität von 91,2 % für das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis.

Allerdings eignen sich diese Kriterien weniger für die Diagnose atypischer Manifestationsformen der RZA, wie der okkulten RZA oder der „large-artery“ Variante der RZA. Nicht miteinbezogen wurden zwischenzeitlich neu entwickelte Diagnoseverfahren, wie die Ultraschall-diagnostik und die FDG-PET, die sich derzeit noch im Validierungsprozess befinden.

Als Hilfestellung für die Diagnose der Polymyalgia rheumatica dienen die von Bird vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien (16) (siehe Tabelle 4). Dabei gilt die Diagnose als gesichert, wenn mindestens drei der Kriterien positiv sind.

Tab. 4: Diagnostische Kriterien der Polymyalgia rheumatica nach Bird (16)

|   |
|---|
| • Plötzlicher Krankheitsbeginn innerhalb von Tagen bis max. 2 Wochen                        |
| • Alter 65 Jahre oder älter   |
| • Depression und/oder Gewichtsverlust   |
| • Beidseitiger Schulterschmerz und/oder Steifigkeit (alternativ Schmerzen im Beckenbereich) |
| • Morgensteife länger als eine Stunde   |
| • Beidseitiger Druckschmerz der Oberarmmuskulatur   |
| • Initiale Blutsenkung > 40 mm/h  |

## 1.9 Therapie

Kortikosteroide stellen die Therapie der Wahl dar und sollten möglichst schnell nach Diagnosestellung bzw. bereits bei dringendem Verdacht eingesetzt werden (11,42), um gefürchtete Komplikationen, wie Erblindung oder zerebrale Ausfälle, zu verhindern bzw. deren weiteres Fortschreiten aufzuhalten. Sie beseitigen oft sehr eindrucksvoll in wenigen Tagen die klinischen Beschwerden der Patienten und normalisieren die humoralen Entzündungszeichen (11). Jedoch kommt es durch die Glukokortikoide nur zum Teil zu einer Heilung der Krankheit, weshalb sie meist über Jahre hinweg gegeben werden müssen (62), wodurch typische Kortikoidnebenwirkungen wie z.B. Diabetes, Hypertonie, Katarakt, Myopathie und Osteoporose auftreten können (11).

Als Initialdosis empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie bei Arteriitis temporalis Patienten ohne Augenbeteiligung Prednison- bzw. Prednisolonwerte von 60-100 mg/die (7). Bei bereits eingetretener, länger bestehender Erblindung erhöhen sich die Dosen auf 100-200 mg/die. 500-1000 mg/die werden bei einer akuten einseitigen Erblindung empfohlen sowie beim Auftreten von Amaurosis fugax Attacken oder dem Nachweis von cotton-wool-Herden bei der Augenhintergrundspiegelung. Bei der Polymyalgia rheumatica ohne assoziierte Symptome einer Arteriitis temporalis werden 30 mg/die als ausreichend angesehen (7).

Eine neuere Studie (77) zeigt den erfolgreichen Einsatz der initialen Glukokortikoid-Pulstherapie bei der Riesenzellerarteriitis, jedoch sind für den klinischen Routineeinsatz noch weitere Studien erforderlich.

Eine zur Kortisontherapie zusätzliche Gabe von NSAR, wie zum Beispiel ASS, zeigt einen synergetischen Effekt auf die Suppression proinflammatorischer Zytokine (131) und senkt das Auftreten von Visusverlust und cerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit einer Riesenzellerarteriitis.

zellarteriitis (68,81). Eine generelle Ulkusprophylaxe, z.B. mit Protonenpumpen-Hemmern, wird dabei empfohlen (7). Dies gilt auch für die Kortikoid-Monotherapie (111).

Bezüglich der zusätzlichen Gabe von Immunsuppressiva, wie Azathioprin oder Cyclosporin A, oder TNF-Blockern gibt es keine Evidenz für einen Glukokortikoid-sparenden Effekt (38,53,108,113). Am ehesten ist bei Berücksichtigung der Nebenwirkungen die zusätzliche Gabe von Methotrexat gerechtfertigt, wobei auch hier unterschiedliche Ergebnisse vorliegen (28,52,60,121).

Da bei akutem Visusverlust die initial hochdosierte intravenöse Kortisontherapie nicht immer zu einer Besserung führt, wird die zusätzliche Gabe von Heparin und Thrombozytenfunktions-Hemmern diskutiert. Ein Fallbericht liegt vor, bei dem es durch eine Heparinbehandlung zu einer Besserung kam, nachdem zuvor die hochdosierte intravenöse Cortisontherapie nicht erfolgreich war (25). In einer weiteren Kasuistik wird bei der RZA eine Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und Heparin empfohlen, um das Risiko eines cerebrovaskulären Infarktes zu vermindern (102).

Eine besondere Bedeutung bei der Kortisontherapie hat die Osteoporoseprophylaxe bzw. -therapie (61). So sollte bei Behandlungsbeginn eine Knochendichtemessung erfolgen, um die knochenschützenden Begleitmaßnahmen festlegen zu können (42,62). Diese bestehen aus der Gabe von Calcium, Vitamin D und bei schon bestehender Osteoporose oder Risikopatienten aus der zusätzlichen Gabe von Bisphosphonaten (62).

### **1.10 Komplikationen und Prognose**

Zwei Gefahren drohen jedem RZA- bzw. PMR-Patienten: zum einen die Fehldiagnose und zum anderen ein verzögerter Therapiebeginn.

Ist die Diagnose richtig gestellt und die Therapie erfolgreich eingeleitet worden, ist der weitere Verlauf der Krankheit meist durch eine Abfolge von Remissionen und Rezidiven gekennzeichnet (42). So liegt die Rezidivrate der AT zwischen 40 und 90 % (11).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt zwischen drei und vier Jahren mit breiter Streuung nach oben und unten (42). Da es sich bei der RZA um eine sich selbst limitierende Krankheit handelt, heilt sie eines Tages komplett aus (62).

## 2. Ziele der vorliegenden Untersuchung

Kraniozervikale Arterien sind bei der Riesenzellerteriitis sehr häufig befallen. Viele von ihnen sind für die Ultraschalldiagnostik einfach zugänglich und nicht-invasiv langstreckig untersuchbar. Mit Einführung der hochauflösenden farbkodierten Duplexsonographie ist die Beschallung der kleinelumigen Arterien möglich, die für die Diagnose der Riesenzellerteriitis routinemäßig bioptisch-histologisch untersucht werden.

Um die diagnostische Bedeutung der Ultraschalldiagnostik der kraniozervikalen Arterien für die klinische Praxis zu bewerten, wurden die Ergebnisse dieser Diagnostik bei 317 Patienten ausgewertet, bei denen in den Jahren 1998 bis 2006 im Klinikum Augsburg die kraniozervikalen Arterien mit der Fragestellung „Riesenzellerteriitis“ sonographisch untersucht wurden.

Folgende Fragestellungen sollen bearbeitet werden:

1. An welchen einfach zugänglichen kraniozervikalen Arterien sind RZA-spezifische Veränderungen häufig nachzuweisen?
2. Wie verteilen sich diese Befunde auf die verschiedenen klinischen Prägnanztypen?
3. Wie ist der Stellenwert der Ultraschalldiagnostik im Vergleich zur Biopsie bezüglich charakteristischer Maßzahlen (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert, Effizienz) für die Testgüte einzuschätzen?
4. Welchen Beitrag leistet die Ultraschalldiagnostik kraniozervikaler Arterien bei RZA-Patienten mit negativer oder nicht verfügbarer Biopsie?
5. Inwieweit läßt sich ein Punkte-Score für die Diagnose der Riesenzellerteriitis bzw. der Arteriitis temporalis entwickeln, der anstelle der Biopsie auf der Ultraschalldiagnostik sowie charakteristischen klinischen Symptomen und Befunden beruht?
6. Wie treffsicher ist dieser Score im Vergleich zu den ACR-Kriterien bzw. zur Biopsie als alleinigem diagnostischen Kriterium?
7. Wie reproduzierbar und treffsicher erweist sich dieser Score in einer prospektiv untersuchten Validierungsgruppe?



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektive**

Die Untersuchung befasst sich mit den Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 1998 bis August 2006 im Klinikum Augsburg einer Ultraschalluntersuchung der kranialen und zervikalen Arterien unterzogen. Um eine hohe „pretest probability“ zu erreichen, wurden nur die Patienten in die Datensammlung aufgenommen, bei denen die Fragestellung „Riesenzellerarteriitis“ lautete.

Die RZA-Score-, die PMR- und die Kontrollgruppe beinhalten alle Patienten, die zwischen Januar 1998 und März 2005 untersucht wurden. In die Validierungsgruppe gingen alle Patienten ein, bei denen im Zeitraum von Juli 2005 bis August 2006 die Ultraschalluntersuchung mit der Fragestellung „Riesenzellerarteriitis“ durchgeführt wurde.

Damit die Patienten den einzelnen Kollektiven zugeteilt werden konnten, mussten folgende Voraussetzungen vorliegen:

- eine vollständige Dokumentation, d.h. Arztbrief mit Anamnese, klinischen Untersuchungsbefunden und dem weiteren Verlauf unter Therapie
- eindeutige Festlegung der Diagnose
- die für die Fragestellung relevanten Laborbefunde
- eine hochauflösende Farbduplexsonographie und eine Dopplersonographie durchgeführt zu dem Zeitpunkt, an dem die Verdachtsdiagnose der RZA gestellt wurde
- Alter bei Durchführung der Diagnostik  $\geq 50$  Jahre

Ausgeschlossen wurden Patienten, die unter einer bereits diagnostizierten RZA litten, zur Verlaufskontrolle kamen oder bei denen aufgrund eines Rezidives die Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurde. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen nicht alle relevanten Daten vorlagen.

Dieses Gesamtkollektiv wurde in folgende Untergruppen aufgeteilt:

##### **3.1.1 RZA-Score-Gruppe: Patienten mit verschiedenen Manifestationen der RZA**

Voraussetzung für die Aufnahme in diese Gruppe war, dass die Diagnose „RZA“ durch einen mit diesem Krankheitsbild erfahrenen Untersucher eindeutig bestätigt wurde. Diese „Expertenmeinung“, die retrospektiv unter Berücksichtigung aller vorhandenen diagnostischen Daten, der Therapie und des weiteren klinischen Verlaufs erstellt wurde, wird als „Goldstandard“ angesehen.

Patienten, bei denen als Erstmanifestation ausschließlich eine PMR festgestellt wurde und die sonst keine anderen Manifestationen aufwiesen, wurden nicht in diese Gruppe aufgenommen. Das beschriebene Kollektiv dient zur Ermittlung eines Scores für die Diagnose einer RZA und wird daher als RZA-Score-Gruppe bezeichnet.

### **3.1.2 PMR-Gruppe: RZA-Patienten mit PMR als einziger Manifestation**

Zu diesem Kollektiv gehören alle Patienten, bei denen eine PMR neu diagnostiziert wurde und die sonst keine anderen Manifestationen der RZA aufweisen. Auch sie wurden nur in die Gruppe aufgenommen, wenn die Diagnose PMR eindeutig durch die „Expertenmeinung“ bestätigt wurde.

### **3.1.3 Kontrollgruppe**

Dieses Kollektiv enthält die Patienten, bei denen im abschließenden Arztbrief eine andere Diagnose gestellt wurde, da die weitere Diagnostik und der klinische Verlauf keinen Anhalt für das Vorliegen einer RZA einschließlich aller Manifestationsformen ergab.

Alle Patienten, bei denen zwar eine andere Abschlussdiagnose als die RZA festgestellt wurde, aber kein sicherer Ausschluss der RZA möglich war, wurden nicht in diese Gruppe miteinbezogen.

### **3.1.4 Validierungsgruppe**

Nachdem die Rekrutierung der Patienten für die RZA-Score-, PMR- und Kontrollgruppe im März 2005 abgeschlossen war, validierten wir den Ultraschall-Score mit den Patienten, die von Juli 2005 bis zum Ende der Untersuchungsperiode im August 2006 wegen der Verdachtsdiagnose „RZA“ untersucht wurden.

Zu diesem Zweck wurde bei diesen Patienten aufgrund der in der Krankenakte bei Aufnahme dokumentierten Befunde unter Verwendung des in Kap. 4.5.6 beschriebenen Scores eine RZA diagnostiziert bzw. ausgeschlossen. Anschließend verglichen wir diese ausschließlich auf dem Score beruhende Diagnose mit der Abschlussdiagnose des Arztbriefes. In unklaren Fällen wurde wiederum ein Expertenurteil eingeholt, um so eine endgültige und verbindliche Aussage zu bekommen.

## **3.2 Untersuchungsverfahren**

### **3.2.1 Körperliche Untersuchung**

Die Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten wurden durch die behandelnden Ärzte der verschiedenen Abteilungen des Klinikums Augsburg durchgeführt und von ihnen in den abschließenden Arztbriefen dokumentiert.

### **3.2.2 Labordiagnostik**

Die Laboruntersuchungen erfolgten im Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Umwelthygiene des Klinikums Augsburg.

Das C-reaktive Protein (CRP) im Serum wurde innerhalb von drei Stunden nach Blutentnahme mittels eines automatisierten partikelverstärkten Turbidimetrie-Inhibitions-Immunoassays am Dimension RxL (Dade-Behring, Marburg) gemessen, wobei der Variationskoeffizient der Unpräzision  $< 3\%$  lag (maximal zulässige Unpräzision nach den Richtlinien der Bundesärztekammer:  $8\%$ ) (103).

Die Bestimmung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) nach Westergren aus EDTA-Blut erfolgte ebenfalls innerhalb von drei Stunden nach Blutentnahme vollautomatisch und Temperatur-korrigiert mit Hilfe des automatisierten BSG-Messgerätes StaRRsed II bzw. III (Mechatronics BV – Europe, Hoorn, Niederlande).

Ab Mitte 2004 wurde der StaRRsed III durch den „Test 1“ (Alifax S.p.A., Padua, Italien) ersetzt, der die Blutkörperchen-Sedimentations-Kinetik (BSK) im EDTA-Blut photometrisch durch Änderung der optischen Dichte innerhalb von 20 sec misst. Diese Methode korreliert sehr gut mit der klassischen Westergren-Methode (Korrelationskoeffizient: 0.97) und wird nicht durch Anämie, Kälte-Antikörper und andere präanalytische Faktoren beeinflusst (37).

### **3.2.3 Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) und Dopplersonographie**

Die Ultraschalldiagnostik fand bei allen Patienten vor der Biopsie statt und wurde ausschließlich von einem Untersucher mit langjähriger Erfahrung auf diesem Gebiet durchgeführt.

### 3.2.3.1 FKDS der A. temporalis superficialis und A. occipitalis und deren Äste

Die Durchführung erfolgte mittels eines Siemens Sonoline Elegra Ultraschallsystems (Siemens, Erlangen, Deutschland). Für alle Untersuchungen wurde ein hochauflösender 13 MHz Linearschallkopf (VFX 13-5) mit variabler Schallemissionsfrequenz von 7,2 – 12,0 MHz verwendet. Die Standardparameter für den B-Mode waren eine Emissionsfrequenz von 9 MHz, ein Dynamikbereich von 50 dB und eine Verstärkung von 70 dB. Axial betrug die Auflösung 0,35 mm, lateral 0,45 mm. Für die p-w-Dopplersonographie wurde ein Wandfilter von 50 Hz und eine Ausgangspulsrepetitionsfrequenz von 3125 Hz verwendet.

Die Untersuchung der A. temporalis superficialis (ATS) (siehe Abb. 3) und der A. occipitalis (AOCC) erfolgte in Longitudinal- und Transversalschnitten so umfassend wie möglich und dauerte zwischen 20 und 30 Minuten.

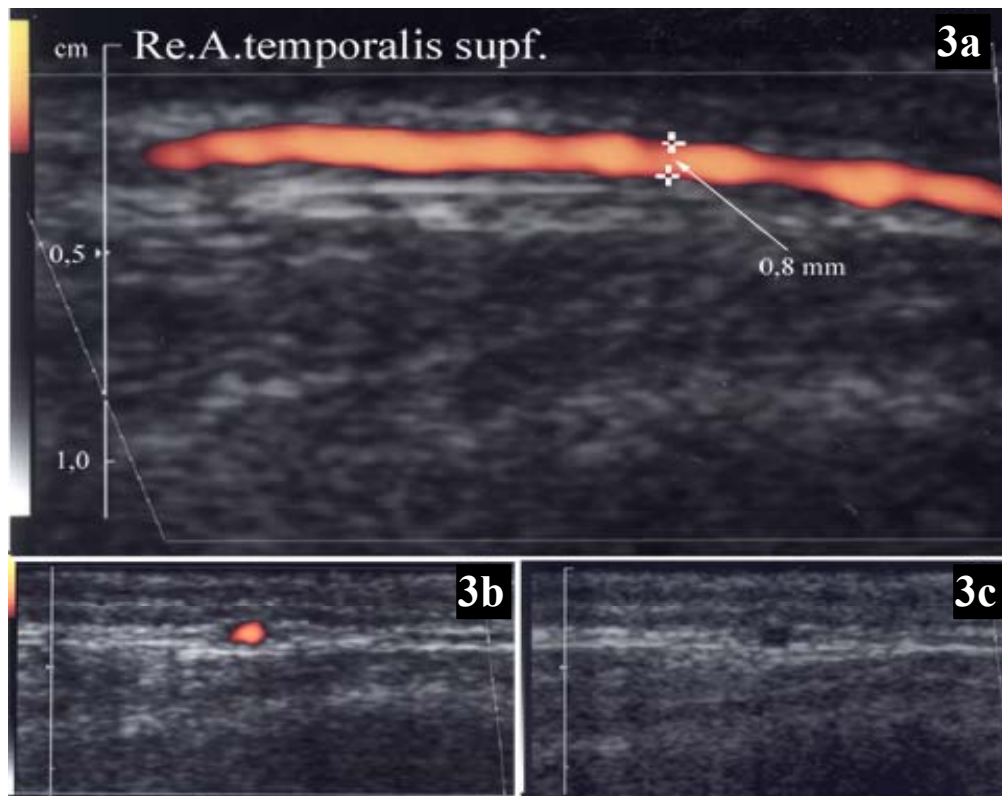


Abb. 3 a-c: Sonographische Darstellung des hinteren Astes einer normalen ATS bei einem 49-jährigen Probanden. Darstellung des durchströmten Arterienlumens von 0,8 mm Durchmesser der in der Fascia temporalis verlaufenden ATS farbkodiert mit dem „power mode“ im Längs- (3a) und Querschnitt (3b) sowie im B-Bild (3c)  
Arterielle Wandstrukturen sind im Normalfall nicht abzugrenzen.

Die in den Abbildungen 3,5,6,7 und 8 dargestellten Ultraschallbilder wurden mir freundlicherweise von Dr. K. Pfadenhauer zur Verfügung gestellt.

Die ATS wird dabei vor dem Ohr aufgesucht und nach kranial weiterverfolgt, wo sich die Arterie meist in Höhe des oberen Ohransatzes in einen vorderen und hinteren Ast aufteilt. Diese beiden Äste sind häufig gleichkalibrig, können aber auch Kaliberschwankungen aufweisen mit einem dominierenden vorderen oder hinteren Ast und Hypoplasie des anderen Astes. Die ATS verläuft über der Schädelkalotte in der Fascia temporalis (Abb. 4), die mit ihren beiden Blättern im B-Bild dargestellt werden kann. Die AOCC wird hinter dem Mastoid aufgesucht, von wo die Arterie meist zunächst nach medial und dann weiter nach kranial verläuft.

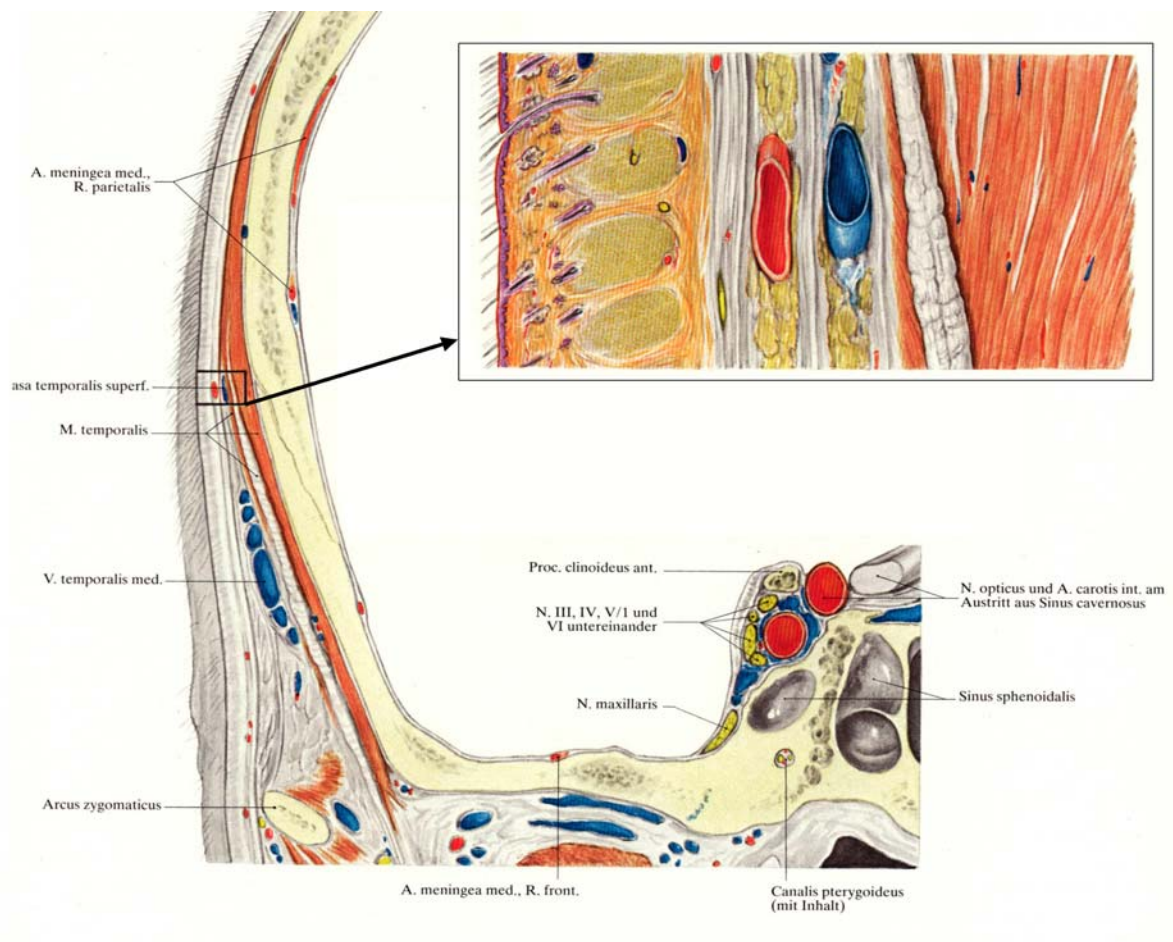


Abb.4: Anatomie des Verlaufes der ATS zwischen den Blättern der Fascia temporalis, die sich auch sonographisch hyperechogen (Abb.3b u. c) darstellen lässt. (aus v. Lanz T, Wachsmuth W. Praktische Anatomie. Erster Band. Berlin: Springer)

### **3.2.3.2 FKDS der A. carotis und A. vertebralis**

Die Untersuchung der Aa. carotis communis, interna und externa erfolgte ebenfalls mit einem Siemens Sonoline Elegra Ultraschallsystem und einem 7,5 MHz Linearschallkopf in longitudinalen und transversalen Schnitten.

### **3.2.3.3 Dopplersonographie der A. subclavia und der A. supratrochlearis**

Die Beschallung der A. subclavia erfolgte mit einer 4 MHz Stiftsonde und wurde nach allgemein akzeptierten Richtlinien (134) durchgeführt und bewertet.

Die Dopplerefrequenzverschiebung an der A. supratrochlearis wurde mit einem direktionalen continuous-wave-Dopplersystem und einer 8 MHz Stiftsonde gemessen.

### **3.2.4 Biopsie**

Die Durchführung der Biopsie der A. temporalis bzw. A. occipitalis erfolgte in der Ambulanz des Klinikums Augsburg durch die diensthabenden Gefäßchirurgen. Auf die Biopsie wurde verzichtet, wenn die Patienten unter einer gerinnungshemmenden Therapie mit Cumarinen standen oder wenn bei der zuvor durchgeführten Dopplersonographie ein Kollateralfluss in der A. supratrochlearis und hochgradige Stenosen der ipsilateralen A. carotis interna festgestellt wurden.

Die histologische Begutachtung des Biopsates erfolgte durch das Institut für Pathologie am Klinikum Augsburg.

### **3.3 Auswertung der Befunde**

Für die Auswertung der Daten wurde eine Excel-Datei erstellt, in der die Patienten, ihre demographischen Daten, die klinische Symptomatik, die Befunde der körperlichen Untersuchung, die relevanten Laborwerte bei Erstuntersuchung und im weiteren Verlauf und die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung und Biopsie eingetragen wurden. Gegebenenfalls wurde auch die Art und Dauer der vorbestehenden bzw. durchgeführten immunsuppressiven Therapie aufgelistet.

Im Folgenden sind die für die Auswertung verwendeten Einzeldaten im Detail aufgeführt:

### 3.3.1 Klinische Symptomatik und körperliche Untersuchungsbefunde

Anamnese und Beschwerdebild wurden bzgl. der folgenden Symptome ausgewertet:

- beidseitiger Schultergürtelschmerz
- Morgensteifigkeit
- Schmerzen im Beckengürtel
- Sehstörungen
- Schluckstörungen
- B-Symptomatik und/oder Depression
- Kopfschmerz
- Kämmerschmerz
- Kauschmerz
- Zungenschmerz
- Ischämiesymptomatik im Arm bei Belastung

Hinsichtlich des körperlichen Untersuchungsbefundes wurden berücksichtigt:

- Palpationsbefund der A. temporalis superficialis und/oder der A. occipitalis
- Druckschmerzhaftigkeit der Oberarmmuskulatur
- Aktive und passive Beweglichkeit des Schultergelenks

### 3.3.2 Laborbefunde

Als Entzündungsparameter wurde das CRP im Serum bzw. die BSG oder BSK berücksichtigt. Es wurden jeweils die Werte bei Aufnahme (= Tag der Aufnahme bis zum 5. stationären Tag) und - soweit verfügbar - die Werte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und im weiteren Verlauf in die Datei aufgenommen.

Referenzbereiche:

CRP: 0 – 0,5 mg/dl

BSG und BSK: 0 – 20 mm in der 1. Stunde bei einem Alter  $\geq$  50 Jahre

### 3.3.3 Sonographiebefunde

Die Ultraschallbefunde wurden nach etablierten Richtlinien bewertet (134).

#### 3.3.3.1 Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

Bei der farbkodierten Duplexsonographie wurde, sofern nicht Richtungsänderungen des Gefäßes dafür verantwortlich waren, ein segmentaler Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit mit

poststenotischen Strömungsstörungen als Stenose gewertet, wobei mindestens eine Verdoppelung der intrastenotischen systolischen Maximalgeschwindigkeit im Vergleich zum prästenotischen Wert erforderlich war. Ein fehlender Fluss in einem klar erkennbaren Lumen wurde als Verschluss gewertet.

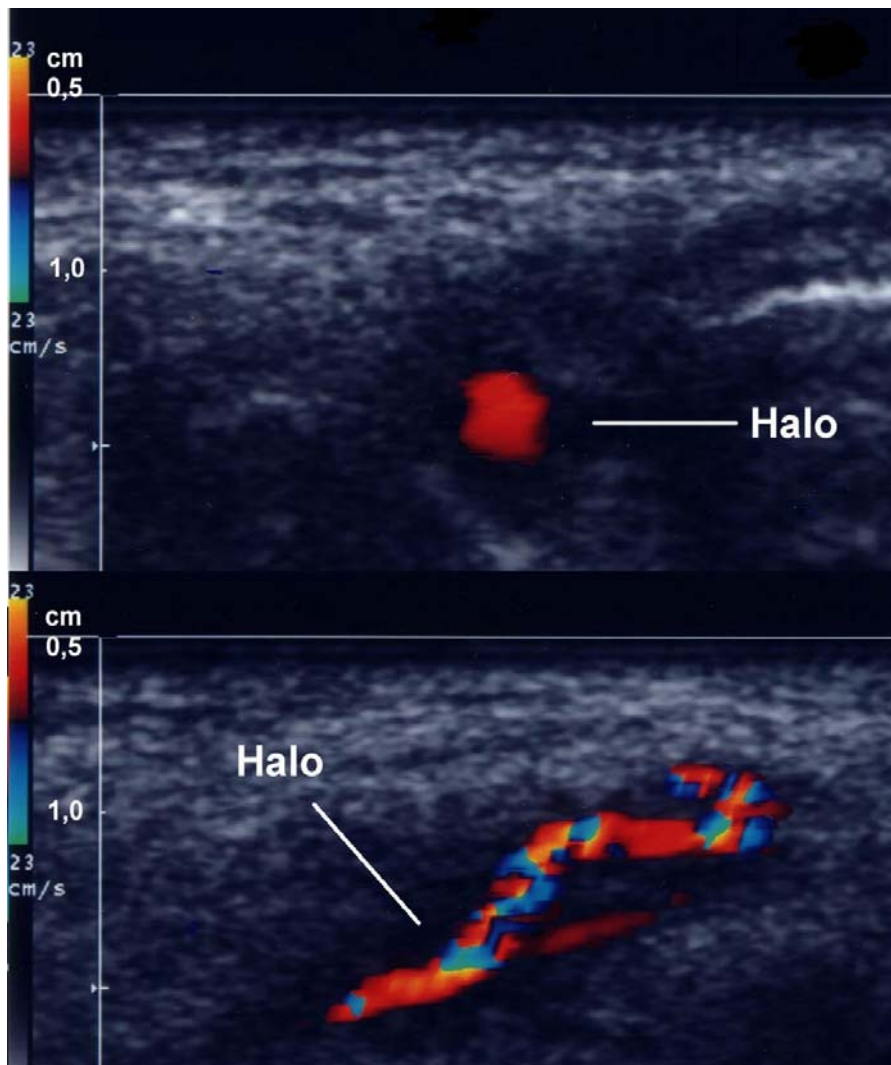


Abb. 5: Arteria temporalis superficialis im Quer- und Längsschnitt mit typischem Befund eines Halos

Eine um die gesamte Arterie herumreichende, echoarme konzentrische Wandverdickung, die das Gefäß im Querschnitt hofartig umgibt, wurde als „Halo“ bewertet. Im Längsschnitt erscheint der Halo als symmetrische, langstreckige, hypoechogene Wandverdickung. Ihr liegt am ehesten ein entzündlich bedingtes Wandödem zugrunde (115).

Abbildung 5 zeigt im „color mode“ den typischen farbduplexsonographischen Befund eines Halos an der Arteria temporalis superficialis im Längs- und Querschnitt. Die Abbildungen 6 und 7 zeigen im „power mode“ Halos an der A. carotis communis.



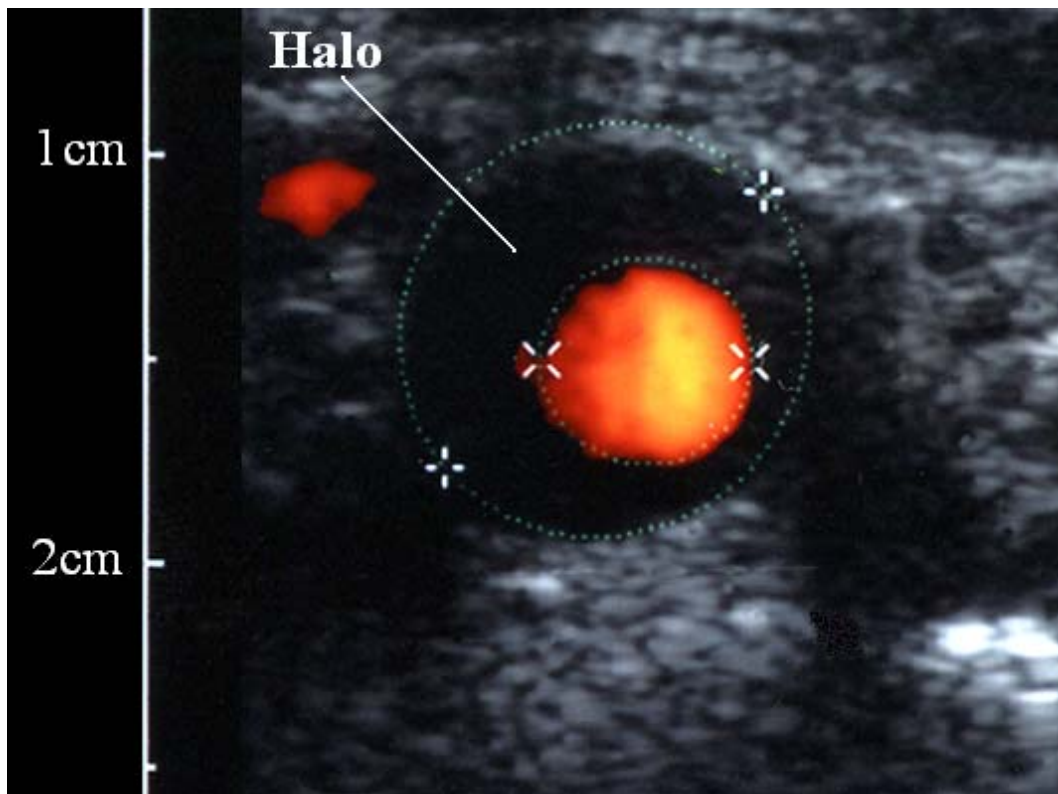


Abb. 6: Arteria carotis communis im Querschnitt mit typischem Halo bei einer 73-jährigen Patientin mit Arm-Claudicatio

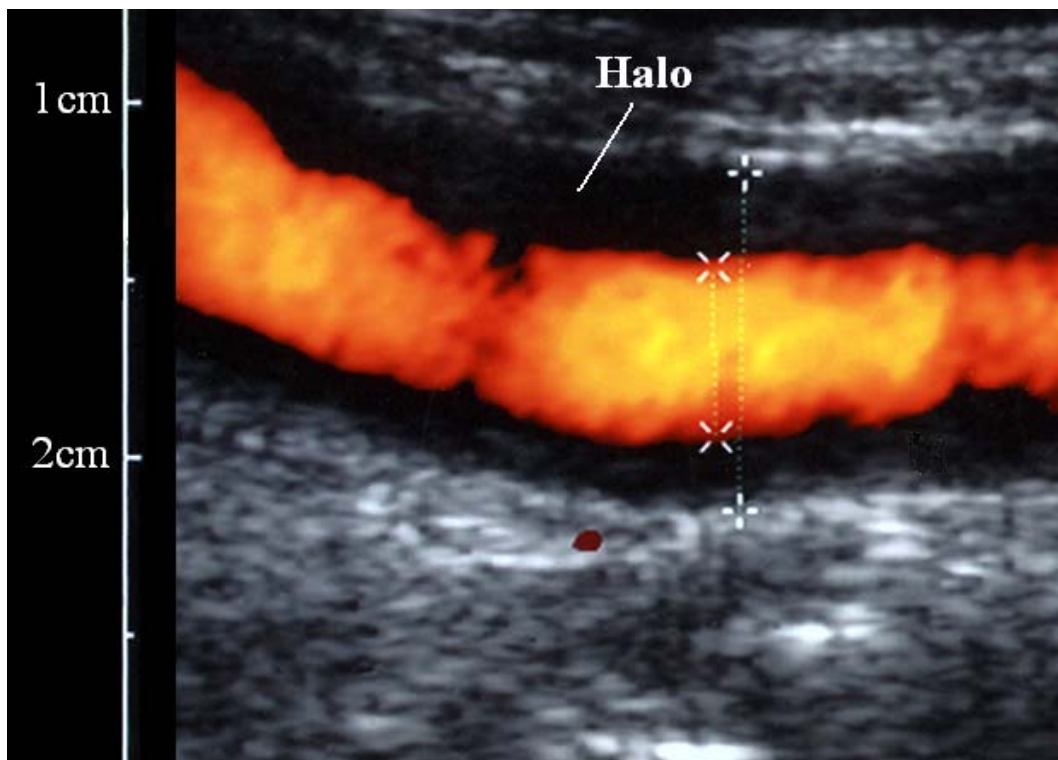


Abb. 7: Arteria carotis communis im Längsschnitt mit typischem Halo bei einer 73-jährigen Patientin mit Arm-Claudicatio

Abbildung 8 zeigt neben der Anatomie einen Normalbefund der A. vertebralis im FKDS sowie einen RZA-typischen Befund mit Halo und Stenose.

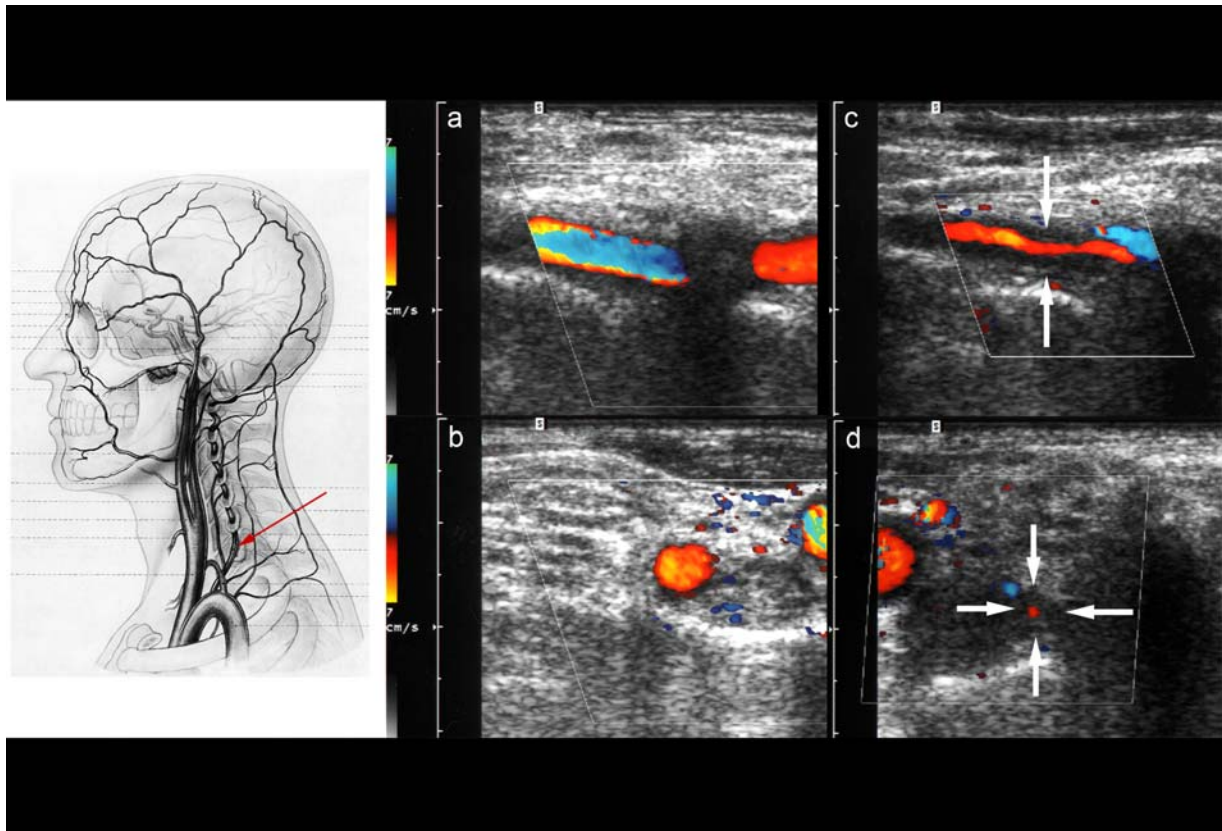


Abb. 8: FKDS der A.vertebralis im VI Segment: Längs-(a,c) und Querschnitte (b,d) mit Normalbefund (a,b) und mit konzentrischem Halo und ausgeprägter Stenose (c,d; Pfeile) (Anatomische Abbildung modifiziert nach Büdingen HJ et al. Doppler-Sonographie der extrakraniellen Hirnarterien. Stuttgart: Thieme)

### 3.3.3.2 c-w-Doppler-Sonographie

Die Untersuchung der A. supratrochlearis, für die synonym der Begriff „periorbitale Arterien“ verwendet wird, und der A. subclavia erfolgte mittels der direktionalen continuous-wave Dopplersonographie. Abbildung 9 zeigt die Durchführung der Doppleruntersuchung mittels Stiftsonde und einen normalen dopplersonographischen Befund der A. supratrochlearis vor und nach Kompression (Balken) der ipsilateralen ATS.

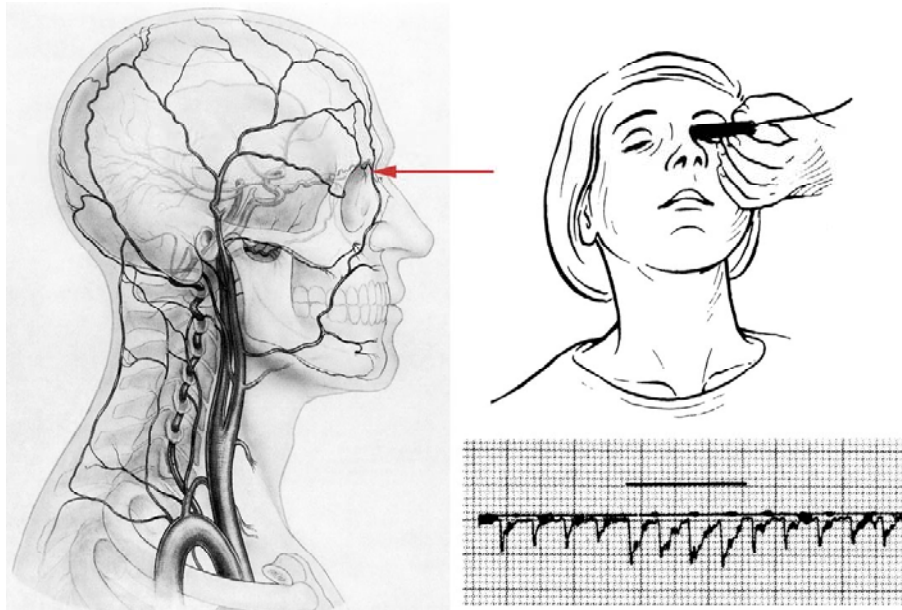


Abb. 9: c-w-Doppler-Sonographie der A. supratrochlearis (periorbitale Arterien)  
 Orthograde Strömung mit Anstieg der Dopplerfrequenz nach Kompression  
 der ipsilateralen Äste der ACE.  
 (modifiziert nach Büdingen HJ et al. Doppler-Sonographie der extrakraniellen Hirnarterien.  
 Stuttgart: Thieme)

Abbildung 10 zeigt verschiedene pathologische Zustände der Auge und Augenhöhle versorgenden Arterien.

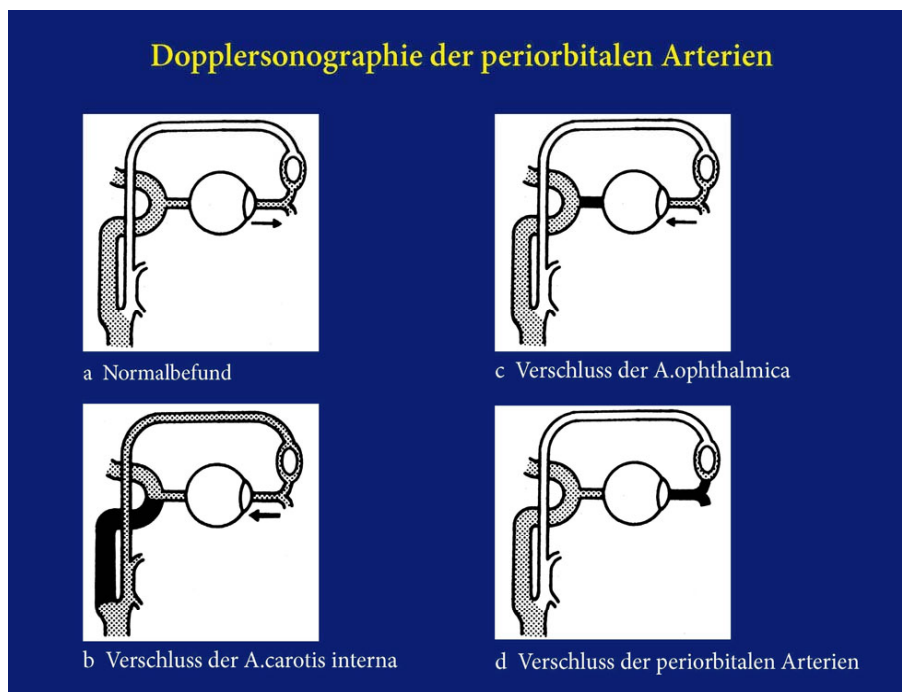


Abb. 10: Verschiedene Befunde der periorbitalen Arterien (A. supratrochlearis)  
 (modifiziert nach Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden  
 Arterien. Berlin: Springer)

a = „A“-Fluss: orthograd unauffällig

c = „D<sub>0</sub>“-Fluss: retrograde Strömung  
 ohne ipsilaterale ACI-Stenose

b = „D“-Fluss: retrograde Strömung  
 bei Verschluß der A. carotis int.

d = „C<sub>i</sub>“-Fluss: Nullfluss persistierend  
 nach Kompression

Je nach Lokalisation des Verschlusses werden unterschiedliche dopplersonographische Befunde an der A. supratrochlearis erhoben (siehe Abbildung 11).

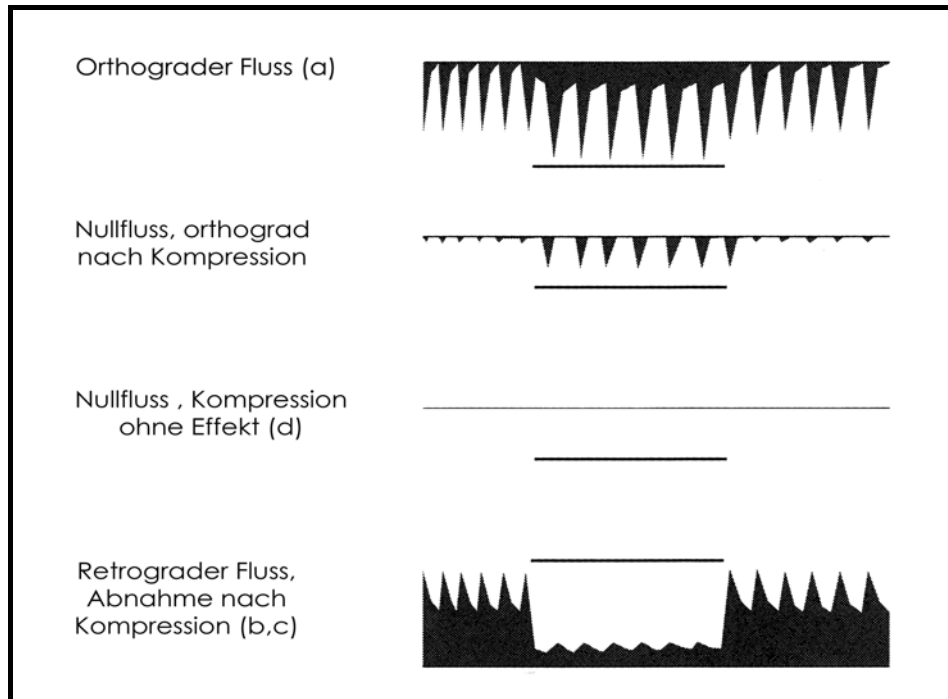


Abb.11: Dopplerfrequenzspektren an den periorbitalen Arterien entsprechend Abb.10 (modifiziert nach Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Berlin: Springer)

Bild „a“ in Abbildung 10 bzw. 11 stellt den Normalbefund dar. Dopplersonographisch liegt ein „orthograd normaler“ Fluss der A. supratrochlearis vor, der mit „A“ bewertet wird. Wird im Seitenvergleich eine um mehr als 50 % reduzierte Amplitude des Dopplersignals festgestellt, wird das Ergebnis mit „B“ gewertet.

Bild „b“ zeigt einen Verschluss der A. carotis interna (ACI), der wegen des Fehlens anderer Äste in der Regel vom Abgang bis zur Einmündung der A. ophthalmica (AO) reicht und damit eine retrograde Durchströmung der A. ophthalmica über Äste der ACE zulässt. Dieser dopplersonographische Befund, der durch die Unterbrechung der Strömung durch Kompressionsmanöver an der ATS oder A. facialis bestätigt werden muss, wird als retrograde Strömung mit „D“ bezeichnet. Bei Bild „c“ liegt ein Verschluss der A. ophthalmica vor, bei dem die arterielle Versorgung retrograd über Äste der AO erfolgt und ebenfalls durch Kompression der ATS und A. facialis unterbrochen werden kann. Da aber keine hochgradige ipsilaterale ACI-Stenose vorliegt, wird dieser Befund mit „D<sub>0</sub>“ gewertet. Dies gilt als RZA-typischer

Befund. Das letzte Bild („d“) stellt eine fehlende Strömung, einen sog. Nullfluss dar. Fehlt, wie in diesem Fall, ein Strömungssignal vor und nach Kompression der ipsilateralen Äste der A. carotis externa, wird dieser Befund als „RZA“-typischer nichtkompressibler Nullfluss“ gewertet und als „C<sub>i</sub>“-Fluss bezeichnet. Wird dagegen nach Kompression der ipsilateralen Äste der A. carotis externa ein Fluss festgestellt, liegt ein kompressibler „C“-Fluss vor, typisch bei hochgradigen ipsilateralen Stenosen der ACI.

Die Beschallung der A. subclavia erfolgte mit einer 4 MHz Stiftsonde und wurde nach allgemein akzeptierten Richtlinien (134) durchgeführt und bewertet.

### **3.3.4 Bewertungskriterien**

Um eine einheitliche Bewertung der verschiedenen diagnostischen Kriterien sicherzustellen, wurde genau festgelegt, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit ein Kriterium bei der Festlegung der Häufigkeitsverteilung und vor allem bei der Berechnung des Punktescores als positiv gewertet werden darf. Diese Voraussetzungen sind für die wichtigsten Symptome und Befunde in Tabelle 5 beschrieben.

Die in Tabelle 5 aufgelisteten Bewertungskriterien beruhen hinsichtlich der klinischen Symptome und Laborbefunde im Wesentlichen auf den ACR-Kriterien (Tab. 3). In der Literatur (101) ist noch umstritten, welche sonographischen Kriterien für die Diagnose der RZA herangezogen werden sollen. In dieser Arbeit wurde der Ultraschallbefund nur dann als eindeutig bzw. verdächtig für die Diagnose der RZA gewertet, wenn der weitgehend RZA-spezifische Halo bzw. ein C<sub>i</sub>- bzw. D<sub>0</sub>-Fluss der A. supratrochlearis nachweisbar waren. Stenosen und Verschlüsse ohne gleichzeitigen Halo wurden nicht gewertet, da sie häufig anderer Genese sind.

Tab. 5: Voraussetzungen, die bei den verschiedenen diagnostischen Kriterien erfüllt sein müssen, damit eine Positiv-Wertung möglich ist

|     | <b>Symptom/Befund:</b>  | <b>Voraussetzung für „positiv“-Wertung</b>  |
|-----|---|---|
| 1.  | Kopfschmerzen   | neu aufgetretene, ausgeprägte Kopfschmerzen, die durch keine andere Erkrankung erklärbar sind   |
| 2.  | Sehstörungen  | neu aufgetretene Gesichtsfelddefekte, Doppelbilder oder Erblindung  |
| 3.  | Kauschmerzen  | Schmerzen in der Kiefermuskulatur mit eventueller Schmerzverstärkung beim Essen und dadurch bedingter Einhaltung einer Pause  |
| 4.  | Kämmschmerzen   | Brennen oder Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut   |
| 5.  | Auffälligkeit der A. temporalis superficialis und/oder A. occipitalis (=ATS+) | prominente, druckdolente oder verhärtete A. temporalis superficialis und/oder A. occipitalis und/oder abgeschwächter oder fehlender Puls dieser Arterien  |
| 6.  | Polymyalgia rheumatica  | Vorhandensein von drei oder mehr Kriterien nach Bird (siehe Tabelle 4)  |
| 7.  | eindeutiger Ultraschall (= US+++)   | langstreckige Halos an mindestens zwei Gefäßen mit Verschluss oder Stenose  |
| 8.  | hochverdächtiger Ultraschall (= US++)   | -Halos an mindestens zwei Gefäßen ohne Verschluss oder Stenose<br>-oder nur ein Halo mit Verschluss oder Stenose an einem Gefäß<br>-oder C <sub>1</sub> - bzw. D <sub>0</sub> -Fluss an der A. supratrochlearis |
| 9.  | verdächtiger Ultraschall (= US+)  | nur ein kurzstreckiger Halo ohne Stenosen oder Verschluss   |
| 10. | deutlich erhöhte Entzündungsparameter im Blut bei Aufnahme (= CRP/BSG+)       | CRP $\geq$ 5,0 mg/dl; BSG bzw. BSK $\geq$ 50 mm/h (das Kriterium ist erfüllt, wenn einer der Werte erreicht oder überschritten wird)  |
| 11. | leicht erhöhte Entzündungsparameter im Blut bei Aufnahme (= CRP/BSG(+))       | CRP: 2,0 bis < 5,0 mg/dl; BSG bzw. BSK: 30 bis < 50 mm/h (das Kriterium ist erfüllt, wenn einer der Werte im Intervall liegt)   |
| 12. | Biopsie positiv (= Biopsie+)  | bioptisch eindeutig gesicherte RZA  |
| 13. | Biopsie fraglich (= Biopsie±)   | histologischer Befund mit abgelaufener RZA vereinbar jedoch kein sicherer Ausschluss einer anderen Diagnose möglich   |

### **3.4 Ermittlung des Punkte-Scores zur Diagnostik der RZA und Optimierung mittels der Kenngrößen Effizienz und Youden-Index**

Von den in die Excel-Datei aufgenommenen Symptomen bzw. Befunden wurden diejenigen ausgewählt, die für die Diagnose einer RZA am relevantesten erschienen. Durch Gewichtung der einzelnen Kriterien mit dem Faktor 1 – 3 wurde versucht, die Treffsicherheit des Scores zu optimieren. Außerdem wurden Hauptkriterien festgelegt, von denen zumindest eines positiv sein muss, damit die Diagnose RZA gestellt werden darf.

Durch unterschiedliche Kombination der einzelnen Haupt- und Nebenkriterien und der Gewichtungen ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten. Unter Berücksichtigung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen diagnostischen Kriterien für eine RZA in der RZA-Score-Gruppe und der Kontrollgruppe wurden die sinnvollsten Kombinationen der einzelnen Symptome und Befunde ausgewählt und ihre Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer RZA bei verschiedenen cut-off Werten des Punkte-Scores berechnet. Auf diese Weise konnte der Rechenaufwand in vertretbaren Grenzen gehalten werden.

Die Kombination von diagnostischen Kriterien wurde als die treffsicherste gewertet, bei der für einen bestimmten cut-off Wert des Punkte-Scores die höchste Effizienz errechnet wurde.

Die Effizienz stellt den Anteil an richtigen Vorausberechnungen bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle dar (siehe 3.5.2). Sie ist somit das entscheidende Bewertungskriterium für die Treffsicherheit eines Punkte-Scores. Da sie nur dann zuverlässig ist, wenn die Zahl der Patienten in der RZA-Gruppe und in der Kontrollgruppe ungefähr gleich hoch ist, wurde als zusätzliches Fallzahl-unabhängiges Bewertungskriterium bei den wichtigsten Tabellen der Youden-Index (135) verwendet. Er errechnet sich aus der Summe der Absolutwerte von Sensitivität und Spezifität minus 1 (z.B. Sensitivität 90 %, Spezifität 80 %, Youden-Index:  $0,9 + 0,8 - 1 = 0,7$ ).



### 3.5 Statistische Methoden

#### 3.5.1. Vergleich der Patientenkollektive bezüglich der demographischen Daten

Geschlechtsverteilung und Mittelwert mit Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Altersverteilung wurden für die verschiedenen Kollektive mittels der in Excel verfügbaren Funktionen berechnet.

Für die Überprüfung, ob sich die verschiedenen Patientenkollektive bezüglich Geschlechts- und Altersverteilung signifikant voneinander unterscheiden, wurde als Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  festgelegt. Für die Überprüfung des Merkmals „Geschlecht“ wurde der „exakte Test von R.A. Fisher“ und für die Überprüfung des Merkmals „Alter“ der  $\chi^2$ -Test und der Likelihood-Quotienten-Test verwendet. Für Auswahl und Durchführung der statistischen Tests wurden die Statistiklehrbücher von Campell, Sachs und Hartung (27,50,104) herangezogen.

#### 3.5.2. Berechnung von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerten

Um die charakteristischen Maßzahlen für die Validität von Ultraschalldiagnostik, Biopsie und Punkte-Score zu bestimmen, wurden die Ergebnisse in einer Vierfelder-Entscheidungstafel analysiert und das Ergebnis „gesicherte RZA aufgrund der Expertenmeinung ‚ja‘ bzw. ‚nein‘“ mit dem Ergebnis „vermutete RZA aufgrund der verschiedenen Befunde bzw. des Scores ‚ja‘ bzw. ‚nein‘“ verglichen (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Vierfelder-Entscheidungstafel zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität

| <b>Gesicherte RZA aufgrund<br/>der Expertenmeinung</b>                      | <b>ja</b>                  | <b>nein</b>                |
|---|----------------------------|----------------------------|
|   | <b>ja</b>                  | <b>nein</b>                |
| <b>Vermutete RZA aufgrund<br/>der verschiedenen Befunde bzw. des Scores</b> |                            |                            |
| <b>ja</b>   | <b>richtig<br/>positiv</b> | <b>falsch<br/>positiv</b>  |
| <b>nein</b>   | <b>falsch<br/>negativ</b>  | <b>richtig<br/>negativ</b> |

Diese Vierfeldertafel wurde entsprechend abgeändert auch zur Überprüfung der Validität des ermittelten Punkte-Scores für die Schnell-Diagnostik einer RZA verwendet.



Die Kenngrößen Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV), negativer Vorhersagewert (NPV), Effizienz, Prävalenz und likelihood ratio wurden mit den üblichen Formeln (24,125) berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig Positive}}{\text{richtig Positive} + \text{falsch Negative}} = \frac{\text{richtig Positive}}{\text{Zahl der Kranken}}$$

Die Sensitivität ist das Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass eine RZA richtig diagnostiziert wird.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig Negative}}{\text{richtig Negative} + \text{falsch Positive}} = \frac{\text{richtig Negative}}{\text{Zahl der Nichtkranken}}$$

Die Spezifität ist das Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass aufgrund der berücksichtigten Befunde keine RZA vorliegt.

$$\text{PPV} = \frac{\text{richtig Positive}}{\text{Gesamtzahl der Positiven}}$$

Der positive Vorhersagewert ist das Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass eine RZA vorliegt, wenn die Befunde bzw. der berechnete Score dafür sprechen.

$$\text{NPV} = \frac{\text{richtig Negative}}{\text{Gesamtzahl der Negativen}}$$

Der negative Vorhersagewert ist das Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass eine RZA nicht vorliegt, wenn die Befunde bzw. der berechnete Score nicht dafür sprechen.

$$\text{Effizienz} = \frac{\text{richtig Positive} + \text{richtig Negative}}{\text{Gesamtzahl der Fälle (n)}}$$

Die Effizienz stellt den Anteil an richtigen Vorausberechnungen bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle dar.

$$\text{Prävalenz} = \text{„pretest probability“} = \frac{\text{richtig Positive} + \text{falsch Negative}}{\text{Gesamtzahl der Fälle (n)}}$$

Die Prävalenz gibt den Anteil der Patienten einer Gruppe an, die an einer RZA erkrankt sind.

$$\text{Positive likelihood ratio} = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} \quad \text{negative likelihood ratio} = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}$$

Die likelihood ratio gibt an, um wieviel mal häufiger ein positives (negatives) Testresultat bei Personen mit (ohne) Erkrankung im Vergleich zu Personen ohne (mit) Erkrankung vorkommt.

### **3.5.3 Berechnung auf signifikante Unterschiede der Merkmalsfrequenzen**

Die Berechnung signifikanter Unterschiede der Häufigkeit der einzelnen Symptome und Befunde in den verschiedenen Gruppen erfolgte mit dem „exakten Test von R.A. Fisher“. Ein signifikanter Unterschied wurde für p-Werte  $\leq 0,05$  angenommen.

### **3.5.4 Ermittlung der Konstellation mit den besten Ergebnissen für Sensitivität, Spezifität und Effizienz im Punkte-Score, Definition von Variante und Kombination**

Die Entwicklung des Punkte-Scores erfolgte in Anlehnung an die Methodik, die Hunder et al. (55) bei der Evaluierung der ACR-Kriterien zur Klassifizierung der Riesenzellarteriitis verwendeten.

Zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität und Effizienz für die ausgewählten Kombinationen der Symptome und Befunde bei verschiedenen Schwellenwerten des Punkte-Scores wurde ein Rechenprogramm mittels Microsoft Visual Basic 6.0 (Programmiersprache innerhalb Access 2000) erstellt.

Bei der Auswahl und Gewichtung der verschiedenen diagnostischen Kriterien wurde zwischen Varianten und Kombinationen unterschieden:

Varianten unterscheiden sich durch unterschiedliche Hauptkriterien, Kombinationen dagegen durch unterschiedlich gewichtete Einzelkriterien bei ansonsten konstanten Hauptkriterien (siehe Anhang 1 bis 3).

Eine Konstellation ist definiert durch die Trias: Variante, Kombination und cut-off Wert. Während es für eine definierte Variante durch unterschiedliche Gewichtung zahlreiche Kombinationen gibt, für die sich wiederum je nach cut-off Wert verschiedene Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität und Effizienz ergeben, sind die Resultate dieser Bewertungskriterien bei einer bestimmten Konstellation eindeutig festgelegt.

Für jede Variante wurde ein Datenblatt erstellt, auf dem die berechneten Sensitivitäten und Spezifitäten der ausgewählten Kombinationen für verschiedene cut-off Werte des Punkte-Scores zusammengestellt wurden. Mit Hilfe eines Suchprogrammes wurden die Konstellationen aus Varianten und Kombinationen ermittelt, bei denen sich die höchsten Werte für die Effizienz bzw. den Youden-Index bei einem bestimmten cut-off Wert ergaben.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektive**

#### **4.1.1 RZA-Score-Gruppe**

Insgesamt 130 Patienten hatten als Abschlussdiagnose eine Riesenzellarteriitis. Davon wurde bei 122 die Diagnose retrospektiv durch das Expertenurteil zweifelsfrei bestätigt. Bei 8 Patienten war eine eindeutige Festlegung nicht möglich.

Von den 122 bestätigten RZA-Patienten erfüllten 9 die in Kapitel 3.1 postulierten Bedingungen nicht: 4 Patienten wurden bereits auswärts diagnostiziert, bei 3 Patienten fehlte der Sonographiebefund bei Erstdiagnose und bei 2 Patienten waren nur Informationen über den Verlauf verfügbar. Die RZA-Score-Gruppe reduzierte sich somit auf 113 Patienten.

Von diesen 113 Patienten der RZA-Score-Gruppe wurde bei 82 (= 73 %) die Diagnose im Funktionsbereich Rheumatologie der 3. Medizinischen Klinik des Klinikums Augsburg gestellt, 15 Patienten (= 13 %) kamen von anderen Kliniken für Innere Medizin des Hauses, 10 (= 9 %) wurden in der Neurologischen Klinik, 5 (= 4 %) in der Augenklinik und eine Patientin (= 1 %) in der Frauenklinik diagnostiziert.

#### **4.1.2 PMR-Gruppe**

Bei 51 Patienten wurde eine PMR diagnostiziert. Davon konnte die Diagnose bei 9 Patienten retrospektiv nicht eindeutig bestätigt werden. Drei Patienten erfüllten die festgelegten Bedingungen nicht: bei zwei Patienten war aufgrund eines Rezidives die Ultraschalluntersuchung durchgeführt worden, bei einem Patienten waren nur Informationen über den Verlauf vorhanden. Die PMR-Gruppe umfasste somit 39 Patienten. 36 Patienten (= 92 %) davon wurden im Funktionsbereich Rheumatologie diagnostiziert, zwei (= 5 %) stammten aus der Neurologischen Klinik und ein Patient (= 3 %) kam aus einer der übrigen Kliniken für Innere Medizin des Hauses.

### 4.1.3 Kontrollgruppe

Von den 120 Patienten, bei denen in der Abschlussdiagnose keine RZA diagnostiziert wurde, erfüllten 28 Patienten die Bedingungen nicht: 8 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt jünger als 50 Jahre, bei 8 Patienten lagen unzureichende Informationen vor und bei 12 Patienten konnte eine mögliche RZA nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur Kontrollgruppe gehörten damit 92 Patienten. 53 Patienten (= 58 %) der Kontrollgruppe wurden im Funktionsbereich Rheumatologie, 16 (= 17 %) in der Augenklinik, 11 (= 12 %) in den anderen Kliniken für Innere Medizin des Klinikums und 9 (= 10 %) in der Neurologischen Klinik diagnostiziert. Jeweils ein Patient (= 1 %) stammte aus der HNO-Klinik, Gefäßchirurgie und der Notaufnahme.

In Tabelle 7 sind die Abschlussdiagnosen der Patienten in der Kontrollgruppe zusammengefasst.

Tab. 7: Abschlussdiagnosen der Kontrollgruppe

| <b>Diagnose</b>   | <b>Anzahl</b> | <b>Prozent</b> |
|---|---------------|----------------|
| arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen<br>(z.B. AION, Zentralarterienverschluss)  | 23            | 25,0           |
| Infektionen (z.B. Borreliose, Virusinfektion)   | 12            | 13,0           |
| Cephalgien unterschiedlicher Genese<br>(z.B. Migräne, Spannungskopfschmerz)   | 10            | 10,9           |
| nicht durch RZA bedingte Vaskulitiden<br>(Panarteriitis nodosa 3x, Wegener'sche Granulomatose 2x, Polyangiitis 2x, nicht näher klassifizierbare Vaskulitiden der kleinen Gefäße 2x) | 9             | 9,8            |
| chronische Polyarthritits   | 8             | 8,7            |
| sonstige Diagnosen<br>(z.B. Arthrose, psychogene Erkrankung, Trauma, Tumor)   | 30            | 32,6           |

### 4.1.4 Validierungsgruppe

Von den 99 Patienten, bei denen eine Ultraschalluntersuchung mit dem Verdacht bzw. zum Ausschluss einer Riesenzellarteriitis durchgeführt wurde, erfüllten 19 Patienten die Bedingungen nicht: bei zehn Patienten konnte eine Riesenzellarteriitis nicht sicher bestätigt bzw. ausgeschlossen werden, bei fünf Patienten war bereits eine RZA bzw. PMR bekannt, bei zwei

Patienten lagen unzureichende Informationen vor und zwei Patienten erfüllten aufgrund ihres Alters die Kriterien nicht.

Sieben Patienten mit der alleinigen Manifestation einer PMR - ohne Hinweis auf eine andere Manifestationsform der RZA - wurden nicht berücksichtigt, da bei ihnen eine andere Fragestellung zur Durchführung der Ultraschalldiagnostik führte.

Letztendlich gingen 73 Patienten in die Validierungsgruppe ein. Von diesen kamen 40 Patienten (= 54,8 %) vom Funktionsbereich Rheumatologie, elf Patienten (= 15,1 %) von der Augenklinik, zehn Patienten (= 13,7 %) von der Neurologischen Klinik und sieben Patienten (= 9,6 %) von anderen Kliniken für Innere Medizin. Jeweils zwei Patienten (= 2,7 %) wurden von der Gefäßchirurgie bzw. Notaufnahme überwiesen und ein Patient (= 1,4 %) stammte aus der HNO-Klinik. Bei 31 Patienten der Validierungsgruppe wurde eine Riesenzellarteriitis diagnostiziert: von diesen hatten 28 eine Arteriitis temporalis, zwei Patienten die okkulte Form der Riesenzellarteriitis und ein Patient die large-artery Variante. Bei den übrigen 42 Patienten konnte nach Abschluss aller Untersuchungen eine Riesenzellarteriitis ausgeschlossen werden. In Tabelle 8 sind die Abschlussdiagnosen der 42 Patienten mit anderen Erkrankungen zusammengefasst.

Tab. 8: Abschlussdiagnosen der Patienten mit anderen Erkrankungen

| <b>Diagnose</b>  | <b>Anzahl</b> | <b>Prozent</b> |
|--|---------------|----------------|
| arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen<br>(z.B. AION, Zentralarterienverschluss)   | 12            | 28,6           |
| Infektionen (z.B. Virusinfektion)  | 9             | 21,4           |
| Kollagenosen (z.B. Lupus erythematodes)  | 3             | 7,1            |
| Cephalgien unterschiedlicher Genese<br>(z.B. Clusterkopfschmerz, Spannungskopfschmerz)   | 3             | 7,1            |
| Chronische Polyarthritiden   | 3             | 7,1            |
| nicht durch RZA bedingte Vaskulitiden<br>(Wegener'sche Granulomatose 1x, nicht näher klassifizierbare<br>Vaskulitis der kleinen Gefäße 1x) | 2             | 4,8            |
| sonstige Diagnosen<br>(z.B. Tumor, Papillenödem, RR-Entgleisung)   | 10            | 23,8           |

#### 4.1.5 Demographischer Vergleich der Kollektive

In Tabelle 9 sind die demographischen Daten der einzelnen Patientengruppen zusammengestellt. Wie zu erwarten war, überwiegen die Frauen bei den RZA-Patienten, während das Geschlechtsverhältnis in der Kontrollgruppe eher ausgeglichen ist. Tabelle 10 zeigt die demographischen Daten der beiden Untergruppen des Validierungskollektivs.

Tab. 9: Demographische Daten der einzelnen Kollektive

|                     | <b>RZA-Score-Gruppe</b> | <b>PMR-Gruppe</b> | <b>Kontrollgruppe</b> | <b>Validierungsgruppe</b> |
|---------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Anzahl (n)</b>   | 113                     | 39                | 92                    | 73                        |
| <b>Frauen n (%)</b> | 82 (72,6)               | 24 (61,5)         | 50 (54,3)             | 45 (61,6)                 |
| <b>Männer n (%)</b> | 31 (27,4)               | 15 (38,5)         | 42 (45,7)             | 28 (38,4)                 |
| <b>Alter</b>        |                         |                   |                       |                           |
| Mittelwert          | 71,9                    | 73,4              | 66,9                  | 70,4                      |
| Standardabweichung  | 8,20                    | 5,94              | 9,41                  | 8,70                      |
| Median              | 73                      | 74                | 66                    | 71                        |
| Minimum             | 52                      | 63                | 50                    | 50                        |
| Maximum             | 91                      | 84                | 92                    | 92                        |

Tab. 10: Demographische Daten der beiden Untergruppen der Validierungsgruppe

|                     | <b>Validierungsgruppe</b> |                       |
|---------------------|---------------------------|-----------------------|
|                     | <b>RZA-Gruppe</b>         | <b>Kontrollgruppe</b> |
| <b>Anzahl (n)</b>   | 31                        | 42                    |
| <b>Frauen n (%)</b> | 22 (71,0)                 | 23 (54,8)             |
| <b>Männer n (%)</b> | 9 (29,0)                  | 19 (45,2)             |
| <b>Alter</b>        |                           |                       |
| Mittelwert          | 71,2                      | 69,7                  |
| Standardabweichung  | 7,97                      | 9,15                  |
| Median              | 71                        | 69,5                  |
| Minimum             | 55                        | 50                    |
| Maximum             | 83                        | 92                    |

#### **4.1.6 Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven**

Hinsichtlich des Geschlechts fanden sich keine signifikanten Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) zwischen der RZA-Score- und der RZA-Validierungsgruppe, zwischen der RZA-Score- und der PMR-Gruppe sowie zwischen den beiden Kontrollgruppen. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung bestand nur zwischen den RZA- und den Kontrollgruppen. Für die Überprüfung der Altersverteilung wurden die Patienten in vier Altersgruppen eingeteilt:  $\leq 65$ ,  $> 65$  und  $\leq 70$ ,  $> 70$  und  $\leq 75$ ,  $> 75$  Jahre.  $\chi^2$ -Test und Likelihood-Quotienten-Test führten zu identischen Ergebnissen: Ein signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) bestand nur zwischen der RZA-Score-Gruppe und der zugehörigen Kontrollgruppe. Die RZA-Gruppen bzw. die Kontrollgruppen unterschieden sich untereinander bezüglich der Altersverteilung nicht signifikant.

Somit kann die Validierungsgruppe bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung als vergleichbar mit der RZA-Score- und der Kontrollgruppe angesehen werden.

## **4.2 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der kraniozervikalen Arterien**

In den Tabellen 11 und 12 sind die Ultraschallbefunde (FKDS bzw. c-w-Sonographie), die bei den einzelnen Gefäßen in den verschiedenen Gruppen und bei den verschiedenen Unterformen der RZA erhoben wurden, und ihre Lokalisation zusammengestellt. Bei der RZA-Score-Gruppe wurden die Ergebnisse für alle Patienten und gesondert für die Biopsie-positiven Patienten ausgewertet.

### **4.2.1 Häufigkeit der an den verschiedenen Arterien erhobenen Ultraschallbefunde**

Die Tabellen 11 a-g zeigen, welche Ultraschall-Befunde bei den verschiedenen kraniozervikalen Arterien gefunden wurden. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Zahl der durchgeführten Untersuchungen. In der Regel erfolgt eine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Kriterium, so dass die Summe der einzelnen Prozentwerte 100 ergibt. Lediglich bei Untertabelle 11 d konnten dem Gefäß mehrere Kriterien zugeordnet werden, weshalb hier die Summe der einzelnen Prozentwerte größer 100 % ist.

Tab. 11 a-g: Ergebnisse der farbkodierten Duplexsonographie der einzelnen Gefäße in den verschiedenen Kollektiven (absolut und in Prozent)

11 a: Arteria temporalis superficialis (FKDS)

| Befund             | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|--------------------|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|                    | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| nur Halo           | 45 / 39,8 %      | 33 / 45,2 %                | 5 / 12,8 %           | 11 / 12,0 %               |
| nur Stenose        | 0 / 0 %          | 0 / 0 %                    | 0 / 0 %              | 2 / 2,2 %                 |
| Halo und Stenose   | 27 / 23,9 %      | 22 / 30,1 %                | 1 / 2,6 %            | 0 / 0 %                   |
| Verschluss         | 2 / 1,8 %        | 2 / 2,7 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| ohne path. Befund  | 39 / 34,5 %      | 16 / 21,9 %                | 33 / 84,6 %          | 78 / 84,8 %               |
| nicht durchgeführt | 0                | 0                          | 0                    | 1                         |

11 b: Arteria occipitalis (FKDS)

| Befund             | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|--------------------|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|                    | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| nur Halo           | 28 / 46,7 %      | 24 / 57,1 %                | 1 / 8,3 %            | 2 / 13,3 %                |
| nur Stenose        | 0 / 0 %          | 0 / 0 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| Halo und Stenose   | 11 / 18,3 %      | 8 / 19,0 %                 | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| Verschluss         | 0 / 0 %          | 0 / 0 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| ohne path. Befund  | 21 / 35,0 %      | 10 / 23,8 %                | 11 / 91,7 %          | 13 / 86,7 %               |
| nicht durchgeführt | 53               | 31                         | 27                   | 77                        |



11 c: Arteria vertebralis (FKDS)

| Befund   | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|--|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|  | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| nur Halo   | 5 / 4,8 %        | 3 / 4,3 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| Halo und Verschluss  | 2 / 1,9 %        | 1 / 1,4 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| Stenose und/oder Verschluss  | 8 / 7,5 %        | 5 / 7,2 %                  | 1 / 2,6 %            | 4 / 4,4 %                 |
| sonstige Gefäßanomalien<br>(z.B. Hypoplasie,<br>Pendelströmung...) | 6 / 5,6 %        | 4 / 5,8 %                  | 1 / 2,6 %            | 3 / 3,3 %                 |
| ohne path. Befund  | 86 / 80,4 %      | 56 / 81,2 %                | 37 / 94,9 %          | 83 / 92,2 %               |
| nicht durchgeführt   | 6                | 4                          | 0                    | 2                         |

11 d: Arteriae carotis interna (ACI), externa (ACE) und communis (ACC)  
(Mehrfachnennung) (FKDS)

| Befund               | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|----------------------|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|                      | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| Halo                 | 11 / 9,7 %       | 6 / 8,2 %                  | 0 / 0 %              | 2 / 2,2 %                 |
| Plaque               | 82 / 72,6 %      | 54 / 74,0 %                | 31 / 79,5 %          | 64 / 70,3 %               |
| Stenose < 50 %       | 12 / 10,6 %      | 5 / 6,8 %                  | 5 / 12,8 %           | 10 / 11,0 %               |
| - davon ACI-Stenosen | 8 / 7,1 %        | 4 / 5,5 %                  | 4 / 10,3 %           | 8 / 8,8 %                 |
| - davon ACE-Stenosen | 1 / 0,9 %        | 1 / 1,4 %                  | 0 / 0 %              | 1 / 1,1 %                 |
| - davon ACC-Stenosen | 2 / 1,8 %        | 0 / 0 %                    | 0 / 0 %              | 1 / 1,1 %                 |
| - Kombination        | 1 / 0,9 %        | 0 / 0 %                    | 1 / 2,6 %            | 0 / 0 %                   |
| Stenose ≥ 50 %       | 8 / 7,1 %        | 6 / 8,2 %                  | 1 / 2,6 %            | 14 / 15,4 %               |
| - davon ACI-Stenosen | 4 / 3,5 %        | 3 / 4,1 %                  | 1 / 2,6 %            | 8 / 8,8 %                 |
| - davon ACE-Stenosen | 2 / 1,8 %        | 2 / 2,7 %                  | 0 / 0 %              | 2 / 2,2 %                 |
| - davon ACC-Stenosen | 0 / 0 %          | 0 / 0 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - Kombination        | 2 / 1,8 %        | 1 / 1,4 %                  | 0 / 0 %              | 4 / 4,4 %                 |
| V.a. Verschluss      | 4 / 3,5 %        | 1 / 1,4 %                  | 0 / 0 %              | 1 / 1,1 %                 |
| ohne path. Befund    | 25 / 22,1 %      | 17 / 23,3 %                | 8 / 20,5 %           | 21 / 23,1 %               |
| nicht durchgeführt   | 0                | 0                          | 0                    | 1                         |

Der Halo, das für die Ultraschalldiagnose der Riesenzellarteriitis entscheidende Kriterium, findet sich bei 72,6 % der Patienten und zwar am häufigsten in der Arteria occipitalis (65,0 % der Patienten) und in der Arteria temporalis superficialis (63,7 %). In den Carotiden wurde lediglich bei 9,7 % und in der A. vertebralis bei 6,7 % der untersuchten RZA-Patienten ein Halo festgestellt. In der Kontroll- sowie in der PMR-Gruppe kommt das Halo in den relevanten Gefäßen deutlich seltener vor.

In den Tabellen 11 e-g sind die mittels c-w-Dopplersonographie erhobenen Befunde an der A. subclavia und der A. supratrochlearis zusammengestellt. Da ein  $C_1^-$  bzw.  $D_0$ -Fluss an der A. supratrochlearis auf eine RZA hinweist, ist in Tabelle 11 g zusätzlich die Häufigkeit dieser Befunde in den verschiedenen Gruppen dargestellt. Während die Rate an Normalbefunden in der PMR- und in der Kontrollgruppe über 95 % beträgt, haben ca. 15 % der RZA-Patienten einen  $C_1^-$  oder  $D_0$ -Fluss. Analog zum Halo findet man diese RZA-typischen Befunde in der Kontroll- sowie in der PMR-Gruppe also wesentlich seltener.

#### 11 e: Arteria subclavia (c-w-Doppler-Sonographie)

| Befund                 | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|------------------------|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|                        | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| Stenose                | 5 / 4,7 %        | 2 / 2,9 %                  | 1 / 2,6 %            | 4 / 4,7 %                 |
| Verschluss             | 1 / 0,9 %        | 0 / 0 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| Stenose und Verschluss | 1 / 0,9 %        | 1 / 1,4 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| ohne path. Befund      | 99 / 93,4 %      | 66 / 95,7 %                | 37 / 97,4 %          | 82 / 95,3 %               |
| nicht durchgeführt     | 7                | 4                          | 1                    | 6                         |

11 f: Ergebnisse der c-w-Dopplersonographie der Arteria supratrochlearis in den verschiedenen Kollektiven (absolut und in Prozent)

| Befund<br>1. Auge / 2. Auge | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|-----------------------------|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|                             | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| A/A                         | 80 / 73,4 %      | 49 / 69,0 %                | 36 / 97,3 %          | 79 / 92,9 %               |
| A/B                         | 6 / 5,5 %        | 5 / 7,0 %                  | 0 / 0 %              | 2 / 2,4 %                 |
| A/C                         | 4 / 3,7 %        | 3 / 4,2 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| A/D                         | 5 / 4,6 %        | 3 / 4,2 %                  | 1 / 2,7 %            | 3 / 3,5 %                 |
| B/B                         | 1 / 0,9 %        | 1 / 1,4 %                  | 0 / 0 %              | 1 / 1,2 %                 |
| B/D                         | 2 / 1,8 %        | 2 / 2,8 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| C/C                         | 4 / 3,7 %        | 4 / 5,6 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| D/D                         | 7 / 6,4 %        | 4 / 5,6 %                  | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| nicht durchgeführt          | 4                | 2                          | 2                    | 7                         |

A: orthograd unauffällig; B: orthograd vermindert (enddiast.); C: Nullfluss; D: retrograde Strömung

11 g: RZA-typische Befunde der Arteria supratrochlearis (bezogen auf die C- und D-Flüsse in Tabelle 11 f)

| Befund  | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|---|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|   | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| <b>Summe aller Patienten mit C-Fluss an mindestens einem Auge</b>   | <b>8</b>         | <b>7</b>                   | <b>0</b>             | <b>0</b>                  |
| davon Patienten mit C <sub>i</sub> -Fluss*<br>(= inkompressibler Nullfluss)   | 7<br>87,5 %      | 6<br>85,7 %                | 0                    | 0                         |
| <b>Summe aller Patienten mit D-Fluss an mindestens einem Auge</b>   | <b>14</b>        | <b>9</b>                   | <b>1</b>             | <b>3</b>                  |
| davon Patienten mit D <sub>0</sub> -Fluss*<br>(= retrograder Fluss ohne gleichzeitige ipsilaterale hochgradige ACI-Stenose) | 8<br>57,1 %      | 5<br>55,6 %                | 1<br>100 %           | 1<br>33,3 %               |

\* C<sub>i</sub>-Fluss und D<sub>0</sub>-Fluss sind RZA-typische Befunde

#### 4.2.2 Ultraschallbefunde bei den verschiedenen Manifestationsformen der RZA

Tabelle 12 a-g zeigt die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung bei den verschiedenen Manifestationsformen der RZA. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen bei der large-artery Variante und der okkulten Form der RZA müssen die Ergebnisse jedoch unter einem gewissen Vorbehalt gesehen werden.

Tab. 12 a-g: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der Gefäße bei den verschiedenen Manifestationsformen der RZA (absolut und in Prozent)

12 a: Arteria temporalis superficialis (FKDS)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b> |                      |  |   |
|-------------------------|----------------------|--|---|
| <b>Befund</b>           | <b>AT<br/>n = 99</b> | <b>large-artery<br/>Variante<br/>n = 8</b> | <b>okkulte Form<br/>der RZA<br/>n = 6</b> |
| nur Halo                | 43 / 43,4 %          | 0 / 0 %                                    | 2 / 33,3                                  |
| Halo und Stenose        | 24 / 24,2 %          | 2 / 25,0 %                                 | 1 / 16,7 %                                |
| Verschluss              | 2 / 2,0 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| ohne path. Befund       | 30 / 30,3 %          | 6 / 75,0 %                                 | 3 / 50,0 %                                |
| nicht durchgeführt      | 0                    | 0  | 0   |

12 b: Arteria occipitalis (FKDS)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b> |                      |  |   |
|-------------------------|----------------------|--|---|
| <b>Befund</b>           | <b>AT<br/>n = 99</b> | <b>large-artery<br/>Variante<br/>n = 8</b> | <b>okkulte Form<br/>der RZA<br/>n = 6</b> |
| nur Halo                | 24 / 44,4 %          | 2 / 50,0 %                                 | 2 / 100 %                                 |
| Halo und Stenose        | 11 / 20,4 %          | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| ohne path. Befund       | 19 / 35,2 %          | 2 / 50,0 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| nicht durchgeführt      | 45                   | 4  | 4   |

12 c: Arteria vertebralis (FKDS)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b>  |                      |  |   |
|--|----------------------|--|---|
| <b>Befund</b>  | <b>AT<br/>n = 99</b> | <b>large-artery<br/>Variante<br/>n = 8</b> | <b>okkulte Form<br/>der RZA<br/>n = 6</b> |
| nur Halo   | 5 / 5,3 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| Halo und Verschluss  | 2 / 2,1 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| Stenose und/oder Verschluss  | 6 / 6,4 %            | 2 / 28,6 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| sonstige Gefäßanomalien<br>(z.B. Hypoplasie,<br>Pendelströmung...) | 6 / 6,4 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| ohne path. Befund  | 75 / 79,8 %          | 5 / 71,4 %                                 | 6 / 100 %                                 |
| nicht durchgeführt   | 5                    | 1  | 0   |

12 d: Arteriae carotis interna, externa und communis (Mehrfachnennung) (FKDS)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b> |                      |  |   |
|-------------------------|----------------------|--|---|
| <b>Befund</b>           | <b>AT<br/>n = 99</b> | <b>large-artery<br/>Variante<br/>n = 8</b> | <b>okkulte Form<br/>der RZA<br/>n = 6</b> |
| Halo                    | 5 / 5,1 %            | 4 / 50 %                                   | 2 / 33,3 %                                |
| Plaque                  | 72 / 72,7 %          | 6 / 75,0 %                                 | 4 / 66,7 %                                |
| Stenose < 50 %          | 10 / 10,1 %          | 2 / 25,0 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| - davon ACI-Stenosen    | 8 / 8,1 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| - davon ACE-Stenosen    | 1 / 1,0 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| - davon ACC-Stenosen    | 0 / 0 %              | 2 / 25 %                                   | 0 / 0 %                                   |
| - Kombination           | 1 / 1,0 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| Stenose ≥ 50 %          | 7 / 7,1 %            | 0 / 0 %                                    | 1 / 16,7 %                                |
| - davon ACI-Stenosen    | 3 / 3,0 %            | 0 / 0 %                                    | 1 / 16,7 %                                |
| - davon ACE-Stenosen    | 2 / 2,0 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| - davon ACC-Stenosen    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| - Kombination           | 2 / 2,0 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| V.a. Verschluss         | 2 / 2,0 %            | 2 / 25,0 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| ohne path. Befund       | 24 / 24,2 %          | 0 / 0 %                                    | 1 / 16,7 %                                |
| nicht durchgeführt      | 0                    | 0  | 0   |

12 e: Arteria subclavia (c-w-Doppler-Sonographie)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b> |                      |  |   |
|-------------------------|----------------------|--|---|
| <b>Befund</b>           | <b>AT<br/>n = 99</b> | <b>large-artery<br/>Variante<br/>n = 8</b> | <b>okkulte Form<br/>der RZA<br/>n = 6</b> |
| Stenose                 | 2 / 2,2 %            | 3 / 37,5 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| Verschluss              | 0 / 0 %              | 1 / 12,5 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| Stenose und Verschluss  | 0 / 0 %              | 1 / 12,5 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| ohne path. Befund       | 91 / 97,8 %          | 3 / 37,5 %                                 | 5 / 100 %                                 |
| nicht durchgeführt      | 6                    | 0  | 1   |

12 f: Arteria supratrochlearis (c-w-Doppler-Sonographie)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b>             |                      |  |   |
|-------------------------------------|----------------------|--|---|
| <b>Befund<br/>1. Auge / 2. Auge</b> | <b>AT<br/>n = 99</b> | <b>large-artery<br/>Variante<br/>n = 8</b> | <b>okkulte Form<br/>der RZA<br/>n = 6</b> |
| A/A                                 | 69 / 71,9 %          | 6 / 85,7 %                                 | 5 / 83,3 %                                |
| A/B                                 | 6 / 6,3 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| A/C                                 | 4 / 4,2 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| A/D                                 | 4 / 4,2 %            | 0 / 0 %                                    | 1 / 16,7 %                                |
| B/B                                 | 1 / 1,0 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| B/D                                 | 2 / 2,1 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| C/C                                 | 4 / 4,2 %            | 0 / 0 %                                    | 0 / 0 %                                   |
| D/D                                 | 6 / 6,3 %            | 1 / 14,3 %                                 | 0 / 0 %                                   |
| nicht durchgeführt                  | 3                    | 1  | 0   |

A: orthograd unauffällig; B: orthograd vermindert (enddiast.); C: Nullfluss; D: retrograde Strömung

12 g: RZA-typische Befunde der Arteria supratrochlearis (bezogen auf die C- und D-Flüsse in Tabelle 12 f)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b>   |                      |  |   |
|---|----------------------|--|---|
| <b>Befund</b>   | <b>AT<br/>n = 99</b> | <b>large-artery<br/>Variante<br/>n = 8</b> | <b>okkulte Form<br/>der RZA<br/>n = 6</b> |
| <b>Summe aller Patienten mit C-Fluss an mindestens einem Auge</b>   | <b>8</b>             | <b>0</b>                                   | <b>0</b>                                  |
| davon Patienten mit C <sub>i</sub> -Fluss*<br>(= inkompressibler Nullfluss)   | 7<br>87,5 %          | 0  | 0   |
| <b>Summe aller Patienten mit D-Fluss an mindestens einem Auge</b>   | <b>12</b>            | <b>1</b>                                   | <b>1</b>                                  |
| davon Patienten mit D <sub>o</sub> -Fluss*<br>(= retrograder Fluss ohne<br>gleichzeitige ipsilaterale hoch-<br>gradige ACI-Stenose) | 7<br>58,3 %          | 0<br>0 %                                   | 1<br>100 %                                |

\* C<sub>i</sub>-Fluss und D<sub>o</sub>-Fluss sind RZA-typische Befunde

Wie zu erwarten war, fand sich bei der large-artery Variante deutlich seltener ein Halo der A. temporalis superficialis als bei der AT und der okkulten Form der RZA, dagegen wurde bei über einem Drittel der Patienten ein Halo an der A. carotis und eine Stenose der A. subclavia diagnostiziert. Patienten mit der okkulten Form hatten dagegen in vergleichbarer Häufigkeit wie AT-Patienten Halos der ATS und der AOCC sowie zusätzlich auch der A. carotis.

#### **4.2.3 Verteilung RZA-typischer Ultraschallbefunde auf die verschiedenen kraniozervikalen Arterien**

In Tabelle 13 sind die Lokalisationen RZA-typischer Befunde und das Befallsmuster bei Befall mehrerer Gefäße aufgelistet. Da nur die A. temporalis superficialis und die A. carotis bei allen Patienten untersucht wurden, die A. occipitalis dagegen nur bei 53 %, hat Tabelle 13 nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Tab. 13: Verteilung RZA-typischer Ultraschallbefunde auf die verschiedenen kraniozervikalen Arterien

| Befund   | RZA-Score-Gruppe             |                               | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|--|------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------------|
|  | alle<br>n = 113              | nur Biopsie<br>pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| <b>RZA-typische Befunde an keiner Arterie</b>                  | <b>31 / 27,4 %</b>           | <b>13 / 17,8 %</b>            | <b>32 / 82,1 %</b>   | <b>79 / 85,9 %</b>        |
| <b>RZA-typische Befunde an einer Arterie</b>                   | <b>39 / 34,5 %</b>           | <b>25 / 34,2 %</b>            | <b>6 / 15,4 %</b>    | <b>10 / 10,9 %</b>        |
|  | davon absolut und in Prozent |                               |                      |                           |
| - A.temp. sup. (ATS)   | 30 / 76,9 %                  | 22 / 88,0 %                   | 5 / 83,3 %           | 8 / 80,0 %                |
| - A.occipitalis (AOCC)   | 3 / 7,7 %                    | 2 / 8,0 %                     | 1 / 16,7 %           | 0 / 0 %                   |
| - A.carotis  | 6 / 15,4 %                   | 1 / 4,0 %                     | 0 / 0 %              | 2 / 18,2 %                |
| - A.vertebralis (A. vert.)                                     | 0 / 0 %                      | 0 / 0 %                       | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - A.supratrochlearis (A. str.)                                 | 0 / 0 %                      | 0 / 0 %                       | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| <b>RZA-typische Befunde an zwei unterschiedlichen Arterien</b> | <b>28 / 24,8 %</b>           | <b>27 / 37,0 %</b>            | <b>1 / 2,6 %</b>     | <b>3 / 3,3 %</b>          |
|  | davon absolut und in Prozent |                               |                      |                           |
| - ATS + AOCC   | 21 / 75 %                    | 22 / 81,5 %                   | 0 / 0 %              | 2 / 66,7 %                |
| - ATS + A.carotis  | 2 / 7,1 %                    | 1 / 3,7 %                     | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - ATS + A.vertebralis  | 0 / 0 %                      | 0 / 0 %                       | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - ATS + A.str.   | 5 / 17,9 %                   | 4 / 14,8 %                    | 1 / 100 %            | 1 / 33,3 %                |
| <b>RZA-typische Befunde an drei unterschiedlichen Arterien</b> | <b>11 / 9,7 %</b>            | <b>7 / 9,6 %</b>              | <b>0 / 0 %</b>       | <b>0 / 0 %</b>            |
|  | davon absolut und in Prozent |                               |                      |                           |
| - ATS + AOCC + A.carotis                                       | 1 / 9,1 %                    | 2 / 28,6 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - ATS + AOCC + A.str.  | 6 / 54,5 %                   | 2 / 28,6 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - ATS + AOCC + A.vertebralis                                   | 3 / 27,3 %                   | 2 / 28,6 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - AOCC + A.carotis + A.vert.                                   | 1 / 9,1 %                    | 1 / 14,3 %                    | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| <b>RZA-typische Befunde an vier unterschiedlichen Arterien</b> | <b>4 / 3,5 %</b>             | <b>1 / 1,4 %</b>              | <b>0 / 0 %</b>       | <b>0 / 0 %</b>            |
|  | davon absolut und in Prozent |                               |                      |                           |
| - ATS + AOCC + A.vert. + A.str.                                | 3 / 75 %                     | 1 / 100 %                     | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |
| - ATS + AOCC + A.carotis + A.str.                              | 1 / 25 %                     | 0 / 0 %                       | 0 / 0 %              | 0 / 0 %                   |



#### 4.2.4 Ultraschallbefunde bei den RZA-Patienten mit negativer oder nicht durchgeführter Biopsie

In Tabelle 14 a-c sind die Ultraschallbefunde bei den 40 Patienten der RZA-Score-Gruppe, bei denen kein eindeutig positives Biopsieergebnis vorlag, zusammengestellt. Die 14 Patienten, bei denen keine Biopsie durchgeführt wurde, wurden in zwei Untergruppen unterteilt: in die Gruppe, bei denen eine Biopsie nicht möglich war, und in die Gruppe, bei denen auf die Biopsie verzichtet wurde, da das Krankheitsbild eindeutig war.

Tab. 14 a: RZA-typische Ultraschall-Befunde an den verschiedenen kraniozervikalen Arterien (eindeutige Zuordnung)

| RZA-typische Ultraschall-Befunde der verschiedenen Arterien    | Biopsie negativ              | Biopsie fraglich  | Biopsie nicht durchgeführt, da nicht möglich |                   |
|--|------------------------------|-------------------|--|-------------------|
|  | (n=23)                       | (n=3)             | (n=7)  | verzichtet (n=7)  |
| <b>RZA-typische Befunde an keiner Arterie</b>                  | <b>13 / 56,5 %</b>           | <b>1 / 33,3 %</b> | <b>1 / 14,3 %</b>                            | <b>3 / 42,9 %</b> |
| <b>RZA-typische Befunde an einer Arterie</b>                   | <b>7 / 30,4 %</b>            | <b>2 / 66,7 %</b> | <b>4 / 57,1 %</b>                            | <b>1 / 14,3 %</b> |
|  | davon absolut und in Prozent |                   |  |                   |
| - A. temp. sup. (ATS)  | 6 / 85,7 %                   | 1 / 50 %          | 2 / 50 %                                     | 0 / 0 %           |
| - A. occipitalis (AOCC)  | 0 / 0 %                      | 0 / 0 %           | 1 / 25 %                                     | 0 / 0 %           |
| - A. carotis   | 1 / 14,3 %                   | 1 / 50 %          | 1 / 25 %                                     | 1 / 100 %         |
| <b>RZA-typische Befunde an zwei unterschiedlichen Arterien</b> | <b>2 / 8,7 %</b>             | <b>0 / 0 %</b>    | <b>1 / 14,3 %</b>                            | <b>1 / 14,3 %</b> |
|  | davon absolut und in Prozent |                   |  |                   |
| - ATS + AOCC   | 1 / 50 %                     | 0 / 0 %           | 1 / 100 %                                    | 0 / 0 %           |
| - ATS + A. carotis   | 0 / 0 %                      | 0 / 0 %           | 0 / 0 %                                      | 1 / 100 %         |
| - ATS + A. str.  | 1 / 50 %                     | 0 / 0 %           | 0 / 0 %                                      | 0 / 0 %           |
| <b>RZA-typische Befunde an drei unterschiedlichen Arterien</b> | <b>1 / 4,3 %</b>             | <b>0 / 0 %</b>    | <b>0 / 0 %</b>                               | <b>1 / 14,3 %</b> |
|  | davon absolut und in Prozent |                   |  |                   |
| - ATS + AOCC + A. str.   | 1 / 100 %                    | 0 / 0 %           | 0 / 0 %                                      | 0 / 0 %           |
| - ATS + AOCC + A. vertebralis                                  | 0 / 0 %                      | 0 / 0 %           | 0 / 0 %                                      | 1 / 100 %         |
| <b>RZA-typische Befunde an vier unterschiedlichen Arterien</b> | <b>0 / 0 %</b>               | <b>0 / 0 %</b>    | <b>1 / 14,3 %</b>                            | <b>1 / 14,3 %</b> |
|  | davon absolut und in Prozent |                   |  |                   |
| - ATS + AOCC + A. vert. + A. str.                              | 0 / 0 %                      | 0 / 0 %           | 1 / 100 %                                    | 1 / 100 %         |

Tab. 14 b: RZA-typische Befunde an verschiedenen Arterien (Mehrfachnennung)  
 (Die Prozentangaben beziehen sich in allen Fällen auf die Zahl der durchgeführten Untersuchungen und nicht auf die Gesamtzahl des jeweiligen Kollektivs)

| RZA-typische Ultraschall-Befunde der verschiedenen Arterien | Biopsie negativ | Biopsie fraglich | Biopsie nicht durchgeführt, da nicht möglich |                  |
|---|-----------------|------------------|--|------------------|
|   | (n=23)          | (n=3)            | (n=7)  | verzichtet (n=7) |
| A. temporalis superficialis                                 | 9 / 39,1 %      | 1 / 33,3 %       | 4 / 57,1 %                                   | 3 / 42,9 %       |
| A. occipitalis  | 2 / 22,1 %      | 0 / 0 %          | 3 / 75,0 %                                   | 2 / 66,7 %       |
| A. carotis  | 1 / 4,3 %       | 1 / 33,3 %       | 1 / 14,3 %                                   | 2 / 28,6 %       |
| A. vertebralis  | 0 / 0 %         | 0 / 0 %          | 1 / 14,3 %                                   | 2 / 28,6 %       |
| A. supratrochlearis   | 2 / 9,1 %       | 0 / 0 %          | 1 / 14,3 %                                   | 1 / 16,7 %       |

Tab. 14 c: Einteilung der Ultraschallbefunde der RZA-Patienten ohne positiven Biopsiebefund nach den Bewertungskriterien in Kapitel 3.3.4

| RZA-typische Ultraschall-Befunde der verschiedenen Arterien | Biopsie negativ | Biopsie fraglich | Biopsie nicht durchgeführt, da nicht möglich |                  |
|---|-----------------|------------------|--|------------------|
|   | (n=23)          | (n=3)            | (n=7)  | verzichtet (n=7) |
| Ultraschall   |                 |                  |  |                  |
| -eindeutig  | 1 / 4,3 %       | 0 / 0 %          | 2 / 28,6 %                                   | 2 / 28,6 %       |
| -hochverdächtig   | 6 / 26,1 %      | 1 / 33,3 %       | 3 / 42,9 %                                   | 2 / 28,6 %       |
| -verdächtig   | 3 / 13,0 %      | 1 / 33,3 %       | 1 / 14,3 %                                   | 0 / 0 %          |
| -ohne RZA-typischen Befund                                  | 13 / 56,5 %     | 1 / 33,3 %       | 1 / 14,3 %                                   | 3 / 42,9 %       |

Der Vergleich der Werte in Tab. 13 und 14 a zeigt erwartungsgemäß, dass mehr als die Hälfte der Biopsie-negativen RZA-Patienten unauffällige Ultraschallbefunde aufweist und umgekehrt weniger als 20 % der Biopsie-positiven RZA-Patienten einen negativen Sonographiebefund haben.

Auffällig war, dass in der Untergruppe der Biopsie-negativen RZA-Patienten die A. occipitalis und die A. vertebralis prozentual deutlich seltener einen pathologischen Ultraschallbefund aufwiesen als bei den Biopsie-positiven.

#### 4.2.5 Ultraschallbefunde der A. supratrochlearis bei RZA-Patienten mit ischämischen neuroophthalmologischen Komplikationen

In Tabelle 15 sind die dopplersonographischen Befunde an der A. supratrochlearis bei den Patienten der RZA- und der Kontroll-Gruppe, die Sehstörungen mit nachweisbaren pathologischen Veränderungen am Auge bzw. eine Amaurosis fugax oder Doppelbilder hatten, zusammengestellt. In der PMR-Gruppe fand sich kein Patient mit diesen Befunden oder Symptomen.

Tab. 15: Dopplersonographische Befunde der A. supratrochlearis bei Patienten mit ischämischen neuroophthalmologischen Komplikationen

| Befund<br>1. Auge / 2. Auge | RZA-Score-Gruppe |                            | Kontroll-Gruppe<br>n = 21 |
|-----------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------|
|                             | alle<br>n = 33   | nur Biopsie pos.<br>n = 25 |                           |
| A/A                         | 14 / 43,8 %      | 7 / 29,2 %                 | 16 / 88,9 %               |
| A/B                         | 3 / 9,4 %        | 3 / 12,5 %                 | 1 / 5,6 %                 |
| A/C                         | 3 / 9,4 %        | 3 / 12,5 %                 | 0 / 0 %                   |
| A/D                         | 2 / 6,3 %        | 2 / 8,3 %                  | 1 / 5,6 %                 |
| B/B                         | 1 / 3,1 %        | 1 / 4,2 %                  | 0 / 0 %                   |
| B/D                         | 2 / 6,3 %        | 2 / 8,3 %                  | 0 / 0 %                   |
| C/C                         | 3 / 9,4 %        | 3 / 12,5 %                 | 0 / 0 %                   |
| D/D                         | 4 / 12,5 %       | 3 / 12,5 %                 | 0 / 0 %                   |
| nicht durchgeführt          | 1                | 1                          | 3                         |

A: orthograd unauffällig; B: orthograd vermindert (enddiast.); C: Nullfluss; D: retrograde Strömung

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeit der RZA-typischen Ultraschallveränderungen bei den RZA- bzw. Kontrollpatienten mit den oben angegebenen Sehstörungen. 30 % aller RZA-Patienten bzw. 36 % der Biopsie-positiven Patienten mit Sehstörungen hat einen C<sub>1</sub>- und D<sub>0</sub>-Fluss an der A. supratrochlearis. Demgegenüber findet sich in der Kontrollgruppe kein Patient mit einem entsprechenden sonographischen Befund.

Tab. 16: RZA-typische Befunde der Arteria supratrochlearis bei Patienten mit ischämischen neuroophthalmologischen Komplikationen

| Befund   | RZA-Score-Gruppe |                            | Kontroll-Gruppe<br>n = 21 |
|--|------------------|----------------------------|---------------------------|
|  | alle<br>n = 33   | nur Biopsie pos.<br>n = 25 |                           |
| <b>Summe aller Patienten mit C-Fluss an mindestens einem Auge</b>  | <b>6</b>         | <b>6</b>                   | <b>0</b>                  |
| davon Patienten mit C <sub>i</sub> -Fluss<br>(= inkompressibler Nullfluss)   | 5<br>83,3 %      | 5<br>83,3 %                | 0                         |
| <b>Summe aller Patienten mit D-Fluss an mindestens einem Auge</b>  | <b>8</b>         | <b>7</b>                   | <b>1</b>                  |
| davon Patienten mit D <sub>0</sub> -Fluss<br>(= retrograder Fluss ohne gleichzeitige ipsilaterale hochgradige ACI-Stenose) | 5<br>62,5 %      | 4<br>57,1 %                | 0                         |

### 4.3 Häufigkeit der klinischen Symptome und Befunde bei den Kollektiven

#### 4.3.1 Verteilung der klinischen Symptome in den Kollektiven

In Tabelle 17 sind die klinischen Symptome, die aufgrund der Anamnese und des Beschwerdebildes festgestellt wurden, bei den verschiedenen Kollektiven zusammengefasst.

Das Symptom mit der höchsten Aussagekraft war erwartungsgemäß der Kauschmerz, den 35 % der Patienten aus der RZA-Score-Gruppe angaben, aber nur 3 % aus der PMR- und der Kontrollgruppe. Schluckstörungen und Zungenschmerz traten ausschließlich in der RZA-Gruppe auf, waren aber insgesamt seltenere Symptome. Sehstörungen und B-Symptomatik fanden sich dagegen auch in der Kontrollgruppe relativ häufig.

Die RZA-Score-Gruppe umfasst Patienten mit verschiedenen Manifestationsformen der Riesenzellarteriitis, nämlich Arteriitis temporalis, okkulte Form der RZA und large-artery Variante (siehe 1.7). In Tabelle 18 sind die verschiedenen Symptome den drei Unterformen zugeordnet. Wie zu erwarten ist, steht bei der okkulten Form die B-Symptomatik im Vordergrund. Bei der large-artery Variante ist das Leitsymptom die Ischämiesymptomatik des Armes bei Belastung. Alle anderen Symptome spielen bei beiden Manifestationsformen eine untergeordnete Rolle.

Tab. 17: Verteilung der Symptome in den verschiedenen Kollektiven  
(absolut und in Prozent)

| Befund   | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|--|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|  | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| <b>Schluckstörungen</b>  | 8<br>7,1 %       | 6<br>8,2 %                 | 0<br>0 %             | 0<br>0 %                  |
| <b>B-Symptomatik und/oder Depression</b>                         | 48<br>42,5 %     | 31<br>42,5 %               | 12<br>30,8 %         | 27<br>29,3 %              |
| <b>Kopfschmerz</b>   | 88<br>77,9 %     | 60<br>82,2 %               | 7<br>17,9 %          | 32<br>34,8 %              |
| <b>Kämmschmerz</b>   | 13<br>11,5 %     | 9<br>12,3 %                | 0<br>0 %             | 4<br>4,3 %                |
| <b>Kauschmerz</b>  | 40<br>35,4 %     | 31<br>42,5 %               | 1<br>2,6 %           | 3<br>3,3 %                |
| <b>Zungenschmerz</b>   | 2<br>1,8 %       | 0<br>0 %                   | 0<br>0 %             | 0<br>0 %                  |
| <b>Ischämiesymptomatik im Arm bei Belastung</b>                  | 6<br>5,3 %       | 2<br>2,7 %                 | 0<br>0 %             | 0<br>0 %                  |
| <b>Sehstörungen</b>  | 48<br>42,5 %     | 35<br>47,9 %               | 3<br>7,7 %           | 30<br>32,6 %              |
| <b>davon infolge von:</b>  |                  |                            |                      |                           |
| anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION)                  | 16<br>33,3 %     | 13<br>37,1 %               | 0<br>0 %             | 5<br>16,7 %               |
| Amaurosis fugax  | 6<br>12,5 %      | 4<br>11,4 %                | 0<br>0 %             | 1<br>3,3 %                |
| Zentralarterienverschluss (ZAV) oder Arterienastverschluss (AAV) | 4<br>8,3 %       | 3<br>8,6 %                 | 0<br>0 %             | 10<br>33,3 %              |
| sonstige pathologische Veränderungen und Doppelbilder            | 7<br>14,6 %      | 5<br>14,3 %                | 0<br>0 %             | 5<br>16,7 %               |
| unspezifische Sehstörungen                                       | 15<br>31,3 %     | 10<br>28,6 %               | 3<br>100 %           | 9<br>30,0 %               |

Tab. 18: Verteilung der Symptome bei den verschiedenen Manifestationsformen der RZA (absolut und in Prozent)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b>                                   |                            |  |   |
|---|----------------------------|--|---|
|   | <b>AT</b><br><b>n = 99</b> | <b>large-artery</b><br><b>Variante</b><br><b>n = 8</b> | <b>okkulte Form</b><br><b>der RZA</b><br><b>n = 6</b> |
| <b>Schluckstörungen</b>                                   | 7<br>7,1 %                 | 0<br>0 %   | 1<br>16,7 %   |
| <b>B-Symptomatik</b><br><b>und/oder Depression</b>        | 41<br>41,4 %               | 2<br>25 %  | 5<br>83,3 %   |
| <b>Kopfschmerz</b>  | 87<br>87,9 %               | 1<br>12,5 %  | 0<br>0 %  |
| <b>Kämmschmerz</b>  | 13<br>13,1 %               | 0<br>0 %   | 0<br>0 %  |
| <b>Kauschmerz</b>   | 39<br>39,4 %               | 1<br>12,5 %  | 0<br>0 %  |
| <b>Zungenschmerz</b>                                      | 2<br>2,0 %                 | 0<br>0 %   | 0<br>0 %  |
| <b>Ischämiesymptomatik</b><br><b>im Arm bei Belastung</b> | 0<br>0 %                   | 6<br>75,0 %  | 0<br>0 %  |
| <b>Sehstörungen</b>                                       | 48<br>48,5 %               | 0<br>0 %   | 0<br>0 %  |

### 4.3.2 Verteilung der Befunde in den Kollektiven

Die Befunde der körperlichen Untersuchung, der Ultraschalldiagnostik und der Biopsie bei den einzelnen Kollektiven sind in Tabelle 19 zusammengestellt (zur genauen Definition der Befunde siehe Kapitel 3.3.4).

Tab. 19: Verteilung der Befunde in den verschiedenen Kollektiven (absolut und in Prozent)

| Befund  | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|---|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|   | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| <b>palpatorisch auffällige<br/>ATS oder AOCC</b>        | 59<br>52,2 %     | 44<br>60,3 %               | 4<br>10,3 %          | 9<br>9,8 %                |
| <b>Biopsie positiv (+)</b>                              | 73<br>73,7 % *   | 73<br>100 %                | 0<br>0 %             | 0<br>0 %                  |
| <b>Biopsie fraglich (±)</b>                             | 3<br>3,0 % *     | 0<br>0 %                   | 0<br>0 %             | 1<br>3,7 % *              |
| <b>Biopsie negativ</b>                                  | 23<br>23,2 % *   | 0<br>0 %                   | 19<br>100 % *        | 26<br>96,3 % *            |
| <b>Biopsie nicht oder fehlerhaft durchgeführt</b>       | 14               | 0                          | 20                   | 65                        |
| <b>Ultraschall eindeutig<br/>(US+++)</b>                | 26<br>23,0 %     | 21<br>28,8 %               | 0<br>0 %             | 0<br>0 %                  |
| <b>Ultraschall hochverdächtig<br/>(US++)</b>            | 45<br>39,8 %     | 33<br>45,2 %               | 5<br>12,8 %          | 10<br>10,9 %              |
| <b>Ultraschall verdächtig<br/>(US+)</b>                 | 11<br>9,7 %      | 6<br>8,2 %                 | 2<br>5,1 %           | 3<br>3,3 %                |
| <b>Ultraschall ohne RZA-<br/>typische Veränderungen</b> | 31<br>27,4 %     | 13<br>17,8 %               | 32<br>82,1 %         | 79<br>85,9 %              |
| <b>CRP/BSG+</b>   | 94<br>83,2 %     | 61<br>83,6 %               | 19<br>48,7 %         | 41<br>44,6 %              |
| <b>CRP/BSG(+)</b>                                       | 11<br>9,7 %      | 9<br>12,3 %                | 14<br>35,9 %         | 20<br>21,7 %              |

\* der prozentuale Anteil bezieht sich auf den Anteil an richtig durchgeführten Biopsien (n = 99 bzw. 19 bzw. 27)

Eine prominente, druckdolente oder verhärtete Arteria temporalis superficialis bzw. Arteria occipitalis und/oder ein abgeschwächter oder fehlender Puls fanden sich bei 52 % der Patienten der RZA-Score-Gruppe, jedoch nur bei 10 % der PMR- und Kontrollgruppe.

Bei 100 Patienten der RZA-Score-Gruppe wurde eine Biopsie durchgeführt, wobei es bei einem Patienten fälschlicherweise zu einer Biopsie der Vene kam. 13 Patienten wurden aus folgenden Gründen nicht biopsiert: bei sieben Patienten wurde aufgrund des eindeutigen Beschwerdebildes verzichtet, bei drei Patienten war aufgrund eines retrograden Flusses in der A. supratrochlearis eine Biopsie nicht möglich, zwei Patienten lehnten eine Biopsie ab und bei einem Patient konnte aufgrund einer Marcumar-Therapie keine Biopsie durchgeführt werden. In der PMR-Gruppe wurden 20 Patienten biopsiert, von denen ein Patient fehlbiopsiert wurde. In der Kontrollgruppe fand bei 27 Patienten eine Biopsie statt.

Eindeutige Ultraschallbefunde (zur Definition siehe Tab. 5) wurden ausschließlich bei 23 % der RZA-Gruppe gefunden. Rechnet man die hochverdächtigen Ultraschallergebnisse mit dazu, dann ergeben sich positive Befunde bei 62,8 % der RZA-Patienten, ein Ergebnis, das etwas unter dem der Biopsie liegt. Allerdings wurden hochverdächtige Ultraschallbefunde auch bei 11 % der Kontrollgruppe erhoben.

Tabelle 20 zeigt, welche Befunde bei den drei Unterformen der RZA gefunden wurden. Hier zeigt sich, dass die Ultraschalluntersuchung das treffsicherste Verfahren zur Diagnose der okkulten Form der RZA ist. Für die Erkennung der large-artery Variante sind Biopsie und Duplex-Sonographie in etwa gleichwertig.

Da die Polymyalgia rheumatica eine Manifestationsform der RZA ist, wurde geprüft, inwieweit bei den Patienten der verschiedenen Gruppen die typischen klinischen Symptome einer Polymyalgie vorliegen und wie häufig die Kriterien nach Bird (16) erfüllt sind. Wie Tabelle 21 zeigt, ist die Häufigkeit von Myalgien im Schulter- und Beckenbereich sowie die Morgensteifigkeit und der Oberarmdruckschmerz in RZA- und Kontrollgruppe in etwa gleich häufig. Die PMR-Kriterien nach Bird sind aber in der RZA-Gruppe mit 30,1 % deutlich öfter erfüllt als beim Vergleichskollektiv.

Die Kriterien nach Bird waren in der AT-Gruppe und in der Gruppe der Patienten mit der okkulten Form der RZA prozentual etwa gleich häufig erfüllt. Bei der Gruppe der Patienten mit large-artery Variante dagegen erfüllte kein Patient die Kriterien (Tab. 22).



Tab. 20: Verteilung der Befunde bei den verschiedenen Manifestationsformen der RZA  
(absolut und in Prozent)

| <b>RZA-Score-Gruppe</b>                                       |                            |  |   |
|---|----------------------------|--|---|
|   | <b>AT</b><br><b>n = 99</b> | <b>large-artery</b><br><b>Variante</b><br><b>n = 8</b> | <b>okkulte Form</b><br><b>der RZA</b><br><b>n = 6</b> |
| <b>palpatorisch auffällige</b><br><b>ATS oder AOCC</b>        | 58<br>58,6 %               | 1<br>12,5 %  | 0<br>0 %  |
| <b>Biopsie positiv (+)</b>                                    | 66<br>75,0 % *             | 4<br>80,0 % *  | 3<br>50,0 % *   |
| <b>Biopsie fraglich (±)</b>                                   | 2<br>2,3 % *               | 1<br>20,0 % *  | 0<br>0 %  |
| <b>Biopsie negativ</b>  | 20<br>22,7 % *             | 0<br>0 % *   | 3<br>50,0 % *   |
| <b>Ultraschall eindeutig</b><br><b>(US+++)</b>                | 24<br>24,2 %               | 2<br>25,0 %  | 0<br>0 %  |
| <b>Ultraschall hochverdächtig</b><br><b>(US++)</b>            | 38<br>38,4 %               | 2<br>25,0 %  | 5<br>83,3 %   |
| <b>Ultraschall verdächtig</b><br><b>(US+)</b>                 | 9<br>9,1 %                 | 2<br>25,0 %  | 0<br>0 %  |
| <b>Ultraschall ohne RZA-</b><br><b>typische Veränderungen</b> | 28<br>28,3 %               | 2<br>25,0 %  | 1<br>16,7 %   |
| <b>CRP/BSG+</b>   | 85<br>85,9 %               | 4<br>50,0 %  | 5<br>83,3 %   |
| <b>CRP/BSG(+)</b>   | 8<br>8,1 %                 | 2<br>25,0 %  | 1<br>16,7 %   |

\* der prozentuale Anteil bezieht sich auf den Anteil an richtig durchgeführten Biopsien  
(n = 88 bzw. 5 bzw. 6)

Tab. 21: Verteilung der typischen klinischen Symptome der PMR in den verschiedenen Kollektiven (absolut und in Prozent)

| Befund  | RZA-Score-Gruppe |                            | PMR-Gruppe<br>n = 39 | Kontroll-Gruppe<br>n = 92 |
|---|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
|   | alle<br>n = 113  | nur Biopsie pos.<br>n = 73 |                      |                           |
| <b>Polymyalgie mit Schulter-schmerzen</b>           | 31<br>27,4 %     | 19<br>26,0 %               | 38<br>97,4 %         | 18<br>19,6 %              |
| <b>Schmerzen im Becken-gürtel</b>                   | 21<br>18,6 %     | 11<br>15,1 %               | 32<br>82,1 %         | 15<br>16,3 %              |
| <b>Morgensteifigkeit</b>                            | 8<br>7,1 %       | 4<br>5,5 %                 | 7<br>17,9 %          | 6<br>6,5 %                |
| <b>Druckschmerzhaftigkeit der Oberarmmuskulatur</b> | 4<br>3,5 %       | 3<br>4,1 %                 | 8<br>20,5 %          | 2<br>2,0 %                |
| <b>Polymyalgia rheumatica (Kriterien nach Bird)</b> | 34<br>30,1 %     | 20<br>27,4 %               | 39<br>100 %          | 17<br>18,5 %              |

Tab. 22: Verteilung der PMR bei den verschiedenen Manifestationsformen der RZA (absolut und in Prozent)

|   | RZA-Score-Gruppe |                                |                               |
|---|------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|   | AT<br>n = 99     | large-artery Variante<br>n = 8 | okkulte Form der RZA<br>n = 6 |
| <b>Polymyalgie mit Schulter-schmerzen</b>           | 29<br>29,3 %     | 0<br>0 %                       | 2<br>33,3 %                   |
| <b>Schmerzen im Beckengürtel</b>                    | 20<br>20,2 %     | 0<br>0 %                       | 1<br>16,7 %                   |
| <b>Morgensteifigkeit</b>                            | 8<br>8,1 %       | 0<br>0 %                       | 0<br>0 %                      |
| <b>Druckschmerzhaftigkeit der Oberarmmuskulatur</b> | 4<br>4,0 %       | 0<br>0 %                       | 0<br>0 %                      |
| <b>Polymyalgia rheumatica (Kriterien nach Bird)</b> | 32<br>32,3 %     | 0<br>0 %                       | 2<br>33,3 %                   |

#### 4.4 Maßzahlen für die Testgüte verschiedener diagnostischer Verfahren bei der Diagnose der RZA

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen diagnostischen Verfahren wurden die Patienten der RZA-Score-Gruppe und der Kontrollgruppe verwendet. Die Patienten der PMR-Gruppe wurden bei der Berechnung nicht miteinbezogen. Die verwendeten Formeln sind in Kap. 3.5.2 dargestellt.

##### 4.4.1 Sensitivität und Spezifität der Biopsie

Für die Berechnung der Sensitivität, Spezifität, Effizienz und Vorhersagewerte der Biopsie wurden nur die Biopsiebefunde mit eindeutig positivem (RZA-typischen) und eindeutig negativem (keine Anzeichen für eine RZA) Ergebnis verwendet. Die vier fraglichen Biopsiebefunde, 3 in der RZA-Gruppe und 1 in der Vergleichsgruppe, und die Fehlbiopsie wurden nicht berücksichtigt. Somit beruht die Berechnung auf 122 Patienten, 96 mit gesicherter RZA, 26 mit anderen Diagnosen. Bei 73 war die Biopsie positiv, bei 49 negativ.

Der Berechnung der Sensitivität, Spezifität, Effizienz und Vorhersagewerte bei den Patienten mit Arteriitis temporalis als alleiniger Manifestationsform liegen 112 Patienten zugrunde, 86 mit gesicherter AT, 26 mit anderen Diagnosen. 66 Patienten waren Biopsie positiv, 46 negativ. Hierbei wurden ebenfalls die fraglichen Biopsiebefunde, 2 bei den AT-Patienten und 1 in der Vergleichsgruppe, und die Fehlbiopsie nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengestellt.

Tab. 23: Sensitivität, Spezifität, Effizienz und Vorhersagewerte der Biopsie bei Patienten mit Verdacht auf RZA bzw. AT

|                     | RZA-Patienten |             | AT-Patienten |             |
|---------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|
|                     | Anzahl        | Prozent     | Anzahl       | Prozent     |
| <b>Sensitivität</b> | 73/96         | <b>76,0</b> | 66/86        | <b>76,7</b> |
| <b>Spezifität</b>   | 26/26         | <b>100</b>  | 26/26        | <b>100</b>  |
| <b>PPV</b>          | 73/73         | <b>100</b>  | 66/66        | <b>100</b>  |
| <b>NPV</b>          | 26/49         | <b>53,1</b> | 26/46        | <b>56,5</b> |
| <b>Effizienz</b>    | 99/122        | <b>81,1</b> | 92/112       | <b>82,1</b> |
| <b>Prävalenz</b>    | 96/122        | <b>78,7</b> | 86/112       | <b>76,8</b> |

#### 4.4.2 Sensitivität und Spezifität der Ultraschalluntersuchung

Als Ultraschall-positive Ergebnisse wurden eindeutige (= US+++), hochverdächtige (= US++) und verdächtige Befunde (= US+) angesehen.

Somit gehen insgesamt 205 Patienten in die Berechnung ein, 113 mit gesicherter RZA, 92 mit anderen Diagnosen. Bei 95 Patienten fanden sich positive Befunde, bei 110 negative. Von den 95 Patienten mit positivem Ultraschallbefund hatten 82 eine gesicherte RZA.

Analog zu 4.4.1 wurden zusätzlich die Werte für die Patienten mit AT als alleiniger Manifestationsform betrachtet. Es handelt sich um 191 Patienten, 99 mit gesicherter AT, 92 mit anderen Diagnosen. 84 Patienten hatten einen positiven Ultraschallbefund, 107 einen negativen. Von den 84 Patienten mit positivem Befund hatten 71 Patienten eine gesicherte AT.

In Tab. 24 sind die Ergebnisse zusammengestellt. Wie klar erkennbar ist, ist die Ultraschall-diagnostik als alleiniges Kriterium hinsichtlich Spezifität, Sensitivität und Effizienz der Biopsie unterlegen.

Tab. 24: Sensitivität, Spezifität, Effizienz und Vorhersagewerte der Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit Verdacht auf RZA bzw. AT.

|                     | RZA-Patienten |             | AT-Patienten |             |
|---------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|
|                     | Anzahl        | Prozent     | Anzahl       | Prozent     |
| <b>Sensitivität</b> | 82/113        | <b>72,6</b> | 71/99        | <b>71,7</b> |
| <b>Spezifität</b>   | 79/92         | <b>85,9</b> | 79/92        | <b>85,9</b> |
| <b>PPV</b>          | 82/95         | <b>86,3</b> | 71/84        | <b>84,5</b> |
| <b>NPV</b>          | 79/110        | <b>71,8</b> | 79/107       | <b>73,8</b> |
| <b>Effizienz</b>    | 161/205       | <b>78,5</b> | 150/191      | <b>78,5</b> |
| <b>Prävalenz</b>    | 113/205       | <b>55,1</b> | 99/191       | <b>51,8</b> |

Bezieht man sich für die Berechnung der Sensitivität nur auf die Biopsie-positiven Patienten (Tab. 25), so verbessern sich die Werte um ca. 10 %. Im Gegenzug verschlechtert sich die Spezifität, deren Berechnung hierbei auf den Patienten beruht, die hinsichtlich Expertenmeinung und Biopsie keine RZA aufwiesen. Insgesamt bleibt die Effizienz im Wesentlichen unverändert. Es wird aber auch hier deutlich, dass der Ultraschall als alleiniges Kriterium der Biopsie unterlegen ist.

Tab. 25: Sensitivität, Spezifität, Effizienz und Vorhersagewerte der Ultraschalluntersuchung gegenüber der Biopsie als Goldstandard bei Patienten mit Verdacht auf RZA bzw. AT.

|                     | <b>RZA-Patienten</b> |                | <b>AT-Patienten</b> |                |
|---------------------|----------------------|----------------|---------------------|----------------|
|                     | <b>Anzahl</b>        | <b>Prozent</b> | <b>Anzahl</b>       | <b>Prozent</b> |
| <b>Sensitivität</b> | 60/73                | <b>82,2</b>    | 54/66               | <b>81,8</b>    |
| <b>Spezifität</b>   | 19/26                | <b>73,1</b>    | 19/26               | <b>73,1</b>    |
| <b>PPV</b>          | 60/67                | <b>89,6</b>    | 54/61               | <b>88,5</b>    |
| <b>NPV</b>          | 19/32                | <b>59,4</b>    | 19/31               | <b>61,3</b>    |
| <b>Effizienz</b>    | 79/99                | <b>79,8</b>    | 73/92               | <b>79,3</b>    |
| <b>Prävalenz</b>    | 73/99                | <b>73,7</b>    | 66/92               | <b>71,7</b>    |

#### 4.4.3 Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien

Errechnet man bei unseren Patientengruppen Sensitivität, Spezifität und Effizienz der ACR-Kriterien (siehe Tabelle 3) für die Diagnose der Riesenzellarteriitis, so ergeben sich die in Tab. 26 zusammengestellten Werte. In die Berechnung wurden alle Patienten der RZA-Score-Gruppe (n = 113) und der Kontrollgruppe (n = 92) einbezogen, auch wenn kein Biopsieergebnis vorlag.

Des Weiteren wurden die ACR-Kriterien ausschließlich auf die AT-Patienten angewendet. Da die ACR-Kriterien speziell für die diagnostische Abgrenzung der AT von anderen Vaskulitiden entwickelt wurden (55), führte dies – wie zu erwarten war – zu einer Verbesserung der Werte.

Der Vergleich der Ergebnisse mit Tabelle 23 (Sensitivität, Spezifität und Effizienz der Biopsie) zeigt, dass durch die Kombination verschiedener Befunde die Effizienz, also der Anteil an richtigen Vorausberechnungen, weiter verbessert werden kann.

Tab. 26: Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte der ACR-Kriterien bei Patienten mit Verdacht auf RZA bzw. AT

|                     | RZA-Patienten |             | AT-Patienten |             |
|---------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|
|                     | Anzahl        | Prozent     | Anzahl       | Prozent     |
| <b>Sensitivität</b> | 96/113        | <b>85,0</b> | 92/99        | <b>92,9</b> |
| <b>Spezifität</b>   | 80/92         | <b>87,0</b> | 80/92        | <b>87,0</b> |
| <b>PPV</b>          | 96/108        | <b>88,9</b> | 92/104       | <b>88,5</b> |
| <b>NPV</b>          | 80/97         | <b>82,5</b> | 80/87        | <b>92,0</b> |
| <b>Effizienz</b>    | 176/205       | <b>85,9</b> | 172/191      | <b>90,1</b> |
| <b>Prävalenz</b>    | 113/205       | <b>55,1</b> | 99/191       | <b>51,8</b> |

#### 4.5 Sensitivität, Spezifität und Effizienz verschiedener Kombinationen von diagnostischen Kriterien zur Festlegung eines Punkte-Scores für die Diagnose der RZA

##### 4.5.1 Allgemeine Überlegungen

Um möglichst treffsicher und schnell die Diagnose einer RZA stellen zu können, wurde im Folgenden basierend auf den klinischen Symptomen, den Laborbefunden und der Ultraschall-diagnostik ein Punkte-Score für ausgewählte diagnostische Kriterien entwickelt und seine Sensitivität, Spezifität und Effizienz berechnet. Die Kriterien wurden so ausgesucht, dass sie bei der Erstvorstellung des Patienten erhoben werden können und auch bei ambulanter Vorstellung des Patienten verfügbar sind. Die Treffsicherheit des auf diesen Daten beruhenden Scores wurde mit den Ergebnissen verglichen, die mit dem Score erreicht werden, bei dem die Befunde der Ultraschall-diagnostik durch die Biopsie-Ergebnisse ersetzt wurden.

Aufgrund der in den Tabellen 17 bis 22 zusammengestellten Ergebnisse wurden für die Berechnung des Punkte-Scores die in Tab. 27 aufgelisteten elf Symptome und Befunde zugrunde gelegt.

Grundsätzlich sollten zwei Punkte erfüllt sein, damit ein diagnostisches Kriterium als Score-Kriterium ausgewählt wurde:

1. Die Häufigkeit eines positiven Ergebnisses musste in der RZA-Score-Gruppe bzw. bei den AT-Patienten um mindestens 50 % höher sein als in der Vergleichsgruppe (= Quotient > 1,5.)
2. Das Kriterium musste bei mindestens 10 % der Patienten der RZA-Score-Gruppe bzw. der AT-Patienten positiv sein.

Folgende Symptome und Befunde wurden aufgrund der oben genannten Auswahlkriterien bei der Entwicklung des Scores nicht berücksichtigt:

wegen zu geringen Häufigkeitsunterschieden zwischen RZA/AT- und Vergleichsgruppe:

Schmerzen im Schulter- und Beckenbereich, Morgensteifigkeit, Druckschmerzhaftigkeit der Oberarmmuskulatur, B-Symptomatik, CRP/BSG(+)

wegen zu geringer Häufigkeit in der RZA/AT-Gruppe :

Schluckstörungen, Zungenschmerz, Ischämiesymptomatik im Arm.

Um Sensitivität, Spezifität und Effizienz zu erhöhen, wurde bei der Auswahl der Score-Kriterien zum einen zwischen Haupt- und Nebenkriterien unterschieden, zum anderen wurden die einzelnen Kriterien unterschiedlich gewichtet. Die Einteilung in Haupt- und Nebenkriterien sowie die Gewichtung erfolgten unter Berücksichtigung der Häufigkeitsverteilung, des Quotienten und des Signifikanzniveaus (siehe Tab. 27). Je höher der Quotient und je niedriger der p-Wert sind, desto besser ist ein Kriterium zur Diagnose der RZA geeignet.

Als Hauptkriterien wurden daher bei allen Varianten der eindeutige bzw. hochverdächtige Ultraschallbefund und das positive Biopsieergebnis ausgewählt, außerdem der Kauschmerz als pathognomonisches Symptom der RZA. Als weitere Hauptkriterien wurden fakultativ das Symptom „Auffälligkeit der A. temporalis superficialis (ATS) bzw. occipitalis (AOCC) (= ATS+)“, Kopfschmerz, Polymyalgia rheumatica und erhöhte Entzündungszeichen mit berücksichtigt. Nie als Hauptkriterium gewertet wurden Sehstörungen, Kämmschmerz und ein verdächtiger Ultraschallbefund, da es sich hierbei um Kriterien handelt, die entweder in der RZA/AT-Gruppe relativ selten positiv sind (Kämmschmerz, US+) oder bei denen der Quotient niedrig ist (Sehstörungen) und die daher keine allzu große Treffsicherheit haben.

Die einzelnen Kriterien wurden mit einem Faktor zwischen 1 und 3 gewichtet, d.h. ein mit dem Faktor 3 bewertetes Kriterium ergibt, wenn es vorhanden ist, 3 Score-Punkte. Ein mit „1“ gewichtetes Kriterium wird entsprechend einfach gewertet. Es wurde festgelegt, dass die Diagnose „RZA“ dann gestellt werden kann, wenn aufgrund der bei einem Patienten vorliegenden Symptome und Befunde die Summe der Punkte einen bestimmten Wert (cut-off Wert) überschreitet und zugleich mindestens ein Hauptkriterium erfüllt ist.

Tab. 27 a: Die für die Berechnung des Punkte-Scores ausgewählten diagnostischen Kriterien und ihre prozentuale Häufigkeit in der RZA-Score- und der Kontrollgruppe.  
(Signifikanzniveau:  $p \leq 0,05$ )

|            | <b>Symptom/Befund:</b>                  | <b>RZA-Score-Gruppe</b><br><b>positive Befunde in %</b> | <b>Kontrollgruppe</b><br><b>positive Befunde in %</b> | <b>Quotient</b> | <b>p-Wert</b> |
|------------|---|---|---|-----------------|---------------|
| <b>1.</b>  | Kopfschmerzen                           | 77,9  | 34,8  | 2,24            | $p < 0,0001$  |
| <b>2.</b>  | Sehstörungen *                          | 42,5  | 32,6  | 1,30            | $p = 0,1521$  |
| <b>3.</b>  | Kauschmerzen                            | 35,4  | 3,3   | 10,72           | $p < 0,0001$  |
| <b>4.</b>  | Kämmschmerzen                           | 11,5  | 4,3   | 2,67            | $p = 0,0773$  |
| <b>5.</b>  | Auffälligkeit der ATS und AOCC (= ATS+) | 52,2  | 9,8   | 5,33            | $p < 0,0001$  |
| <b>6.</b>  | Polymyalgia rheumatica                  | 30,1  | 18,5  | 1,63            | $p = 0,0736$  |
| <b>7.</b>  | CRP/BSG+                                | 83,2  | 44,6  | 1,87            | $p < 0,0001$  |
| <b>8.</b>  | eindeutiger Ultraschall (= US+++)       | 23,0  | 0   | unendlich       | $p < 0,0001$  |
| <b>9.</b>  | hochverdächtiger Ultraschall (= US++)   | 39,8  | 10,9  | 3,65            | $p < 0,0001$  |
| <b>10.</b> | verdächtiger Ultraschall ** (= US+)     | 9,7   | 3,3   | 2,94            | $p = 0,0943$  |
| <b>11.</b> | Biopsie positiv                         | 64,6  | 0   | unendlich       | $p < 0,0001$  |



Tab. 27 b: Die für die Berechnung des Punkte-Scores ausgewählten diagnostischen Kriterien und ihre prozentuale Häufigkeit bei den AT-Patienten und der Kontrollgruppe.  
(Signifikanzniveau:  $p \leq 0,05$ )

|     | <b>Symptom/Befund:</b>                  | <b>AT-Patienten</b><br><b>positive Befunde in %</b> | <b>Kontrollgruppe</b><br><b>positive Befunde in %</b> | <b>Quotient</b> | <b>p-Wert</b> |
|-----|---|---|---|-----------------|---------------|
| 1.  | Kopfschmerzen                           | 87,9  | 34,8  | 2,53            | $p < 0,0001$  |
| 2.  | Sehstörungen *                          | 48,5  | 32,6  | 1,49            | $p = 0,0281$  |
| 3.  | Kauschmerzen                            | 39,4  | 3,3   | 11,94           | $p < 0,0001$  |
| 4.  | Kämmschmerzen                           | 13,1  | 4,3   | 3,05            | $p = 0,0418$  |
| 5.  | Auffälligkeit der ATS und AOCC (= ATS+) | 58,6  | 9,8   | 5,98            | $p < 0,0001$  |
| 6.  | Polymyalgia rheumatica                  | 32,3  | 18,5  | 1,75            | $p = 0,0320$  |
| 7.  | CRP/BSG+                                | 85,9  | 44,6  | 1,93            | $p < 0,0001$  |
| 8.  | eindeutiger Ultraschall (= US+++)       | 24,2  | 0   | unendlich       | $p < 0,0001$  |
| 9.  | hochverdächtiger Ultraschall (= US++)   | 38,4  | 10,9  | 3,52            | $p < 0,0001$  |
| 10. | verdächtiger Ultraschall ** (= US+)     | 9,1   | 3,3   | 2,76            | $p = 0,1365$  |
| 11. | Biopsie positiv                         | 66,7  | 0   | unendlich       | $p < 0,0001$  |

\* Obwohl das Symptom „Sehstörungen“ in der Vergleichsgruppe und in der RZA- bzw. AT-Gruppe die Auswahlkriterien formal nicht erfüllte, wurde es dennoch als Score-Kriterium mit berücksichtigt, da es zu den Leitsymptomen einer AT gehört.

\*\* Der Befund US+ wurde mit aufgenommen, weil die Auswahlkriterien nur knapp verfehlt wurden und der Stellenwert des Ultraschalls bei der RZA-Diagnostik das Thema der Arbeit ist.

Mit Hilfe eines Rechenprogramms (siehe Kap. 3.5.4) wurden Sensitivität, Spezifität und Effizienz einer bestimmten Kombination von zum Teil unterschiedlich gewichteten diagnostischen Kriterien bei festgelegten Hauptkriterien in Abhängigkeit von unterschiedlichen cut-off Werten des Punkte-Scores ermittelt.

Durch Variation der Gewichtungen und der Haupt- und Nebenkriterien wurde versucht, die Konstellationen von Hauptkriterien, Gewichtung und cut-off Wert zu finden, bei denen sich möglichst hohe Werte für die Effizienz bzw. für den Youden-Index ergaben.

Zur Berechnung der Sensitivität wurden die Patienten der RZA-Score-Gruppe verwendet, zur Berechnung der Spezifität die der Kontrollgruppe. Bei den Varianten mit den ungeraden Ziffern (1, 3, 5 ...) dienten zur Berechnung der Sensitivität alle 113 Patienten der RZA-Score-Gruppe (= komplette RZA-Gruppe). Bei den Varianten mit den geraden Ziffern (2, 4, 6, ...) wurden zur Berechnung der Sensitivität nur die 99 Patienten der RZA-Score-Gruppe verwendet, die als Manifestation eine Arteriitis temporalis hatten. Die 14 Patienten mit Manifestation einer large-artery Variante oder einer okkulten RZA (siehe Anhang 1) wurden nicht berücksichtigt (= bereinigte RZA-Gruppe).

#### **4.5.2 Kombination der aussagekräftigsten Kriterien mit Ultraschall ohne Biopsie und ohne Festlegung von Nebenkriterien (Variante 1 und 2)**

In einem orientierenden Ansatz wurden bei den Varianten 1 und 2 (Anhang 1) nur die diagnostischen Kriterien eindeutiger und hochverdächtiger Ultraschallbefund, Kauschmerz, Kopfschmerz, Kämmschmerz und Auffälligkeit der A. temporalis superficialis oder occipitalis (=ATS +) gewertet. Die Kriterien mit relativ niedrigem Quotienten oder geringer Häufigkeit (siehe Tab. 27) nämlich Sehstörungen, PMR, CRP/BSG+ und verdächtiger Ultraschallbefund wurden nicht berücksichtigt. Weiterhin wurden bei diesen Varianten keine Nebenkriterien definiert. Durch Gewichtung der Ultraschallbefunde, des Kauschmerzes und des Merkmals ATS+ mit dem Faktor 2 bzw. 3 und durch teilweises Nichtberücksichtigen des Kämmschmerzes wurde versucht, die Ergebnisse zu verbessern. Es wurden testweise 7 Kombinationen ausgewählt (Anhang 2). Die detaillierten Ergebnisse sind dem Anhang 4 zu entnehmen.

Das beste Ergebnis war eine Sensitivität von 75,2 %, eine Spezifität von 89,1 % und eine Effizienz von 81,4 %, die bei zwei Kombinationen gefunden wurde. Der Ausschluss der Patienten mit large-artery Variante und okkulten RZA erhöhte die Sensitivität auf 82,8 % und die Effizienz auf 85,8 % (Variante 2, Anhang 4).

#### **4.5.3 Kombination der aussagekräftigsten Kriterien mit Ultraschall ohne Biopsie mit Festlegung von Nebenkriterien (Variante 3 und 4)**

Es wurden die gleichen 7 Testkombinationen wie bei Variante 1/2 verwendet, jedoch wurden Ultraschallbefunde (US+++ und US++), Kauschmerz und ATS+ als Hauptkriterien, die anderen als Nebenkriterien definiert. Die Ergebnisse sind identisch, so dass dadurch keine Verbesserung zu erzielen ist (siehe Variante 3 und 4, Anhang 4).

#### **4.5.4 Kombination aller ausgewählten Kriterien einschließlich Ultraschall-Ergebnisse ohne Berücksichtigung der Biopsie-Befunde (Variante 5 bis 36)**

Da sich aus Kapitel 4.4.3 ergeben hatte, dass die Auswahl verschiedener diagnostischer Kriterien die Werte für die Effizienz deutlich erhöht, wurden bei diesen Varianten (Anhang 1) außerdem in 4.5.2 gewerteten Kriterien auch CRP/BSG+, Kämmschmerz, PMR, Sehstörungen und verdächtiger Ultraschallbefund mit einbezogen, also alle 11 in Tab. 27 aufgeführten diagnostischen Kriterien mit Ausnahme der Biopsie-Ergebnisse, da diese bei der Erstdiagnostik nicht zur Verfügung stehen.

Da sich Ultraschallbefund (US+++ und US++) und Kauschmerz als die treffsichersten Kriterien erwiesen hatten, wurden sie bei allen Varianten als Hauptkriterien definiert. Zusätzlich wurden CRP/BSG+ und/oder PMR und/oder Kopfschmerz und/oder ATS+ als weitere Hauptkriterien festgelegt, so dass sich 16 (=  $2^4$ ) verschiedene Varianten (= Varianten 5 - 36) ergaben (siehe Anhang 1).

Im ersten Durchgang wurden alle diagnostischen Kriterien einfach gewichtet (= Kombination 0). Mit Hilfe des in 3.5.4 beschriebenen Rechenprogramms wurden Sensitivität, Spezifität und Effizienz der 16 Varianten bei sechs verschiedenen cut-off Werten des Punkte-Scores getrennt für die komplette und die bereinigte RZA-Gruppe berechnet. In Tabelle 28 sind Sensitivität, Spezifität und Effizienz der drei Konstellationen zusammengestellt, bei denen sich die höchsten Werte für Effizienz und Youden-Index für einen bestimmten cut-off Wert ergaben.

Die besten Werte sowohl hinsichtlich der Effizienz wie auch bezüglich des Youden-Index fanden sich bei der Variante 11 bzw. 12.

Tab. 28: Die Konstellationen mit den besten Werten für Effizienz, Sensitivität und Spezifität, wobei jedes Kriterium einfach gewichtet ist (= Kombination 0)

| Rang*                                   | Variante | cut-off Wert | Sensitivität | Spezifität | Youden-Index | Effizienz |
|---|----------|--------------|--------------|------------|--------------|-----------|
| <b>Komplette RZA-Gruppe (n = 113)</b>   |          |              |              |            |              |           |
| 1                                       | 11       | ≥ 3          | 81,4         | 90,2       | 0,716        | 85,4      |
| 2                                       | 9        | ≥ 3          | 82,3         | 88,0       | 0,703        | 84,9      |
| 3                                       | 25       | ≥ 3          | 82,3         | 88,0       | 0,703        | 84,9      |
| <b>Bereinigte** RZA-Gruppe (n = 99)</b> |          |              |              |            |              |           |
| 1                                       | 12       | ≥ 3          | 89,9         | 90,2       | 0,801        | 90,0      |
| 2                                       | 10       | ≥ 3          | 90,9         | 88,0       | 0,790        | 89,5      |
| 3                                       | 26       | ≥ 4          | 90,9         | 88,0       | 0,790        | 89,5      |

\* Der Rang wird über die Höhe der Effizienz bestimmt

\*\* bereinigt = ohne Patienten mit large-artery Variante und okkulten Form der RZA

Im zweiten Durchgang wurde versucht, die Ergebnisse dadurch zu verbessern, dass ausgewählte Kriterien bei der Berechnung des Punkte-Scores stärker gewichtet wurden. Dabei wurde folgende Auswahl getroffen: Der eindeutige Ultraschallbefund (US+++), der Kauschmerz wurden als aussagekräftigstes Kriterium stets mit dem Gewichtungsfaktor 3 gewertet. Die fünf Kriterien hochverdächtiger Ultraschall (US++), CRP/BSG+, PMR, Kopfschmerz und ATS+ wurden je nach Kombination einfach oder zweifach gewichtet. Sehstörungen, Kämmschmerz und verdächtiger Ultraschallbefund wurden immer nur mit dem Faktor 1 gewertet.

Insgesamt ergaben sich für die RZA-Gruppe somit je 16 Varianten zu 32 (=2<sup>5</sup>) Kombinationen (= Kombinationen 1 - 32, siehe Anhang 3) für die komplette und die bereinigte RZA-Gruppe, so dass insgesamt 1024 verschiedene Kombinationen vorlagen, für welche Sensitivität, Spezifität und Effizienz bei sechs verschiedenen cut-off Werten des Punkte-Score mit Hilfe des Rechenprogramms ermittelt wurden.

In Tabelle 29 sind Sensitivität, Spezifität und Effizienz der zehn Konstellationen zusammengestellt, bei denen sich die höchsten Werte für die Effizienz und den Youden-Index bei einem bestimmten cut-off Wert ergaben.

Tab. 29: Die Konstellationen mit den besten Werten für Effizienz, Sensitivität und Spezifität, wobei die einzelnen Kriterien in den verschiedenen Kombinationen unterschiedlich gewichtet sind

| Rang*                                 | Variante | Kombi-<br>nation | cut-off<br>Wert | Sensitivität | Spezifität | Youden-<br>Index | Effizienz |
|---------------------------------------|----------|------------------|-----------------|--------------|------------|------------------|-----------|
| <b>Komplette RZA-Gruppe (n = 113)</b> |          |                  |                 |              |            |                  |           |
| 1                                     | 11       | 1                | ≥ 3             | 82,3         | 89,1       | 0,714            | 85,4      |
| 2                                     | 11       | 3                | ≥ 3             | 82,3         | 89,1       | 0,714            | 85,4      |
| 3                                     | 11       | 24               | ≥ 4             | 83,2         | 88,0       | 0,712            | 85,4      |
| 4                                     | 11       | 5                | ≥ 3             | 86,7         | 83,7       | 0,704            | 85,4      |
| 5                                     | 11       | 7                | ≥ 3             | 86,7         | 83,7       | 0,704            | 85,4      |
| 6                                     | 5        | 9                | ≥ 4             | 81,4         | 89,1       | 0,706            | 84,9      |
| 7                                     | 7        | 9                | ≥ 4             | 81,4         | 89,1       | 0,706            | 84,9      |
| 8                                     | 9        | 9                | ≥ 4             | 81,4         | 89,1       | 0,706            | 84,9      |
| 9                                     | 11       | 9                | ≥ 4             | 81,4         | 89,1       | 0,706            | 84,9      |
| 10                                    | 13       | 9                | ≥ 4             | 81,4         | 89,1       | 0,706            | 84,9      |
| <b>Bereinigte RZA-Gruppe (n = 99)</b> |          |                  |                 |              |            |                  |           |
| 1                                     | 12       | 1                | ≥ 3             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 2                                     | 12       | 3                | ≥ 3             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 3                                     | 6        | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 4                                     | 8        | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 5                                     | 10       | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 6                                     | 12       | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 7                                     | 14       | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 8                                     | 22       | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 9                                     | 24       | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |
| 10                                    | 26       | 9                | ≥ 4             | 89,9         | 89,1       | 0,790            | 89,5      |

\* Der Rang wird über die Höhe der Effizienz bestimmt

Auffällig ist, dass die Werte für Effizienz und Youden-Index bei den 10 besten Konstellationen sehr dicht beieinander liegen und die Variante 11 bzw. 12 sowie die Kombination 9 gehäuft in der Spitzengruppe vertreten sind.

Wie der Vergleich der Tabellen 28 und 29 zeigt, führt die Mehrfachgewichtung von ausgewählten Kriterien zwar zu einem leichten Anstieg der Sensitivität, jedoch auch zu einem entsprechenden Absinken der Spezifität. Damit kommt es insgesamt zu keiner Verbesserung von Effizienz bzw. Youden-Index gegenüber der Kombination 0 mit Einfachgewichtung der Kriterien. Der Score wäre aber schwieriger zu berechnen.

Als vorerst „beste“ Konstellation wird daher die Variante 11 bzw. 12 mit Einfachgewichtung aller diagnostischen Kriterien angesehen. Sie setzt sich wie folgt zusammen:

Hauptkriterien, von denen mindestens eines erfüllt sein muss:

US+++ oder US++, Kauschmerz, CRP/BSG+, PMR

Nebenkriterien:

Kopfschmerz, Kämmschmerz, ATS+, Sehstörungen und US+ .

Es fand sich für die komplette RZA-Score-Gruppe (n = 113) bei einem cut-off Wert für den Punkte-Score von  $\geq 3$  eine Sensitivität von 81,4 %, eine Spezifität von 90,2 % und eine Effizienz von 85,4 %. Für die RZA-Score-Gruppe ohne large-artery Variante und okkulte Form (n = 99, Variante 12) verbesserte sich die Sensitivität der vorläufig besten Kombination auf 89,9 % bei unveränderter Spezifität. Die Effizienz erhöhte sich auf 90,0 %.

#### **4.5.5 Versuch einer Vereinfachung der Berechnung des Punkte-Scores (Variante 11/12, Kombination 33-39, Variante 37/38)**

Die Akzeptanz eines Punkte-Scores ist umso höher, je einfacher er anzuwenden ist.

Unter der Annahme, dass die Auswahl an Hauptkriterien, die der Variante 11 und 12 zugrunde liegt, offensichtlich die besten Resultate ergibt (siehe Kap. 4.5.4), wurde daher versucht, die Berechnung des Punkte-Scores zu vereinfachen, ohne dass sich die Werte für Sensitivität und Spezifität verschlechtern: Es wurden sieben weitere Kombinationen (= Kombinationen 33-39, siehe Anhang 3) definiert, bei denen die diagnostischen Kriterien Sehstörungen und/oder Kämmschmerz und/oder US+ nur fakultativ gewertet werden. Gemäß Tabelle 27 tragen diese drei Kriterien vermutlich nur wenig für die Zuordnung zur RZA- bzw. Kontrollgruppe bei.

In Tabelle 30 sind Sensitivität, Spezifität und Effizienz der drei Konstellationen zusammengestellt, bei denen sich die höchsten Werte für Effizienz und Youden-Index bei einem bestimmten cut-off Wert ergaben.

Tab. 30: Die Konstellationen mit den besten Werten für Effizienz, Sensitivität und Spezifität, wobei jedes Kriterium einfach gewichtet ist, bezüglich der Hauptkriterien die Variante 11 bzw. 12 zugrunde gelegt wurde und weniger wichtige Kriterien z.T. nicht gewertet wurden

| Rang*                                 | Variante | Kombi-<br>nation | cut-off<br>Wert | Sensitivität | Spezifität | Youden-<br>Index | Effizienz |
|---------------------------------------|----------|------------------|-----------------|--------------|------------|------------------|-----------|
| <b>Komplette RZA-Gruppe (n = 113)</b> |          |                  |                 |              |            |                  |           |
| 1                                     | 11       | 38               | ≥ 3             | 81,4         | 91,3       | 0,727            | 85,9      |
| 2                                     | 11       | 0                | ≥ 3             | 81,4         | 90,2       | 0,716            | 85,4      |
| 3                                     | 11       | 34               | ≥ 3             | 79,7         | 91,3       | 0,710            | 84,9      |
| <b>Bereinigte RZA-Gruppe (n = 99)</b> |          |                  |                 |              |            |                  |           |
| 1                                     | 12       | 38               | ≥ 3             | 89,9         | 91,3       | 0,812            | 90,6      |
| 2                                     | 12       | 0                | ≥ 3             | 89,9         | 90,2       | 0,801            | 90,1      |
| 3                                     | 12       | 34               | ≥ 3             | 87,9         | 91,3       | 0,792            | 89,5      |

\* Der Rang wird über die Höhe der Effizienz bestimmt

Wie aus Tabelle 30 ersichtlich ist, kann die bisher beste Konstellation (Variante 11/12, Kombination 0) noch einmal etwas hinsichtlich Spezifität und Effizienz verbessert werden, wenn der Kämmschmerz nicht gewertet wird (Kombination 38).

Um den Punkte-Score weiter zu vereinfachen, wurden alle hinsichtlich einer RZA positiven Ultraschallbefunde, also US+++, US++ und US+, zu einem einzigen Kriterium (= US†) zusammengefasst und als einfach gewichtetes Hauptkriterium gewertet (= Variante 37 bzw. 38 (bereinigte Gruppe), siehe Anhang 1). Dies führt zu identischen Werten für die Sensitivität, Spezifität und Effizienz wie bei Variante 11/12, erleichtert aber die Berechnung des Scores erheblich.

#### **4.5.6 Die optimierte Konstellation von diagnostischen Haupt- und Nebenkriterien für die Berechnung des Punkte-Scores (= optimierter Ultraschall-Score)**

Aufgrund der in Kap. 4.5.5 durchgeführten Optimierung setzt sich die beste und einfachste Konstellation von Haupt- und Nebenkriterien für die Berechnung des Punkte-Scores unter Mitberücksichtigung der Ultraschalldiagnostik wie folgt zusammen:

Hauptkriterien, von denen mindestens eines erfüllt sein muss:

US†, Kauschmerz, CRP/BSG+, PMR

Nebenkriterien:

Kopfschmerz, ATS+, Sehstörungen.

In Tabelle 31 sind die sieben Diagnose-Kriterien, die der optimierten Konstellation bei Variante 37 zugrunde liegen, einschließlich der genauen Definitionen zusammengestellt. Von diesen müssen mindestens drei einschließlich eines Hauptkriteriums erfüllt sein, damit bei unserem Kollektiv von über fünfzigjährigen Patienten mit der Verdachts- oder Ausschlussdiagnose „RZA“ diese Erkrankung mit einer Sensitivität von 81,4 %, einer Spezifität von 91,3 % und einer Effizienz von 85,9 % diagnostiziert bzw. bei Nichterfüllen der entsprechenden Kriterien ausgeschlossen werden darf.

Tab. 31: Zusammenstellung der diagnostischen Kriterien, die dem Punkte-Score zur Früherkennung einer RZA zugrunde liegen (optimierter Ultraschall-Score). Mindestens 3 Kriterien, davon mindestens 1 Hauptkriterium (grau unterlegt), müssen erfüllt sein

|    | <b>Symptom/Befund:</b>  | <b>Voraussetzung für „positiv“-Wertung</b>   |
|----|---|--|
| 1. | <b>Ultraschall positiv</b><br>(= US†)   | langstreckige Halos an mindestens zwei Gefäßen mit Verschluss oder Stenose oder<br>Halos an mindestens zwei Gefäßen ohne Verschluss oder Stenose oder nur ein Halo mit Verschluss oder Stenose an einem Gefäß oder<br>nur ein kurzstreckiger Halo ohne Stenosen oder Verschluss oder<br>C <sub>1</sub> - bzw. D <sub>0</sub> -Fluss an der A. supratrochlearis |
| 2. | <b>Kauschmerzen</b>   | Schmerzen in der Kiefermuskulatur mit eventueller Schmerzverstärkung beim Essen und dadurch bedingter Einhaltung einer Pause   |
| 3. | <b>Deutlich erhöhte Entzündungsparameter im Blut bei Aufnahme</b><br>(= CRP/BSG+) | CRP ≥ 5,0 mg/dl; BSG bzw. BSK ≥ 50 mm/h<br>(das Kriterium ist erfüllt, wenn einer der Werte überschritten wird)  |
| 4. | <b>Polymyalgia rheumatica</b>   | Vorhandensein von drei oder mehr Kriterien nach Bird (siehe Tabelle 4)   |
| 5. | <b>Auffälligkeit der Arteria temporalis superficialis</b><br>(= ATS+)             | prominente, druckdolente oder verhärtete A. temporalis superficialis bzw. A. occipitalis<br>und/oder abgeschwächter oder fehlender Puls  |
| 6. | <b>Kopfschmerzen</b>  | neu aufgetretene, sehr starke Kopfschmerzen  |
| 7. | <b>Sehstörungen</b>   | neu aufgetretene Gesichtsfelddefekte, Doppelbilder oder Erblindung   |



Werden die Patienten ausgeschlossen, die eine large-artery Variante oder eine okkulte Form der RZA haben, erhöhen sich bei gleichbleibender Spezifität die Sensitivität auf 89,9 % und die Effizienz auf 90,6 %, d.h. von zehn Patienten mit der Verdachts- oder Ausschlussdiagnose Arteriitis temporalis werden mit Hilfe des Punkte-Scores neun richtig diagnostiziert.

#### **4.5.7 Optimierte Konstellation ohne Wertung der Ultraschall-Ergebnisse aber mit Berücksichtigung der Biopsie-Befunde (Variante 39/40)**

Ausgehend von Variante 37/38 wurde anstelle der Ultraschalldiagnostik der Biopsiebefund berücksichtigt. Analog zur Ultraschalldiagnostik wurden eindeutige bzw. mit einer RZA vereinbare Biopsieergebnisse als Hauptkriterium gewertet. Alle übrigen Haupt- und Nebenkriterien wurden entsprechend der optimierten Konstellation (siehe 4.5.6) beibehalten (Variante 39/40, siehe Anhang 1).

Da bei 14 Patienten der RZA-Gruppe keine Biopsie oder eine Fehlbiopsie durchgeführt wurde, können diese Patienten nicht gewertet werden, so dass sich die Gesamtzahl auf 99 reduziert. In der Vergleichsgruppe verringert sich die Zahl auf die 26 Patienten, bei denen ein verwertbarer Biopsie-Befund vorlag. Mit diesen beiden Gruppen errechnete sich für die RZA-Gesamtgruppe eine Sensitivität von 86,9 % und eine Spezifität von 92,3 %. Die Effizienz betrug 88,0 %.

Für die RZA-Score-Gruppe mit verwertbarem Biopsie-Befund aber ohne large-artery Variante und okkulte Form (n = 88) erhöhte sich die Sensitivität auf 94,3 % bei konstant bleibender Spezifität. Die Effizienz verbesserte sich auf 93,9 %.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit den in Tabelle 30 zusammengestellten Daten zeigt, dass sich die Resultate verbessern, wenn in der optimierten Konstellation (Kombination 38, Variante 37) die Ultraschall-Befunde durch die Biopsie-Ergebnisse ersetzt werden. Wie auch schon der Vergleich der Tabellen 23 und 24 gezeigt hat, kommt der Biopsie eine höhere diagnostische Treffsicherheit im Vergleich zur Ultraschall-Diagnostik zu.

#### **4.5.8 Optimierte Konstellation mit Berücksichtigung von Ultraschall- und Biopsie-Ergebnissen (Variante 41/42)**

Der Variante 41/42 (Anhang 1) wurde ebenfalls die optimierte Konstellation (siehe 4.5.6) zugrunde gelegt, zusätzlich wurden noch die Biopsie-Ergebnisse als Hauptkriterien mit be-

wertet. Ausgewertet wurden nur die 99 Patienten der RZA-Gruppe und die 26 Patienten der Vergleichsgruppe, bei denen Biopsie- und Ultraschall-Befunde vorlagen. Wie zu erwarten war, stieg die Sensitivität auf 88,9 % an. Allerdings reduzierte sich die Spezifität auf 84,6 %, so dass die Effizienz mit 88,0 % konstant blieb.

Bei der RZA-Gruppe ohne large-artery Variante und okkulte Form (n = 88) betrug die Sensitivität 95,5 %. Die Effizienz lag mit 93,0 % aufgrund der verminderten Spezifität von nur 81,5 % knapp unter dem Wert, der ohne Berücksichtigung der Ultraschall-Befunde erreicht wurde (Kap. 4.5.7).

#### **4.5.9 Überprüfung des optimierten Ultraschall-Scores (Variante 37/38) an den Patienten der Validierungsgruppe**

Der in 4.5.6 aufgelistete optimierte Ultraschall-Score wurde an den Patienten der Validierungsgruppe in einer prospektiven Studie getestet (Tab. 32). Zur Berechnung der Sensitivität bei der Diagnose der RZA dienten alle 31 Patienten mit einer RZA (28 AT-Patienten, zwei Patienten mit der okkulten Form der RZA und ein Patient mit der large-artery Variante), zur Berechnung der Sensitivität für die Diagnose der AT nur die 28 Patienten mit der Diagnose einer AT. Für die Berechnung der Spezifität wurden die 42 Patienten, bei denen eine andere Erkrankung diagnostiziert und eine RZA zweifelsfrei ausgeschlossen werden konnte, verwendet.

Tab. 32: Sensitivität, Spezifität, Effizienz und Vorhersagewerte des optimierten Ultraschall-Scores bei den Patienten der Validierungsgruppe mit Verdacht auf RZA bzw. AT

|                     | <b>RZA-Patienten</b> |                | <b>AT-Patienten</b> |                |
|---------------------|----------------------|----------------|---------------------|----------------|
|                     | <b>Anzahl</b>        | <b>Prozent</b> | <b>Anzahl</b>       | <b>Prozent</b> |
| <b>Sensitivität</b> | 25/31                | <b>80,6</b>    | 25/28               | <b>89,3</b>    |
| <b>Spezifität</b>   | 37/42                | <b>88,1</b>    | 37/42               | <b>88,1</b>    |
| <b>PPV</b>          | 25/30                | <b>83,3</b>    | 25/30               | <b>83,3</b>    |
| <b>NPV</b>          | 37/43                | <b>86,0</b>    | 37/40               | <b>92,5</b>    |
| <b>Effizienz</b>    | 62/73                | <b>84,9</b>    | 62/70               | <b>88,6</b>    |
| <b>Prävalenz</b>    | 31/73                | <b>42,5</b>    | 28/70               | <b>40,0</b>    |

Die Überprüfung des Ultraschall-Scores an den Patienten der Validierungsgruppe ergab, dass die Werte für Sensitivität, Spezifität und Effizienz in etwa denjenigen entsprechen, die mit Hilfe der RZA-Score- und der Kontrollgruppe ermittelt worden waren. Somit hat der Ultraschall-Score auch der Überprüfung in der Praxis standgehalten und führt zu reproduzierbaren Ergebnissen.

Acht von zehn Patienten mit einer Manifestationsform der RZA (außer PMR) und neun von zehn Patienten mit Arteriitis temporalis werden mit Hilfe des Ultraschall-Scores richtig diagnostiziert. Bei ca. einem von 10 Patienten ohne RZA aber mit Befunden und Symptomen, die mit einer RZA vereinbar wären, wird aufgrund des Scores die Fehldiagnose RZA gestellt.

Die Vorhersagewerte NPV und PPV in Tabelle 32 unterscheiden sich erwartungsgemäß von denen, die mit der RZA-Score- und der Kontrollgruppe berechnet worden waren (siehe Kap. 4.5.10, Tabelle 33), da die Prävalenz in der Validierungsgruppe niedriger lag und sich dadurch ein niedrigerer PPV und ein höherer NPV ergeben.

#### **4.5.10 Zusammenstellung der Ergebnisse für die Validierung der verschiedenen diagnostischen Verfahren und des Punkte-Scores**

In Tabelle 33 sind die wichtigsten Ergebnisse bezüglich der Treffsicherheit von Biopsie, Ultraschalldiagnostik und der Kombination verschiedener diagnostischer Kriterien zusammengestellt. Voraussetzung für die folgenden Resultate ist, dass die Patienten über 50 Jahre alt sind und mit Verdacht oder zum Ausschluss einer RZA zur Duplexsonographie überwiesen werden. Die unterschiedlichen Prävalenzen ergeben sich dadurch, dass die Biopsie nicht bei allen Patienten der RZA- und die Kontrollgruppe durchgeführt wurde.

Tabelle 34 zeigt die Werte für die positive und negative likelihood ratio (LR+ bzw. LR-), die sich für die verschiedenen diagnostischen Verfahren bzw. deren Kombination ergeben. Die likelihood ratio dient dazu, die Posttest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung unter Einbezug der Prätest-Wahrscheinlichkeit zu errechnen. Je größer das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis ist, desto besser ist die diagnostische Maßnahme geeignet, eine erkrankte Person zu erkennen. Umgekehrt ist eine diagnostische Maßnahme umso besser geeignet, eine gesunde Person zu erkennen, je kleiner das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis ist. Eine LR+ von 5 bedeutet also, dass die Wahrscheinlichkeit einer erkrankten Person, ein positives Testergebnis zu bekommen, fünfmal so hoch ist wie die Wahrscheinlichkeit einer gesunden Person, ein positives Testergebnis zu haben. Analog gilt für einen LR- -Wert

von 0,2, dass die Wahrscheinlichkeit einer erkrankten Person, ein negatives Testergebnis zu bekommen, fünfmal geringer ist als die Wahrscheinlichkeit einer gesunden Person, ein negatives Testergebnis zu erhalten.

Tab. 33: Zusammenstellung der Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte von Biopsie und Ultraschallbefund sowie der Kombination verschiedener diagnostischer Kriterien

| <b>Kriterium bzw. Kombination von Kriterien</b>                         | <b>RZA-Gruppe</b> | <b>Kontrollgruppe</b> | <b>Sensitivität</b> | <b>Spezifität</b> | <b>Youden-Index</b> | <b>Effizienz</b> | <b>Positiver Vorhersagewert</b> | <b>Negativer Vorhersagewert</b> | <b>Prävalenz</b> |
|---|-------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|---------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
|   | <b>n</b>          | <b>n</b>              | <b>%</b>            | <b>%</b>          |                     | <b>%</b>         | <b>%</b>                        | <b>%</b>                        | <b>%</b>         |
| <b>Biopsie (alle Patienten)</b>   | 96                | 26                    | 76,0                | 100,0             | 0,760               | 81,1             | 100,0                           | 53,1                            | 78,7             |
| <b>Ultraschall (alle Patienten)</b>                                     | 113               | 92                    | 72,6                | 85,9              | 0,585               | 78,5             | 86,3                            | 71,8                            | 55,1             |
| <b>ACR-Kriterien (alle Patienten)</b>                                   | 113               | 92                    | 85,0                | 87,0              | 0,720               | 85,9             | 88,9                            | 82,5                            | 55,1             |
| <b>Opt. Konstellation (alle Patienten)</b>                              | 113               | 92                    | 81,4                | 91,3              | 0,727               | 85,9             | 92,0                            | 80,0                            | 55,1             |
| <b>Opt. Konstellation (bereinigt*)</b>                                  | 99                | 92                    | 89,9                | 91,3              | 0,812               | 90,6             | 91,8                            | 89,4                            | 51,8             |
| <b>Opt. Konstellation ohne Ultraschall mit Biopsie (alle Patienten)</b> | 99                | 26                    | 86,9                | 92,3              | 0,792               | 88,0             | 97,7                            | 64,9                            | 79,2             |
| <b>Opt. Konstellation ohne Ultraschall mit Biopsie (bereinigt*)</b>     | 88                | 26                    | 94,3                | 92,3              | 0,866               | 93,9             | 97,6                            | 82,8                            | 77,2             |
| <b>Opt. Konstellation mit Ultraschall und Biopsie (alle Patienten)</b>  | 99                | 26                    | 88,9                | 84,6              | 0,735               | 88,0             | 95,7                            | 66,7                            | 79,2             |
| <b>Opt. Konstellation mit Ultraschall und Biopsie (bereinigt*)</b>      | 88                | 26                    | 95,5                | 81,5              | 0,770               | 93,0             | 95,4                            | 84,6                            | 77,2             |

bereinigt\* = ohne Patienten mit large-artery Variante und okkulten Form der RZA

Tab. 34: Zusammenstellung der likelihood ratio für positive und negative Testresultate für Biopsie und Ultraschalldiagnostik sowie die Kombination verschiedener diagnostischer Kriterien

| Kriterium<br>bzw. Kombination von<br>Kriterien                                      | RZA-<br>Gruppe | Kontroll-<br>gruppe | Sensitivität | Spezifität | Positive<br>likelihood<br>ratio | Negative<br>likelihood<br>ratio |
|---|----------------|---------------------|--------------|------------|---------------------------------|---------------------------------|
|   | n              | n                   | %            | %          |                                 |                                 |
| <b>Biopsie<br/>(alle Patienten)</b>   | 96             | 26                  | 76,0         | 100,0      | unendlich                       | 0,24                            |
| <b>Ultraschall<br/>(alle Patienten)</b>   | 113            | 92                  | 72,6         | 85,9       | 5,15                            | 0,32                            |
| <b>ACR-Kriterien<br/>(alle Patienten)</b>   | 113            | 92                  | 85,0         | 87,0       | 6,54                            | 0,17                            |
| <b>Opt. Konstellation<br/>(alle Patienten)</b>                                      | 113            | 92                  | 81,4         | 91,3       | 9,36                            | 0,20                            |
| <b>Opt. Konstellation<br/>(bereinigt*)</b>  | 99             | 92                  | 89,9         | 91,3       | 10,33                           | 0,11                            |
| <b>Opt. Konstellation<br/>ohne Ultraschall<br/>mit Biopsie<br/>(alle Patienten)</b> | 99             | 26                  | 86,9         | 92,3       | 11,29                           | 0,14                            |
| <b>Opt. Konstellation<br/>ohne Ultraschall<br/>mit Biopsie<br/>(bereinigt*)</b>     | 88             | 26                  | 94,3         | 92,3       | 12,25                           | 0,06                            |
| <b>Opt. Konstellation<br/>mit Ultraschall<br/>und Biopsie<br/>(alle Patienten)</b>  | 99             | 26                  | 88,9         | 84,6       | 5,77                            | 0,13                            |
| <b>Opt. Konstellation<br/>mit Ultraschall<br/>und Biopsie<br/>(bereinigt*)</b>      | 88             | 26                  | 95,5         | 81,5       | 5,16                            | 0,06                            |

bereinigt\* = ohne Patienten mit large-artery Variante und okkulten Form der RZA

Die Qualität eines Tests gilt als akzeptabel, wenn die  $LR+ > 3,0$  und die  $LR- < 0,3$  ist, und als exzellent, wenn die  $LR+ > 10,0$  und die  $LR- < 0,1$  ist (58). Eine „akzeptable“ Testqualität wird in allen Fällen erreicht, ein „exzellentes“ Ergebnis nur mit dem optimierten Ultraschall-Score für AT-Patienten und dem Biopsie-Score (grau unterlegte Felder in Tab. 34).

#### 4.6 Zusammenstellung aller Ergebnisse

1. Der Halo, das für die Ultraschalldiagnose der Riesenzellerarteriitis entscheidende Kriterium, findet sich bei 72,6 % der RZA-Patienten und zwar am häufigsten in der Arteria occipitalis (65,0 % der Patienten) und in der Arteria temporalis superficialis (63,7 %). In den Carotiden wird lediglich bei 9,7 % und in der A. vertebralis bei 6,7 % der untersuchten RZA-Patienten ein Halo festgestellt. In der PMR- sowie in der Kontroll-Gruppe kommt der Halo in den relevanten Gefäßen deutlich seltener vor (PMR-Gruppe 17,9 %, Kontroll-Gruppe 14,1 %).

Die dopplersonographische Untersuchung der A. supratrochlearis ergibt bei ca. 15 % aller RZA-Patienten und bei 30 % der RZA-Patienten mit neuroophthalmologischen Komplikationen als typischen Befund einen  $C_j$ - bzw.  $D_o$ -Fluss. Analog zum Halo findet man diesen RZA-verdächtigen Befund in der Kontrollgruppe mit 1,2 % sowie in der PMR-Gruppe mit 2,7 % wesentlich seltener.

2. Graduiert man die Ultraschallbefunde nach Ausdehnung und Anzahl der Halos sowie dem Auftreten zusätzlicher Stenosen (Tab. 5 in Kap. 3.3.4), haben 23 % der RZA-Patienten eindeutige Ultraschallbefunde, jedoch kein Patient aus der PMR oder Kontrollgruppe. Hochverdächtige Ultraschallbefunde finden sich bei 39,8 % der RZA-Patienten und bei 12,8 % der Patienten der PMR- bzw. 10,9 % der Kontrollgruppe. Verdächtige Ultraschallbefunde haben 9,7 % der RZA-Patienten und 5,1 % der PMR-Patienten bzw. 3,3 % der Kontroll-Patienten. Ein unauffälliger Ultraschallbefund ergibt sich dagegen nur bei 27,4 % der Patienten der RZA-Gruppe, jedoch bei 82,1 % der PMR-Gruppe und 85,9 % der Kontroll-Gruppe.

3. Werden fünf kraniozervikale Arterien (Aa. temporalis superficialis, occipitalis, carotis, vertebralis, supratrochlearis) hinsichtlich RZA-typischer Veränderungen sonographisch untersucht, so finden sich keine falsch positiven Befunde, wenn drei oder mehr Arterien betroffen sind und nur 3,3 % falsch positive Resultate bei zwei betroffenen Gefäßen. Liegt jedoch nur bei einer Arterie ein auffälliger Befund vor, so steigt die Rate an falsch positiven Befunden auf 10,9 % an.

RZA-Patienten mit einem positiven Biopsiefund haben in 82,2 % der Fälle auch RZA-typische Ultraschallbefunde, wobei in etwa der Hälfte der Fälle zwei oder mehr Arterien betroffen sind. Von den 23 Biopsie-negativen RZA-Patienten sind dagegen so-

nographisch nur bei 43 % RZA-typische Befunde feststellbar und zwar vorwiegend nur an einer der kraniozervikalen Arterien.

Betrachtet man die Patienten mit nicht durchführbarer oder fehlgeschlagener Biopsie, so findet sich bei 6 von 7 Fällen ein RZA-typischer Ultraschallbefund.

4. Die Duplexsonographie als alleiniges diagnostisches Kriterium ist der Biopsie hinsichtlich Sensitivität und Effizienz geringfügig, bezüglich der Spezifität deutlich unterlegen (Tab. 23 und 24).
5. Die Berechnung eines Punkte-Scores, der auf einer Kombination der aussagekräftigsten Symptome, nämlich Kau- und Kopfschmerz, des pathologischen Tastbefunds der A. temporalis superficialis bzw. A. occipitalis und der Ultraschalldiagnostik beruht, ergibt eine Effizienz, die der entspricht, die mit der Biopsie als alleinigem diagnostischen Kriterium erreicht wird.
6. Die Kombination von weiteren diagnostischen Kriterien, nämlich Sehstörungen, Vorliegen von mindestens drei PMR-Kriterien nach Bird und deutlich erhöhten Entzündungszeichen im Blut, sowie die Festlegung von Hauptkriterien, von denen zumindest eines erfüllt sein muss, damit die Diagnose „RZA“ gestellt werden darf, führt zu einer deutlichen Verbesserung von Sensitivität, Spezifität und Effizienz gegenüber der alleinigen Wertung von Ultraschallbefund bzw. Biopsie-Ergebnis.
7. Die Ergebnisse verbessern sich nicht, wenn die Ultraschall-Befunde in „eindeutige“, „hochverdächtige“ und „verdächtige“ differenziert werden und bei der Berechnung des Punkte-Scores unterschiedlich stark gewichtet werden.
8. Die Resultate verbessern sich, wenn in der optimierten Konstellation (Variante 37/38, Kombination 38, cut-off  $\geq 3$ ) die Ultraschall-Befunde durch die Biopsie-Ergebnisse ersetzt werden. Dies bestätigt die höhere diagnostische Treffsicherheit der Biopsie im Vergleich zum Ultraschallbefund.
9. Die Bewertung aller sinnvollen diagnostischen Kriterien einschließlich Ultraschall- und Biopsie-Befunden führt zwar zu einer Erhöhung der Sensitivität. Die damit verbundene Abnahme der Spezifität steigert jedoch die Effizienz nicht.

10. Für die Schnelldiagnose des RZA wurde aufgrund der obigen Ergebnisse ein Punkte-Score entwickelt und optimiert, der auf ausgewählten Symptomen und auf Befunden basiert, die mit nicht-invasiven Methoden feststellbar sind. Die zur Bewertung erforderlichen vier Haupt- und drei Nebenkriterien können bei der Erstuntersuchung des Patienten erhoben werden, so dass der Score auch in der ambulanten Primärdiagnostik Verwendung finden kann.

Hauptkriterien: pathologischer Ultraschallbefund, Kauschmerz, Vorhandensein von mindestens drei PMR-Kriterien nach Bird, erhöhte Entzündungszeichen im Blut

Nebenkriterien: Kopfschmerz, Sehstörungen, pathologischer Tastbefund der A. temporalis superficialis bzw. A. occipitalis

Für die Berechnung des Punkte-Scores werden alle Kriterien einfach gewertet. Es muss mindestens ein Hauptkriterium vorliegen und mindestens drei Punkte müssen erreicht werden, damit die Diagnose einer RZA gestellt werden kann.

11. Die Sensitivität dieses Punkte-Scores für die Diagnose einer RZA beträgt 81,4 %, die Spezifität 91,3 % und die Effizienz 82,9 %. Bei einer Prävalenz von 55 % ergibt sich ein PPV von 92,0 % und ein NPV von 80,0 %. Die positive likelihood ratio beträgt 9,36, die negative 0,20.
12. Wenn die large-artery Variante und die okkulte Form der RZA ausgeschlossen werden und der Score nur bei Patienten mit AT angewandt wird, lassen sich die Sensitivität von 81,4 auf 89,9 % und die Effizienz von 85,9 auf 90,6 % steigern. Der NPV verbessert sich auf 89,4 %, die positive likelihood ratio auf 10,33 und die negative auf 0,11. Das weitgehende Fehlen von typischen Symptomen bei der large-artery Variante und der okkulten Form der RZA erschwert die Diagnosefindung über einen Punkte-Score. Die höchste Treffsicherheit bei der okkulten Form hat offensichtlich die Ultraschalldiagnostik, die bei 83 % dieser Patienten charakteristische Befunde ergibt. An 2. Stelle steht hier die Biopsie, die nur in 50 % der Fälle positiv ist.
13. Die prospektive Überprüfung des in Punkt 11 beschriebenen Punkte-Scores (Ultraschall-Score) anhand eines Validierungskollektives von 73 Patienten ergibt in etwa die prognostizierten Werte für Sensitivität, Spezifität und Effizienz des Scores.



## **5. Diskussion**

### **5.1 Allgemeines**

Obwohl die Riesenzellarteriitis mit allen ihren verschiedenen Manifestationsformen zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen bei Menschen über 50 Jahren gehört, ist sie nach Kaiser (62) vielen Ärzten nicht geläufig. Nach der rheumatoiden Arthritis ist die RZA die zweithäufigste Autoimmunkrankheit in der Hausarztpraxis und somit häufiger als der systemische Lupus erythematoses, das Sjögren-Syndrom, die progressive systemische Sklerose, die Dermatomyositis oder die Panarteriitis nodosa (42).

Die RZA manifestiert sich in verschiedenen klinischen Prägnanztypen, nämlich als Arteriitis temporalis, als Polymyalgia rheumatica, als okkulte Form der RZA und als large-artery Variante. Von diesen ist die Arteriitis temporalis aufgrund ihrer potentiell fatalen Komplikationen die gefürchtetste (42). Ohne adäquate Behandlung kommt es bei etwa 20 % der Fälle zur Erblindung (101) und in 7-14 % zu einer TIA oder einem Hirninfarkt (29,88). In seltenen Fällen können akut lebensbedrohliche Krankheitsbilder entstehen, wie etwa ein Myokardinfarkt bei Koronaritis, ausgedehnte Hirnstamminfarkte bei Befall der A. vertebralis oder Atemlähmung bei Befall des Plexus cervicalis und Beteiligung des N. phrenicus (96). Da in der Regel zwischen Erkrankungsbeginn und Visusverlust nur wenige Wochen und zwischen Visusverlust des ersten und zweiten Auges nur wenige Tage liegen (42), ist eine frühe Diagnosestellung und die sofortige Therapie mit Glukokortikoiden von größter Bedeutung. Die diagnostischen Verfahren müssen sich daher durch eine hohe Sensitivität auszeichnen. Da die längerfristige hochdosierte Glukokortikoid-Therapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist, ist es andererseits auch erforderlich, dass die Diagnose einer RZA mit hoher Spezifität gestellt wird. Daher ist anzustreben, dass die Werte für Sensitivität und Spezifität eines zu validierenden Testverfahrens in etwa gleich hoch sind.

### **5.2 Demographische Daten, Symptome und Befunde bei unseren Patientengruppen im Vergleich zu Angaben in der Literatur**

Sieht man von der Takayasu-Arteriitis ab, sind von der RZA ausschließlich ältere Menschen ab dem 50. Lebensjahr betroffen (11,42,62). Bei unseren Patienten (RZA-Score- und RZA-Validierungsgruppe, n = 144) betrug der Altersmedian bei Erkrankungsbeginn 72 Jahre (Spannbreite: 52 bis 91). Frauen erkranken etwa im Verhältnis 2:1 häufiger als Männer

(11,41,105,106,112). Der Anteil an Frauen bei allen RZA-Patienten betrug in dieser Arbeit 72,2 %, bei den Patienten, die als Manifestation nur eine PMR aufwiesen, 61,5 % und bei den Patienten, bei denen keine RZA diagnostiziert wurde (n = 134), 54,5 %.

Kardinalsymptome der Arteriitis temporalis sind Kopfschmerzen und Sehstörungen (78). 87,9 % unserer Patienten mit der Diagnose einer Arteriitis temporalis klagten über neu aufgetretene, sehr starke Kopfschmerzen. Während Kaiser (62) mit über 90 % eine vergleichbare Häufigkeit angibt, finden sich bei anderen Autoren (56,109) mit 60 bis 70 % etwas geringere Werte. Bei 48,5 % unserer AT-Patienten wurden Sehstörungen, wie zum Beispiel Doppelbilder, Schatten vor den Augen, aber auch Amaurosis fugax oder dauerhafter Visusverlust festgestellt. Hayreh et al. (51) fanden bei 85 von 170 Patienten mit bioptisch gesicherter RZA eine Augenbeteiligung. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen 40 % und 60 % (11,20).

Ein nahezu pathognomonisches Symptom der Arteriitis temporalis ist der Kauschmerz (11), der bei 39,4 % unserer AT-Patienten festzustellen war. Smetana und Shmerling (119) beschreiben in ihrer Metaanalyse Werte zwischen 29 und 41 %.

Auch hinsichtlich der Häufigkeit der selteneren Symptome stimmen unsere Resultate im Wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Von unseren AT-Patienten litten 13 % an Kämmschmerzen, 7 % an Schluckstörungen und 2 % an Zungenschmerz. Gerber (42) berichtet, dass 20 % der Patienten über Kämmschmerzen und je 3,7 % über Schluckstörungen und Zungenschmerzen klagten.

Bei der Untersuchung der A. temporalis superficialis bzw. A. occipitalis der AT-Patienten wurde bei 58,6 % eine prominente, druckdolente oder verhärtete Arterie oder auch ein abgeschwächter oder fehlender Puls festgestellt. Salvarani (110) fand bei 55 % seiner AT-Patienten eine druckschmerzhaft Arteria temporalis superficialis oder einen verminderten oder fehlenden Puls. Smetana und Shmerling (119) geben in ihrer Metaanalyse für jegliche Art von Auffälligkeit an den Temporalarterien Werte zwischen 54 und 74 % an.

Deutlich erhöhte Entzündungszeichen im Blut fanden wir bei 85,9 % der AT-Patienten. Bei ihnen war entweder der CRP Wert  $\geq 5$ mg/dl und/oder die BSG bzw. BKS  $\geq 50$  mm/h. In ihrer Metaanalyse berichten Smetana und Shmerling (119) über eine BSG von  $\geq 50$  mm/h bei 75 bis 90 % der Patienten.

Der diagnostische Goldstandard, die Biopsie, war bei 75,0 % unserer AT-Patienten positiv. Bei 22,7 % fiel die Biopsie negativ aus und bei 2,3 % konnte eine Arteriitis temporalis histologisch nicht eindeutig bestätigt werden. Die Literaturangaben über positive Biopsieergebnis-

se schwanken zwischen 69 % und 91 % (48,80,82,110). Die Spezifität für ein positives Biopsieergebnis lag bei uns und in den anderen Studien bei 100 %.

### **5.3 Ergebnisse der Ultraschalldiagnostik bei unseren Patienten im Vergleich zu Angaben in der Literatur**

Die meisten Autoren untersuchten bisher die diagnostische Aussagekraft der FKDS lediglich an der ATS (64,101). In einigen Untersuchungen wurden jedoch auch RZA-typische Halos an den großen supraortalen Arterien (116) und RZA-typische Anomalien bei der c-w-Dopplersonographie der A. supratrochlearis (95) festgestellt und beschrieben, deren diagnostische Wertigkeit noch validiert werden muss.

71,7 % unserer AT-Patienten zeigten einen bezüglich der Fragestellung Riesenzellerarteriitis auffälligen Ultraschallbefund, wobei noch zwischen eindeutig (24,2 % der AT-Patienten), hochverdächtig (38,4 %) und verdächtig (9,1 %) differenziert werden kann. Gemeinsam ist den unterschiedlichen Einteilungen das Auftreten eines Halos, also einer echoarmen konzentrischen Wandverdickung. Die Spezifität eines auffälligen Ultraschallbefundes betrug in unserer Untersuchung 85,9. Neben dem Halo bewerteten wir auch einen C<sub>i</sub>- und D<sub>0</sub>-Fluss an der A. supratrochlearis als RZA-typisch.

Die Angaben in der Literatur (69,80,90,91,100,115) über das Auftreten eines Halos und somit eines auf eine Riesenzellerarteriitis hinweisenden Befundes liegen bei AT-Patienten mehrheitlich zwischen 60 und 100 %. Lediglich Salvarani (110) und R. Schmid (114) geben Werte von nur 35 bzw. 40 % an. Dies liegt möglicherweise an der kleinen Fallzahl von 15 AT-Patienten bei Schmid und 20 bei Salvarani. Die Spezifität lag bei allen Autoren zwischen 61 und 100%.

Von entscheidender Bedeutung für die Ultraschalldiagnose der AT sind die Aa. temporales superficiales und die von vielen Autoren nicht untersuchten Aa. occipitales. Bei 67,6 bzw. 64,8 % unserer AT-Patienten wurde an diesen Gefäßen ein Halo festgestellt. Bei der okkulten Form der Riesenzellerarteriitis und der large-artery Variante findet sich außerdem bei der Ultraschalluntersuchung der Carotiden bei 33 bzw. 50 % der Patienten ein Halo, so dass bei Verdacht auf eine dieser Unterformen auch diese Gefäße mit untersucht werden sollten. Allerdings beruht diese Aussage nur auf den Befunden von 14 Patienten mit diesen Unterformen der RZA. 25 % unserer Patienten mit einer large-artery Variante hatten sonographisch einen Halo an der A. temporalis. J.T. Lie (72) wertete histopathologisch 72 Fälle mit einer large-

artery Variante der RZA aus. Auch er stellte fest, dass 25 % dieser Patienten einen Befall der A. temporalis superficialis aufwiesen.

Fast die Hälfte der AT-Patienten hatte Sehstörungen verschiedenster Art. Bei 30 % der Patienten mit nachweisbaren pathologischen Veränderungen am Auge bzw. einer Amaurosis fugax oder Doppelbildern wurde ein C<sub>1</sub>- und D<sub>0</sub>-Fluss an der A. supratrochlearis festgestellt. Demgegenüber fand sich in der Kontrollgruppe kein Patient mit einem entsprechenden sonographischen Befund. Auch Pfadenhauer und Weber (95) beschrieben eine Häufung abnormaler Sonographiebefunde der periorbitalen Arterien bei RZA-Patienten mit neuroophthalmologischen Komplikationen.

In einer Übersichtsarbeit haben Reinhardt et al. (101) die Ergebnisse von 13 farbduplexsonographischen Studien der ATS bei Patienten mit Verdacht auf AT mit den Biopsiefunden verglichen. Eine ähnliche Metaanalyse führten Karassa et al. (64) durch. Sie werteten die Daten von insgesamt 2036 Patienten aus. Für die Sensitivität des Ultraschalls im Vergleich zur Biopsie ergaben sich bei Reinhardt Werte zwischen 40 und 100 % (Mittelwert 80,2 %), für die Spezifität zwischen 61 und 100 % (Mittelwert 84,6 %). Karassa fand Mittelwerte für die Sensitivität von 69 % und für die Spezifität von 82 %. In unserer Untersuchung von 66 Patienten mit bioptisch nachgewiesener AT betrug die Sensitivität der Duplexsonographie 81,8 % und die Spezifität 73,1 %.

#### **5.4 Ergebnisse der ACR- und Bird-Kriterien bei unseren Patienten im Vergleich zu Angaben in der Literatur**

Für die Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien ergeben sich bei unseren RZA-Patienten Werte von 85 bzw. 87 %, wobei die Patienten, die als alleinige Manifestationsform eine PMR aufwiesen, hier nicht berücksichtigt wurden. Bei den 99 Patienten mit dem klinischen Bild einer Arteriitis temporalis fand sich eine Sensitivität von 92,9 % und eine Spezifität von 87,0 %. Hunder (55) gibt für die ACR-Kriterien eine Sensitivität von 93,5 und eine Spezifität von 91,2 % an. Zu berücksichtigen ist hier aber, dass diese Kriterien nicht zur primären Diagnostik, sondern zur Unterscheidung der Riesenzellerarteriitis von anderen Vaskulitiden entwickelt wurden.

Nach den Bird-Kriterien (16) wurde bei 32,3 % unserer AT-Patienten eine zusätzliche Polymyalgia rheumatica diagnostiziert. Smetana und Shmerling (119) geben für die gleichzeitige Manifestation einer PMR bei AT-Patienten Häufigkeiten von 28 bis 41 % an.

## 5.5 Vor- und Nachteile der Biopsie im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung

Wie der direkte Vergleich zwischen Biopsie und Ultraschalluntersuchung in dieser Arbeit bestätigt, ist die Biopsie zurecht der diagnostische Goldstandard der RZA. Die Biopsie übertrifft mit einer Effizienz von 81,1 % den Ultraschall (78,5 %) und erreicht bei der Diagnose der Arteriitis temporalis, der large-artery Variante und der okkulten Form insgesamt eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 100 %, wobei fragliche Biopsiefunde nicht berücksichtigt wurden. Demgegenüber kommt die Ultraschalluntersuchung bei den genannten Manifestationsformen der RZA nur auf eine Sensitivität von 72,6 % und eine Spezifität von 85,9 %. Der PPV der Biopsie übertrifft mit 100 % ebenfalls den des Ultraschalls mit 86,3 %. Nur hinsichtlich des NPV ist der Ultraschall mit 71,8 % der Biopsie mit 53,1 % überlegen.

Vergleicht man die Ergebnisse für die einzelnen Manifestationsformen der Riesenzellarteriitis, kommt man bei unseren Patienten zu folgendem Resultat: Bei der Diagnose der Arteriitis temporalis erreicht die Biopsie eine Sensitivität von 76,7 %, der Ultraschall dagegen nur 71,7 %. Auch bei der Diagnose der large-artery Variante erweist sich die Biopsie als überlegen. Hier beträgt die Sensitivität sogar 100 % (Ultraschall 75 %). Bei der okkulten Form der RZA findet sich jedoch ein anderes Ergebnis: Hier erreicht der Ultraschall eine Sensitivität von 83 %, die Biopsie lediglich 50 %. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen an Patienten mit large-artery Variante und okkulten Form einer RZA haben diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkte Aussagekraft.

Die Überlegenheit der Biopsie bei der Diagnose der Riesenzellarteriitis relativiert sich jedoch, wenn man Folgendes berücksichtigt: Zum einen sind nicht alle Biopsie-Befunde histologisch zweifelsfrei klassifizierbar. So konnten bei 4 von 145 biopsierten Patienten die histologischen Befunde nicht eindeutig eingestuft werden. Zum anderen konnte in unserem Kollektiv von 99 Patienten mit einer Arteriitis temporalis in fünf Fällen aus folgenden Gründen keine Biopsie durchgeführt werden: bei zwei Patienten war aufgrund eines retrograden Flusses in der A. supratrochlearis eine Biopsie nicht möglich, zwei Patienten lehnten eine Biopsie ab, ein Patient konnte aufgrund einer Marcumar-Therapie nicht biopsiert werden. Außerdem kam es bei einem Patienten zu einer Fehlbiopsie der Vene, so dass keine Aussage über eine mögliche Riesenzellarteriitis gemacht werden konnte. Berücksichtigt man diese 6 Patienten, so beträgt die Sensitivität der Biopsie bei der Diagnose der Arteriitis temporalis nur noch 71,7 % und entspricht der des Ultraschalls mit ebenfalls 71,7 %. Von den 5 Patienten mit large-artery Variante, bei denen eine Biopsie geplant war, war diese bei einem aufgrund eines retrograden Flusses in der A. supratrochlearis ebenfalls nicht möglich. Wird dieser Patient bei der Be-

rechnung berücksichtigt, so liegt die Sensitivität der Biopsie bei der large-artery Variante mit 80 % nur noch knapp über der des Ultraschalls (75 %).

Der Vorteil der Biopsie liegt daher in erster Linie in der deutlich höheren Spezifität (100 %) im Vergleich zum Ultraschall (85,9 %).

Die Nachteile der Biopsie sind jedoch nicht zu übersehen:

Die Biopsie ist nicht nur teurer, sondern auch mit einem viel höheren Zeitaufwand verbunden. Sie ist häufig bei ambulanten Patienten nicht kurzfristig durchzuführen. Im Gegensatz zum Ultraschall liegt das Ergebnis nicht unmittelbar nach der Durchführung, sondern in der Regel erst nach einem bis drei Tagen vor.

Da die Ultraschalluntersuchung eine nicht-invasive Untersuchung ist, ist sie frei von Komplikationen. Bei der Biopsie dagegen handelt es sich um einen invasiven Eingriff in Lokalanästhesie, bei dem in Einzelfällen sowohl eine allergische Reaktion auf das Anästhetikum als auch Komplikationen wie lokale Blutungen, Hautnekrosen, Läsionen von Muskeln oder Ästen des Nervus facialis möglich sind (11,14,15,117,118). Ikard (57) gibt bezüglich der Komplikationsrate eine Häufigkeit von 0,5 % an. Im Extremfall kann die Biopsie bei einem Verschluss der A. carotis interna aufgrund der Unterbrechung eines Kollateralkreislaufes über Äste der A. carotis externa sogar zu einer zerebralen Ischämie führen (11).

Ein weiterer Vorteil der Ultraschalldiagnostik ist, dass es keine Kontraindikationen für diese Untersuchung gibt. Die Biopsie dagegen kann bei einem retrograden Fluss der A. supratrochlearis sowie bei einer gerinnungshemmenden Therapie oder Gerinnungsstörungen anderer Genese nicht ohne weiteres durchgeführt werden. Von den 113 Patienten mit der Abschlussdiagnose Riesenzellarteriitis war die Biopsie bei 4 Patienten (3,5 %) wegen eines retrograden Flusses in der A. supratrochlearis (3x) oder Marcumartherapie (1x) nicht möglich. Berücksichtigt man noch die beiden Patienten, die die Biopsie ablehnten, kommt man auf 6 Patienten (5,3 %), bei denen die geplante Durchführung der Biopsie nicht erfolgte. Dies entspricht etwa jedem 19. Patienten.

## **5.6 Effizienz der ACR-Kriterien bei der Diagnose einer AT im Vergleich zu Biopsie und Ultraschalldiagnostik**

Vergleicht man die Ergebnisse der Ultraschalldiagnostik bzw. der Biopsie mit denen der ACR-Kriterien, so ergibt sich, dass die Effizienz der ACR-Kriterien bei der Diagnose der Arteriitis temporalis mit 90,1 % die der Biopsie mit 82,1 % und des Ultraschalls mit 78,5 %

deutlich übertrifft. Eine Kombination mehrerer Symptome und Befunde bei der Diagnosestellung, wie es bei den ACR-Kriterien der Fall ist, ermöglicht offensichtlich bessere Vorhersagewerte.

Die ACR-Kriterien wurden jedoch für die Differenzierung innerhalb der verschiedenen Vaskulitiden entwickelt. Ihre Anwendung setzt daher vorselektierte Patienten (hohe „pretest probability“) mit verschiedenen Formen von Vaskulitiden voraus. In der Arbeit von Rao (98) wird deutlich, dass im Falle eines nicht selektierten Patientengutes und bei einer entsprechend kleinen Prävalenz der Riesenzellarteriitis von 4 % (niedrige „pretest probability“) der ACR-Score mit einem positiven Vorhersagewert (PPV) von lediglich 29 % sehr schlecht abschneidet.

Da eines der fünf ACR-Kriterien die Biopsie ist, deren Ergebnis bei der Erstvorstellung des Patienten nicht zur Verfügung steht, kann dieser Score nur dann für die Schnelldiagnostik verwendet werden, wenn von den vier klinischen bzw. demographischen Kriterien (Kopfschmerz, auffälliger Befund der Temporalarterien, BSG > 50 mm/h, Alter bei Erstmanifestation > 50 Jahre) mindestens drei vorhanden sind. Zudem werden in diesem Score neu entwickelte Diagnoseverfahren – wie zum Beispiel die Ultraschalldiagnostik – nicht berücksichtigt.

## **5.7 Entwicklung eines Punktescores zur Diagnose der RZA bzw. AT**

Aufgrund der dargelegten eingeschränkten Brauchbarkeit der ACR-Kriterien war es die Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit, einen Punkte-Score zu entwickeln, der auf den klinischen Symptomen und Befunden, den Laborwerten und der Ultraschalldiagnostik basiert und bei der Erstvorstellung des Patienten – auch im ambulanten Bereich – erhoben werden kann.

### **5.7.1 Kritische Methodendiskussion**

#### **5.7.1.1 Datensammlung**

Die für die Entwicklung des Scores zugrundeliegenden Daten entstammten den Sonographiebefunden der neurologischen Klinik, den Laboruntersuchungen und den Arztbriefen der verschiedenen Kliniken des Klinikums Augsburg. Da die komplette Ultraschalldiagnostik der Patienten nur von einem Untersucher durchgeführt wurde, war eine für alle Patienten einheitliche Durchführung und Bewertung der Befunde gewährleistet. Die Bestimmung der Laborwer-

te erfolgte ausschließlich durch das Zentrallabor des Klinikums Augsburg und ermöglichte auf diese Weise einheitliche Bestimmungsmethoden und Referenzwerte. Die relevanten Laborwerte zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung wurden für jeden Patienten aus der Datenbank des Zentrallabors herausgesucht.

Die Aussagen über die Symptome und körperlichen Untersuchungsbefunde der Patienten wurden den Arztbriefen entnommen, wobei Anamnese, körperliche Untersuchung und Befundinterpretation nicht standardisiert waren. Eine mögliche Fehlerquelle dieser Arbeit liegt daher in der unterschiedlich sorgfältigen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung sowie deren Bewertung und Dokumentation durch die verschiedenen behandelnden Ärzte, da nur die Informationen in die Auswertung eingingen, die von den Untersuchern im Arztbrief aufgelistet wurden. Aufgrund der großen Fallzahl an Patienten in der RZA-Score- und der Kontrollgruppe dürfte sich dieser zufällige Fehler jedoch wieder weitgehend ausgeglichen haben. Dennoch ist es empfehlenswert, in einer weiterführenden Studie anhand eines standardisierten Anamnese- und Untersuchungsbogens den entwickelten Score zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern.

Eine Sonderstellung in dieser Arbeit nehmen die Patienten ein, die nur an einer Polymyalgia rheumatica erkrankt waren und keine anderen Manifestationsformen der Riesenzellarteriitis aufwiesen. Diese Patienten wurden zur Ultraschalldiagnostik nicht aufgrund des Verdachts auf eine Arteriitis temporalis überwiesen, sondern weil im Rahmen der Diagnosestellung der PMR ein eventuell zusätzlicher asymptomatischer Befall der Arterien abgeklärt werden sollte. Bei diesen Patienten lag daher nicht nur ein anderes klinisches Bild, sondern auch eine andere Fragestellung vor. Sie wurden in der Arbeit zwar aufgelistet, aber nicht für die Erstellung des Scores mit herangezogen.

### **5.7.1.2 Berechnung des Punktescores**

Das mathematisch exakte Vorgehen bei der Ermittlung des Punktescores wäre gewesen, alle denkbar möglichen Kombinationen an diagnostischen Kriterien, Haupt- und Nebenkriterien sowie Gewichtungen zusammenzustellen und deren Sensitivität, Spezifität und Effizienz bei verschiedenen cut-off-Werten zu berechnen. Die Zahl aller möglichen Varianten und Kombinationen hätte bei 11 ausgewählten Kriterien für drei unterschiedliche Gewichtungen weit über 300 Millionen betragen. Für jede dieser Konstellationen hätten die drei Kenngrößen Sensitivität, Spezifität und Effizienz für vier bis sechs cut-off Werte berechnet werden müssen. Dies hätte einen enormen mathematischen Aufwand und eine Flut an Daten bedeutet.



Daher wurde basierend auf der Häufigkeitsverteilung der erhobenen Befunde und in Anlehnung an das Vorgehen von Hunder (55) nur eine rational begründete Auswahl an diagnostischen Kriterien, Kombinationen von Haupt- und Nebenkriterien und Gewichtungen für die Berechnung des optimalen Scores ausgewertet, wobei schrittweise vorgegangen wurde, indem auf dem besten Zwischenergebnis weiter aufgebaut wurde. Aufgrund dieser Vorauswahl und des schrittweisen Vorgehens ist es zwar wenig wahrscheinlich, jedoch theoretisch möglich, dass ein Score übersehen wurde, der ein besseres Ergebnis geliefert hätte als der von uns gefundene „optimale“ Score.

Die Grundlage für die rational begründete Auswahl der Kriterien, die für die Entwicklung des Scores ausgewählt wurden, beruhte auf folgenden zwei Punkten: Erstens musste das Kriterium bei mindestens 10 % der Patienten in der RZA-Score-Gruppe positiv sein, um die Zahl der zu berücksichtigenden Kriterien auf ein vernünftiges Maß zu reduzieren. Zweitens musste die Häufigkeit eines positiven Ergebnisses in der RZA-Score-Gruppe um mindestens 50 % höher sein als in der Kontrollgruppe, was einem Quotienten von  $> 1,5$  entspricht. Dieser Wert wurde so festgelegt, um einerseits die RZA-typischen Symptome herauszufinden. Andererseits wurde der Quotient relativ niedrig gehalten, um für die RZA typische, aber in der Kontrollgruppe ebenfalls relativ häufig vorkommende Symptome, wie zum Beispiel den Kopfschmerz, nicht von vorneherein auszugrenzen.

Tabelle 27 im Kapitel 4.5.1 zeigt alle für die Entwicklung des Scores relevanten Symptome und Befunde einschließlich der Biopsie. Bei zwei Kriterien in dieser Tabelle wurden die Auswahlkriterien nicht erfüllt, dennoch wurden sie als Score-Kriterium mit berücksichtigt: Das Symptom „Sehstörungen“ mit 32,6 % in der Vergleichsgruppe und 42,5 % in der RZA-Gruppe wurde mit einbezogen, da es zu den Leitsymptomen einer AT gehört. Der Befund „verdächtiger Ultraschall“ (US+) wurde berücksichtigt, weil er die Auswahlkriterien nur knapp verfehlte und der Stellenwert des Ultraschalls bei der Diagnostik der Riesenzellarteriitis das Thema der Arbeit ist.

Durch unterschiedliche Kombination und Gewichtung dieser Score-Kriterien und unter Verwendung von Haupt- und Nebenkriterien wurde bei verschiedenen cut-off Werten versucht, die Konstellationen mit möglichst hohen Werten für die Effizienz bzw. den Youden-Index zu finden.

### **5.7.2 Entwicklung eines Scores auf der Basis der Ultraschallbefunde und der aussagekräftigsten diagnostischen Kriterien**

Als erstes wurde versuchsweise ein Score getestet, der auf den vier aussagekräftigsten diagnostischen Kriterien und den eindeutigen (US+++), sowie den hochverdächtigen (US++) Ultraschallbefunden beruhte, in der Annahme, auf diese Weise einen Score mit hoher Spezifität zu erreichen. Die Biopsie wurde nicht mit einbezogen. Als aussagekräftigste Kriterien erwiesen sich aufgrund unserer Patientendaten Kauschmerz, Kopfschmerz, Auffälligkeit der A. temporalis superficialis oder occipitalis (ATS+) sowie in geringerem Maße der Kämmschmerz. Es erfolgte eine Gewichtung der Kriterien mit unterschiedlichen Punktwerten, auf die Verwendung von Haupt- und Nebenkriterien wurde vorläufig verzichtet. Die beste Kombination ergab für alle RZA-Patienten (Variante 1) eine Sensitivität von 75,2 %, eine Spezifität von 89,1 % und eine Effizienz von 81,4 %. Somit war dieser Score der Biopsie ebenbürtig, die als alleiniges diagnostisches Verfahren eine Effizienz von 81,1 % hatte. Da der Score für die Diagnose der AT entwickelt wurde, verbesserten sich die Werte deutlich, wenn die Patienten mit large-artery Variante und okkulten RZA nicht mit einbezogen wurden (Variante 2): bei gleichbleibender Spezifität stiegen die Sensitivität auf 82,8 % und die Effizienz auf 85,8 % an. Bei der Biopsie als alleinigem diagnostischen Verfahren hingegen verbesserte sich die Effizienz für die AT-Patienten mit 82,1 % nur unwesentlich.

In Variante 3 und 4 wurde durch die Verwendung von Haupt- und Nebenkriterien versucht, die Ergebnisse weiter zu verbessern. Eindeutige bzw. hochverdächtige Ultraschallbefunde (US+++, US++), Kauschmerz und auffällige ATS- bzw. AOCC-Befunde (ATS+) wurden als Hauptkriterien definiert, da sie sehr spezifische Kriterien (hohe Quotienten) für die Diagnose der Riesenzellarteriitis sind. Von diesen Hauptkriterien musste mindestens eines vorhanden sein, damit die Diagnose RZA gestellt werden kann. Überraschenderweise ergaben sich identische Resultate. Somit führte die Verwendung von Hauptkriterien in diesem Fall zu keiner Steigerung der Effizienz.

### **5.7.3 Verbesserung des Scores durch Einbeziehung aller ausgewerteten diagnostischen Kriterien**

Im nächsten Schritt wurde getestet, ob sich die Ergebnisse weiter verbessern lassen, wenn man alle ausgewählten Kriterien, außer der Biopsie, mit einbezieht. Ziel war es, durch die größere Anzahl von Kriterien die Sensitivität des Scores bei möglichst gleichbleibender Spezifität zu erhöhen. Die zusätzlich gewerteten Kriterien waren Kämmschmerz, Sehstörungen,

PMR, CRP+ und verdächtiger Ultraschallbefund (US+). Da nun deutlich mehr Kriterien zur Verfügung standen, wurden, um die Spezifität hoch zu halten, unterschiedliche Haupt- und Nebenkriterien festgelegt. Der Kauschmerz, als pathognomonisches Merkmal, und der Ultraschallbefund (US+++ , US++) wurden aufgrund der hohen Spezifität bei allen Varianten als Hauptkriterium definiert. Als zusätzliche fakultative Hauptkriterien wurden bei den verschiedenen Scores CRP/BSG+, PMR, Kopfschmerz oder ATS+ getestet (Varianten 5-36).

Zuerst erfolgte eine einfache Gewichtung der Kriterien. Die beste Konstellation (Variante 11, cut-off  $\geq 3$ ) ergab für die RZA-Gruppe eine Sensitivität von 81,4 %, eine Spezifität von 90,2 % und eine Effizienz von 85,4 %. Für die bereinigte RZA-Gruppe (ausschließlich AT-Patienten, Variante 12, cut-off  $\geq 3$ ) erhöhte sich bei gleichbleibender Spezifität die Sensitivität auf 89,9 % und die Effizienz auf 90,0 %. Im Vergleich zu Variante 1 und 2, bei denen nur die aussagekräftigsten Kriterien mit einbezogen worden waren, verbesserte sich durch die Berücksichtigung von mehr Kriterien und mit den Hauptkriterien US+++ , US++ , Kauschmerz, CRP+ und PMR die Sensitivität des Scores für alle RZA-Patienten um etwa 6 % und für die AT-Patienten um etwa 7 % sowie überraschenderweise geringfügig auch die Spezifität. Die Effizienz der besten Konstellation erreichte mit 85,4 % für die RZA-Gruppe in etwa den Wert, der mit Hilfe der ACR-Kriterien erzielt wurde (85,9 %). Dies gilt auch für die bereinigte RZA-Gruppe, bei der die beste Konstellation (Variante 12, cut-off  $\geq 3$ ) eine Effizienz von 90,0 % erreichte. Im Vergleich dazu fand sich für die ACR-Kriterien in dieser Gruppe eine Effizienz von 90,1 %.

Als zweites wurde versucht, durch unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Kriterien bei gleichbleibenden Haupt- und Nebenkriterien den Score noch weiter zu verbessern. Auffällig ist, dass die Werte für die Effizienz und den Youden-Index bei den 10 besten Konstellationen sehr dicht beieinander liegen. In dieser Spitzengruppe sind Variante 11 bzw. 12 sowie Kombination 9, bei der US+++ und Kauschmerz dreifach und CRP+ zweifach gewichtet sind, besonders häufig vertreten. Die unterschiedliche Gewichtung führt zwar bei der RZA-Gruppe zu einer Erhöhung der Sensitivität von 81,4 % auf maximal 86,7 %, zugleich kommt es aber zu einem Absinken der Spezifität von 90,2 % auf 83,7 %, so dass insgesamt gesehen die unterschiedliche Gewichtung einzelner Kriterien zu keiner weiteren Verbesserung der Effizienz bzw. des Youden-Index führt.

Die bis dahin beste und einfachste Konstellation wurde also bei Variante 11 bzw. 12 (cut-off  $\geq 3$ ) bei einfacher Gewichtung aller Kriterien gefunden.

Die Bedeutung von erhöhten Entzündungszeichen (CRP/BSG+) als Hauptkriterium in unserem Score ist verständlich, zumal dieses Merkmal auch zu den ACR-Kriterien für die Diagno-

se einer RZA gehört. Ein abnormaler Befund der A. temporalis superficialis (ATS+) und der neu aufgetretene Kopfschmerz, ebenfalls zwei ACR-Kriterien, haben sich dagegen nicht als Hauptkriterien durchsetzen können. Überraschend ist in unserem Score der hohe Stellenwert der Polymyalgia rheumatica und des Kauschmerzes. Diese Symptome wurden bei der Festlegung der ACR-Kriterien wegen zu geringer Sensitivität nicht berücksichtigt (55).

Der Kauschmerz hat in dem den ACR-Kriterien zugrunde liegenden Kollektiv eine Häufigkeit von 38,5 %, was auch unseren Beobachtungen (35,4 %) entspricht. Trotzdem wurde dieses Kriterium zwar im „classification tree“, nicht aber in der „traditional format classification“ der ACR-Kriterien (55) berücksichtigt, da andere Kriterien eine deutlich höhere Häufigkeit hatten. In unserem Score spielt der Kauschmerz deshalb eine wichtige Rolle, da er nach der Biopsie und dem eindeutigen Ultraschall das Kriterium mit der höchsten Spezifität darstellt.

Eine PMR liegt bei histologisch gesicherter RZA je nach Untersucher in 6-82 % vor (122) und ist damit ebenfalls kein seltenes Symptom. 30,1 % unserer Patienten mit gesicherter RZA erfüllten die Bird-Kriterien für das Vorliegen einer RZA. Gonzalez-Gay et al. (46) untersuchten die Krankheitsmuster bei 240 RZA-Patienten. Sie fanden bei 98 (= 40,8 %) der Patienten Symptome einer PMR. Von diesen hatten 77,1 % zusätzlich Kopfschmerzen, 67,7 % einen abnormalen Befund der A. temporalis superficialis, 41,7 % Kauschmerzen und 26,0 % Sehstörungen. Demnach ist bei RZA-Patienten die Kombination von Symptomen einer PMR mit anderen RZA-typischen Befunden häufig. Somit erklärt sich die Bedeutung der PMR als Hauptkriterium in unserem Score, dem im Gegensatz zu den ACR-Kriterien kein hinsichtlich einer Vaskulitis vorselektiertes Patientengut zugrunde liegt.

Hunder et al. (55) beschrieben bei der Festlegung der ACR-Kriterien für die Diagnose der AT folgende Beobachtung: „Some other criteria lists (not shown) also had sensitivity and specificity values, that approached those of the criteria set chosen“. Auch wir stellten fest, dass es eine Reihe von Varianten und Kombinationen gibt, deren Effizienz der letztendlich ausgewählten optimierten Konstellation entspricht oder ihr zumindest sehr nahe kommt. Offensichtlich ist es für die Diagnose der RZA bzw. AT weniger entscheidend, welche Kriterien wie stark gewichtet werden als vielmehr, dass aus einer Auswahl von sinnvollen Kriterien eine bestimmte Zahl (cut-off-Wert) vorliegt.

Diese Feststellung wird auch von Davies et al. (36) bestätigt, die sich vor kurzem kritisch mit der Notwendigkeit einer Temporalarterien-Biopsie bei der Diagnose einer RZA auseinandersetzten. Sie vertreten die Ansicht, dass auf die Biopsie verzichtet werden kann, wenn genügend RZA-typische Merkmale vorliegen.

#### **5.7.4 Vereinfachung des Scores bei unveränderter Sensitivität, Spezifität und Effizienz**

Da die Akzeptanz eines Punkte-Scores umso höher ist, je einfacher er anzuwenden ist, wurde im nächsten Schritt versucht, basierend auf der Variante 11 bzw. 12 die Berechnung des Punkte-Scores durch eine Reduzierung der Kriterien zu vereinfachen, ohne die bisher erreichten Ergebnisse für die Effizienz bzw. den Youden-Index zu verschlechtern. In der Annahme, dass die Kriterien Sehstörungen, Kämmschmerzen und verdächtiger Ultraschall (US+) aufgrund ihres niedrigen Quotienten (siehe Tabelle 27) wenig für die Zuordnung zur RZA- bzw. Kontrollgruppe beitragen, wurden sie bei den verschiedenen Scores wechselweise mit einbezogen bzw. nicht berücksichtigt.

Das beste Resultat fand sich bei Kombination 38, bei der der Kämmschmerz nicht gewertet wurde. Überraschenderweise übertraf dieses Ergebnis sogar mit einer Sensitivität von 81,4 %, einer Spezifität von 91,3 % und einer Effizienz von 85,9 % bei der Diagnose der Riesenzellarteriitis bzw. mit einer Sensitivität von 89,9 %, einer Spezifität von 91,3 % und einer Effizienz von 90,6 % bei der Diagnose der Arteriitis temporalis die Werte der bis dahin besten Konstellation.

Da die unterschiedliche Einstufung der Ultraschallbefunde in eindeutig, hochverdächtig und verdächtig ebenfalls eine einfache Handhabung des Scores in der Praxis erschwert, wurden in einem weiteren Schritt alle hinsichtlich einer RZA positiven bzw. verdächtigen Ultraschallbefunde (US+++, US++, US+) zu einem einzigen Kriterium (US†) zusammengefasst und als einfach gewichtetes Hauptkriterium gewertet (= Variante 37). Es zeigte sich, dass es dadurch zu keiner Verschlechterung von Sensitivität, Spezifität und Effizienz kam, der Score aber wesentlich vereinfacht werden konnte.

#### **5.7.5 Ergebnisse des optimierten Scores im Vergleich zu den ACR-Kriterien sowie Biopsie und Ultraschall als alleinigen Kriterien**

Der - wie oben beschrieben - schrittweise entstandene optimierte Score (Variante 37) setzt sich aus 7 Diagnose-Kriterien zusammen (siehe Tabelle 31). Von diesen 7 Kriterien müssen mindestens drei einschließlich eines Hauptkriteriums erfüllt sein, damit bei Patienten über 50 Jahren der Verdacht auf eine RZA bzw. AT bestätigt werden kann. Für die Diagnose der Riesenzellarteriitis erreicht dieser Score eine Sensitivität von 81,4 %, eine Spezifität von 91,3 % und eine Effizienz von 85,9 % und ist damit den ACR-Kriterien ebenbürtig, die in dieser Arbeit bei der Diagnose der RZA-Patienten eine Sensitivität von 85,0 %, eine Spezifität von

87,0 % und eine Effizienz von 85,9 % erreichen. Der Score übertrifft bei der Diagnose der Riesenzellarteriitis sowohl den Ultraschall als alleiniges diagnostisches Kriterium mit einer Effizienz von 78,5 % als auch die Biopsie mit einer Effizienz von 81,1 %. Werden die Patienten ausgeschlossen, die eine large-artery Variante oder eine okkulte Form der RZA haben, erhöht sich bei gleichbleibender Spezifität die Sensitivität auf 89,9 % und die Effizienz auf 90,6 %. Der Score übertrifft somit bei der Diagnose einer AT nicht nur deutlich den Ultraschall mit einer Effizienz von 78,5 % und die Biopsie mit einer Effizienz von 82,1 %, sondern auch die ACR-Kriterien, die eine Effizienz von 90,1 % erreichen. Des Weiteren ist er aufgrund seiner Kriterien auch für die Schnelldiagnose einer AT im stationären wie ambulanten Bereich geeignet und stellt somit einen Vorteil gegenüber der Biopsie, dem bisherigen diagnostischen Standard, dar. Der Score bezieht im Gegensatz zu den ACR-Kriterien die Biopsie nicht mit ein und verfügt so nicht über die oben erwähnten Nachteile dieses diagnostischen Verfahrens.

#### **5.7.6 Ergebnisse des optimierten Scores unter Mitberücksichtigung der Biopsieergebnisse**

In dieser Arbeit konnte im direkten Vergleich zwischen Ultraschall und Biopsie die höhere diagnostische Treffsicherheit der Biopsie bestätigt werden. Es wurde daher überprüft, ob die Treffsicherheit des Scores noch weiter zu verbessern ist, wenn anstelle der Ultraschallbefunde die Biopsieergebnisse gewertet werden (Variante 39 bzw. 40). Ein derartiger Score würde sich allerdings nicht mehr zur Schnelldiagnose eignen.

Wie erwartet konnte mit diesem Biopsie-Score die Sensitivität für die Diagnose der RZA auf 86,9 % und die Spezifität auf 92,3 % gesteigert werden. Die Effizienz stieg auf 88,0 % an. Für die Diagnose der AT allein betrachtet erhöhten sich die Werte für die Sensitivität bei konstant bleibender Spezifität noch weiter auf 94,3 % und die Effizienz auf 93,9 %.

Falls auf die Durchführung der Biopsie nicht verzichtet werden kann oder will, ist dieser Score dazu geeignet, die Diagnose mit größtmöglicher Sicherheit zu stellen. Er übertrifft sowohl bei der Diagnosestellung der Riesenzellarteriitis als auch bei der Diagnosestellung der Arteriitis temporalis die ACR-Kriterien deutlich. Außerdem ist er im Gegensatz zu den ACR-Kriterien speziell für die Diagnose der RZA bzw. der AT und nicht für die Differenzierung zwischen verschiedenen Formen von Vaskulitiden entwickelt worden.

Der Versuch, bei der optimierten Konstellation (siehe 4.5.6) sowohl die Biopsie als auch den Ultraschall als Hauptkriterien zu berücksichtigen (Variante 41 bzw. 42), führte dagegen zu schlechteren Ergebnissen. Wie erwartet stieg zwar die Sensitivität für die Diagnose der RZA

auf 88,9 % bzw. für die Diagnose der AT auf 95,5 % an, aufgrund der schlechteren Spezifität war die Effizienz des Scores mit 88,0 % für die RZA-Patienten bzw. 93,0 % für die AT-Patienten nicht besser als die Effizienz des optimierten Scores, der nur auf der Biopsie beruhte (Variante 39 bzw. 40). Der Grund für das Absinken der Spezifität ist, dass die Ultraschalluntersuchung im Gegensatz zur Biopsie vereinzelt falsch positiv ist.

### **5.7.7 Stellenwert des ermittelten Punkte-Scores im Vergleich zu anderen diagnostischen Scores**

Punkte-Scores finden in der Medizin eine breite Anwendung. Sie dienen meist prognostischen Zwecken, wie der APACHE-Score (66) oder der DIC-Score (40), die die Überlebenswahrscheinlichkeit von Intensivpatienten vorhersagen, oder der Stadieneinteilung einer Erkrankung, wie der Child-Pugh-Score für die Leberzirrhose (30,97).

Diagnostische Scores haben eine geringere Bedeutung. Sie werden vor allem dann eingesetzt, wenn es schwierig ist, eine Erkrankung allein aufgrund der klinischen Symptome oder der Befunde bildgebender Verfahren oder der Ergebnisse von Laboranalysen eindeutig zu diagnostizieren bzw. von ähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen. Aufgrund der oft überlappenden klinischen Symptomatik und der teils unspezifischen Befunde radiologischer, sonographischer oder labordiagnostischer Verfahren haben Punkte-Scores vor allem bei der diagnostischen Abgrenzung von Vaskulitiden, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und Auto-Immunerkrankungen der Leber Anwendung gefunden. Diese Scores, die auf den Ergebnissen klinischer Befunde und technischer Untersuchungen beruhen, werden häufig von Fachgesellschaften wie der ACR (American College of Rheumatology), der ARA (American Rheumatism Association) oder internationalen Arbeitsgruppen, z.B. der IAIHG (International Autoimmune Hepatitis Group), entwickelt und publiziert.

In Anhang 6 sind Sensitivität, Spezifität und likelihood-ratio der wichtigsten diagnostischen Punkte-Scores zusammengestellt. Teilweise werden relativ schlechte Sensitivitäts- und Spezifitätswerte, z.B. bei der Hypersensitivitätsvaskulitis, akzeptiert. Sehr hohe Werte werden meist dann erreicht, wenn wie z.B. bei der Diagnose des systemischen Lupus erythematoses (SLE) spezifische diagnostische Marker, nämlich Auto-Antikörper gegen Doppelstrang-DNS, zur Verfügung stehen oder charakteristische klinische Symptome wie beim Sjögren-Syndrom vorliegen. Um die diagnostischen Kennzahlen zu verbessern wird häufig die Zahl der Kriterien erhöht (z.B. 11 Kriterien bei der Diagnose des SLE) bzw. werden „Hauptkriterien“ fest-

gelegt, die für die Diagnosestellung erfüllt sein müssen (z.B. Sjögren-Syndrom). Beide Maßnahmen erschweren die Anwendung des Punkte-Scores im klinischen Alltag.

In dieser Arbeit wurden zwei Scores entwickelt, die beide für die Diagnose der RZA bzw. der AT die bestmöglichen Ergebnisse liefern. Der erste Score (= Ultraschall-Score, Variante 37) beruht auf der Ultraschalldiagnostik und verzichtet auf die Biopsie. Er ist deshalb besonders für die Schnelldiagnose bzw. die Diagnostik im ambulanten Bereich geeignet. Der zweite Score (Biopsie-Score, Variante 39 bzw. 40) findet Verwendung, wenn die Durchführung einer qualifizierten Ultraschalldiagnostik nicht möglich ist und deswegen eine Biopsie durchgeführt wird. Er liefert vor allem hinsichtlich der Sensitivität deutlich bessere Werte als die Biopsie als alleiniges Kriterium. Letztendlich ist der Unterschied aber so gering, dass - wie die durchgeführten Untersuchungen zeigen - im Falle eines positiven Ultraschall-Scores (Variante 37) in der Schnelldiagnostik auf die Durchführung der Biopsie verzichtet werden kann.

In einer prospektiven Studie konnte die prognostizierte Treffsicherheit des Ultraschall-Scores anhand von 73 Patienten – davon 31 mit gesicherter RZA und 42 mit anderen Diagnosen – bestätigt werden. Vor einer eventuellen breiten klinischen Anwendung müssten diese Ergebnisse jedoch noch anhand eines größeren Kollektivs abgesichert werden.

Wie Anhang 6 zeigt, entsprechen die Fallzahlen der Patienten- und der Kontrollgruppe sowie die Zahl der Kriterien, die unserem Score zugrunde liegen, und die erreichten Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität und likelihood-ratio den Werten der anderen publizierten und international anerkannten diagnostischen Punkte-Scores.

Unser Score (siehe Anhang 5) beruht auf 7 Kriterien, von denen eines, das Vorliegen einer Polymyalgia rheumatica gemäß den Bird-Kriterien, aus 7 Unterkriterien besteht. Eines dieser Unterkriterien ist eine initiale Blutsenkung  $> 40$  mm/h. Dieser Wert interferiert mit dem Hauptkriterium CRP/BSG+, das in Anlehnung an die ACR-Kriterien als BSG bzw. BSK  $\geq 50$  mm/h und/oder als CRP  $\geq 5,0$  mg/dl definiert wurde. Da die BSG vor allem im ambulanten Bereich als schnell verfügbarer Entzündungsparameter eine wichtige Rolle spielt, wäre es für die Handhabung des Scores einfacher, wenn ein einheitlicher Grenzwert verwendet werden könnte.

Es wurde daher überprüft (unveröffentlichte Ergebnisse), inwieweit sich Spezifität und Sensitivität des Ultraschall-Scores ändern, wenn einheitlich als Kriterium eine BSG  $> 40$  mm/h angesehen wird. Die Auswertung ergab, dass die Sensitivität unverändert bleibt, die Spezifität jedoch aufgrund von zwei Patienten, die aufgrund des niedrigeren Grenzwerts jetzt falsch positiv diagnostiziert werden, von 91,3 auf 89,1 % absinkt. Da sich die Validität des Scores nur geringfügig verändert, kann diskutiert werden, ob er diesbezüglich vereinfacht werden kann.



## 6. Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert der farbkodierten Duplexsonographie und der Dopplersonographie der kraniozervikalen Arterien bei der Diagnostik der Riesenzellarteriitis (RZA) und vor allem bei ihrer wichtigsten Unterform, der Arteriitis temporalis (AT), zu untersuchen.

Ausgewertet wurden die Befunde von 113 Patienten mit gesicherter RZA, 39 Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR) und 92 Patienten (Kontrollgruppe) mit RZA-verdächtigen Symptomen, die aber letztendlich auf andere Erkrankungen zurückzuführen waren.

Der Halo, das für die Ultraschalldiagnose der Riesenzellarteriitis entscheidende Kriterium, wurde bei 72,6 % der RZA-Patienten festgestellt und zwar am häufigsten in der Arteria occipitalis (65,0 % der Patienten) und in der Arteria temporalis superficialis (63,7 %). An den Carotiden wurde lediglich bei 9,7 % und an der A. vertebralis bei 6,7 % der untersuchten RZA-Patienten ein Halo festgestellt. In der Kontroll- bzw. PMR-Gruppe kam das Halo-Phänomen deutlich seltener vor, nämlich bei 14,1 % bzw. 17,9 % der Patienten. Der Nachweis RZA-typischer Veränderungen im Ultraschall an drei oder mehr kraniozervikalen Arterien bedeutet – wie der positive Biopsiefund – eine 100 %ige Spezifität für die Diagnose RZA.

Bei den Patienten mit typischer AT, die die größte Gruppe bildeten, war mit 68 % am häufigsten an der A. temporalis superficialis ein RZA-typischer Sonographiebefund nachweisbar. Bei den Patienten mit der okkulten Form der RZA fand sich dieser Befund bei 50 %, bei den Patienten mit der large-artery Variante in 25 % und bei den Patienten mit isolierter PMR in 15 % der Fälle.

Die dopplersonographische Untersuchung der A. supratrochlearis ergab bei ca. 14 % der RZA-Patienten einen  $C_1$ - bzw.  $D_0$ -Fluss. Dieser RZA-verdächtige Befund war in der PMR-Gruppe mit 2,7 % und in der Kontrollgruppe mit 1,2 % wesentlich seltener. Bei 30 % aller AT-Patienten mit ischämischen neuroophthalmologischen Komplikationen, jedoch bei keinem Kontrollpatienten mit der gleichen Symptomatik, fand sich ein  $C_1$ - bzw.  $D_0$ -Fluss an der A. supratrochlearis. Somit kommt dieser Untersuchung bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Sehstörungen eine wichtige Bedeutung zu.

Graduiert man den Schweregrad der RZA-typischen Ultraschallbefunde nach Ausdehnung und Stenosegrad in eindeutig, hochverdächtig und verdächtig, so konnten eindeutige Ultraschallbefunde bei 23 % der RZA-Patienten jedoch bei keinem Patienten aus der Kontrollgruppe identifiziert werden. Hochverdächtige Ultraschallbefunde hatten 39,8 % der RZA-Patienten und 10,9 % der Kontrollgruppe. Verdächtige Ultraschallbefunde wiesen 9,7 % der

RZA-Patienten und 3,3 % der Kontroll-Patienten auf. Ein unauffälliger Ultraschallbefund ergab sich dagegen nur bei einem Viertel (27,4 %) der Patienten der RZA-Gruppe, jedoch bei 85,9 % der Kontroll-Gruppe.

Trotz dieser Ergebnisse ist die Ultraschalldiagnostik hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im direkten Vergleich der Biopsie der A. temporalis superficialis und deren histologischen Untersuchung, die derzeit noch als diagnostischer Goldstandard für die Diagnose der RZA angesehen wird, unterlegen. Auch unsere Untersuchungen bestätigten die hohe Spezifität der Biopsie. Die relativ niedrige Sensitivität (76 %) und die nicht in allen Fällen mögliche oder erfolgreiche Durchführung mindern jedoch ihre diagnostische Bedeutung. Daher hat die Ultraschalluntersuchung als nicht-invasive Methode in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für die Diagnose der RZA gewonnen. In unserem Kollektiv von 99 Patienten mit einer Arteriitis temporalis konnte in fünf Fällen keine Biopsie durchgeführt werden, in einem Fall kam es zu einer Fehlbiopsie der Vene. Berücksichtigt man diese 6 Patienten, so beträgt die Sensitivität der Biopsie bei der Diagnose der Arteriitis temporalis nur noch 71,7 % und entspricht der des Ultraschalls mit ebenfalls 71,7 %.

Zudem blieb das Ergebnis der Biopsie bei 23 Patienten mit der endgültigen Diagnose RZA negativ und bei weiteren 3 Patienten fraglich. Bei 46 % dieser Patienten waren sonographisch dennoch RZA-typische Veränderungen zu erkennen. Allerdings war der Schweregrad der sonographischen Anomalien deutlich niedriger als in der Biopsie-positiven Patientengruppe, so dass aufgrund der Ergebnisse der Biopsie und Ultraschalldiagnostik auf einen weniger ausgeprägten Befall der A. temporalis superficialis durch die RZA bei diesen Patienten geschlossen werden kann.

Bei der okkulten Form der RZA hat offensichtlich die Ultraschalldiagnostik die höchste Treffsicherheit. Sie ergibt bei 83 % dieser Patienten charakteristische Befunde. An 2. Stelle steht hier die Biopsie, die nur in 50 % der Fälle positiv ist.

Wie die ACR-Kriterien zeigen, gelingt es, durch eine Kombination von mehreren charakteristischen Merkmalen die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik der Riesenzellerarteriitis im Vergleich zur Berücksichtigung einzelner Kriterien, wie etwa der Biopsie, deutlich zu verbessern. Es wurde deshalb ein Punkte-Score entwickelt und schrittweise optimiert, der neben der Ultraschalldiagnostik Merkmale umfasst, die in der RZA-Score-Gruppe um mindestens 50 % häufiger anzutreffen waren als in der Kontrollgruppe und bei mindestens 10 % der RZA Patienten vorlagen. Als optimal und zugleich für die klinische Praxis am besten geeignet erwiesen sich für diesen Score die folgenden klinischen Symptome bzw. Befunde: Kauschmerz, Kopfschmerz, Sehstörungen, auffälliger Tastbefund der A. temporalis superficialis bzw. occipita-

lis, Vorliegen einer Polymyalgia rheumatica (PMR) entsprechend den Bird-Kriterien und erhöhte Werte der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) oder des C-reaktiven Proteins (CRP).

Damit die Diagnose einer RZA bzw. AT gestellt werden kann, müssen mindestens drei dieser sieben Kriterien erfüllt sein. Außerdem muss mindestens eines von vier Hauptkriterien vorliegen. Als Hauptkriterien wurden festgelegt: ein RZA-typischer oder zumindest verdächtiger Ultraschallbefund, Kauschmerz, erhöhte CRP- bzw. BSG-Werte ( $\geq 5,0$  mg/dl bzw.  $\geq 50$  mm/h) und eine durch die Bird-Kriterien gesicherte PMR (siehe Anhang 5).

Dieser „Ultraschall-Score“ hat hinsichtlich der Diagnose einer RZA eine Sensitivität von 81,4 %, eine Spezifität von 91,3 % und eine Effizienz von 85,9 %. Werden die large-artery Variante und die okkulte Form der RZA als schwer zu diagnostizierende atypische RZA-Unterformen ausgeschlossen und beschränkt man sich ausschließlich auf die Diagnose der AT, so erhöhen sich die Sensitivität des „Ultraschall-Scores“ auf 89,9 und die Effizienz auf 90,6 %. Er erreicht damit die Validität der ACR-Kriterien, die in unserem Patientenkollektiv eine Effizienz von 85,9 % (RZA-Gruppe) bzw. 90,1 % (AT-Gruppe) haben. Die Effizienz der Biopsie als alleiniges Kriterium liegt dagegen nur bei 81,1 bzw. 82,1 %.

Bei einer Prävalenz von 55 % ergibt sich für den Ultraschall-Score ein PPV von 92,0 und ein NPV von 80,0 %. Die positive likelihood ratio beträgt 9,36, die negative 0,20. Wenn die large-artery Variante und die okkulte Form der RZA ausgeschlossen werden und der Score nur bei Patienten mit AT angewendet wird, verbessern sich der NPV auf 89,4 %, die positive likelihood ratio auf 10,33 und die negative auf 0,11.

Da der Ultraschall-Score auf die Biopsie verzichtet und neben der Sonographie nur auf Kriterien beruht, die auf der Anamnese, der klinischen Untersuchung und einer einfachen, überall durchführbaren Laboruntersuchung (BSG) basieren, kann er sehr schnell und auch im ambulanten Bereich von einem mit dem Krankheitsbild vertrauten und in der Ultraschalldiagnostik kleinlumiger Arterien erfahrenen Arzt erhoben werden, so dass gegebenenfalls die Einleitung der hochdosierten Steroidtherapie auf einer sichereren Grundlage beruht.

Durch eine prospektive Überprüfung an 31 RZA- und 42 Patienten mit anderen Diagnosen (Validierungsgruppe) konnte die Treffsicherheit des „Ultraschall-Scores“ bestätigt werden; die prognostizierten Werte für die Sensitivität und Spezifität wurden weitgehend erreicht.

Als Nebenergebnis wurde ein „Biopsie-Score“ entwickelt, bei dem der Ultraschallbefund durch das Ergebnis der Biopsie ersetzt wurde, alle anderen Kriterien aber beibehalten wurden. Für diesen Score wurde hinsichtlich der Diagnose einer RZA eine Sensitivität von 86,9 %, eine Spezifität von 92,3 % und eine Effizienz von 88,0 % ermittelt. Bei einer Prävalenz von 79

% ergab sich ein PPV von 97,7 %, ein NPV von 64,9 %, eine positive likelihood ratio von 11,29 und eine negative von 0,14. Bezüglich der Diagnose einer AT betrug die Sensitivität des „Biopsie-Scores“ 94,3 %, die Spezifität 92,3 % und die Effizienz 93,9 %. Der NPV verbesserte sich auf 82,8 %, die positive likelihood ratio auf 12,25 und die negative auf 0,06. Der „Biopsie-Score“ verbessert somit erheblich die Treffsicherheit der ACR-Kriterien bei den AT-Patienten und macht damit die oftmals schwierige Diagnose bzw. den Ausschluss dieser aufgrund ihrer schwerwiegenden Komplikationen gefürchteten Erkrankung noch sicherer.

# Anhang 1

## Varianten:

(eine Variante ist durch unterschiedliche Haupt- und Nebenkriterien definiert)

| Variante | Patienten-<br>gruppe | Anzahl (n) | US+++ | Kau-<br>schmerz | US++ | ATS | Kopf-<br>schmerz | CRP +/<br>BSG+ | PMR | Seh-<br>störungen | Kämm-<br>schmerz | US+ | US† | Biopsie +/? |
|----------|----------------------|------------|-------|-----------------|------|-----|------------------|----------------|-----|-------------------|------------------|-----|-----|-------------|
| 1        | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 2        | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 3        | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 4        | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 5        | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 6        | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 7        | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 8        | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 9        | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 10       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 11       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 12       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 13       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 14       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 15       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 16       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 17       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 18       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 19       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 20       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 21       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 22       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 23       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 24       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 25       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 26       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 27       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 28       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 29       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 30       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 31       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 32       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 33       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 34       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 35       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 36       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 37       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 38       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 39       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 40       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 41       | RZA                  | 113        |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |
| 42       | AT                   | 99         |       |                 |      |     |                  |                |     |                   |                  |     |     |             |



= Hauptkriterium



= Nebenkriterium



= nicht berücksichtigt

## Anhang 2

### Testkombinationen für Variante 1-4

(eine Kombination ist durch eine unterschiedliche  
Gewichtung der Kriterien definiert)

| <b>Test-<br/>Kombination</b> | <b>US+++</b> | <b>Kauschmerz</b> | <b>US++</b> | <b>ATS</b> | <b>Kopfschmerz</b> | <b>Kämmschmerz</b> |
|------------------------------|--------------|-------------------|-------------|------------|--------------------|--------------------|
| <b>T1</b>                    | 1            | 1                 | 1           | 1          | 1                  | 1                  |
| <b>T2</b>                    | 1            | 1                 | 1           | 1          | 1                  | 0                  |
| <b>T3</b>                    | 2            | 2                 | 1           | 1          | 1                  | 1                  |
| <b>T4</b>                    | 2            | 2                 | 1           | 1          | 1                  | 0                  |
| <b>T5</b>                    | 3            | 3                 | 2           | 2          | 1                  | 0                  |
| <b>T6</b>                    | 3            | 3                 | 2           | 1          | 1                  | 0                  |
| <b>T7</b>                    | 3            | 3                 | 1           | 2          | 1                  | 0                  |

### Anhang 3

## Kombinationen für Variante 5-36

(eine Kombination ist durch eine unterschiedliche Gewichtung der Kriterien definiert)

| Kombination | US+++ | Kauschmerz | US++ | ATS | Kopfschmerz | CRP +/-BSG+ | PMR | Selbstörungen | Kämmschmerz | US+ | US† | Biopsie + | Biopsie ? |
|-------------|-------|------------|------|-----|-------------|-------------|-----|---------------|-------------|-----|-----|-----------|-----------|
| 0           | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 1           | 3     | 3          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 2           | 3     | 3          | 2    | 1   | 1           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 3           | 3     | 3          | 1    | 2   | 1           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 4           | 3     | 3          | 2    | 2   | 1           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 5           | 3     | 3          | 1    | 1   | 2           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 6           | 3     | 3          | 2    | 1   | 2           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 7           | 3     | 3          | 1    | 2   | 2           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 8           | 3     | 3          | 2    | 2   | 2           | 1           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 9           | 3     | 3          | 1    | 1   | 1           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 10          | 3     | 3          | 2    | 1   | 1           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 11          | 3     | 3          | 1    | 2   | 1           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 12          | 3     | 3          | 2    | 2   | 1           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 13          | 3     | 3          | 1    | 1   | 2           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 14          | 3     | 3          | 2    | 1   | 2           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 15          | 3     | 3          | 1    | 2   | 2           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 16          | 3     | 3          | 2    | 2   | 2           | 2           | 1   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 17          | 3     | 3          | 1    | 1   | 1           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 18          | 3     | 3          | 2    | 1   | 1           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 19          | 3     | 3          | 1    | 2   | 1           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 20          | 3     | 3          | 2    | 2   | 1           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 21          | 3     | 3          | 1    | 1   | 2           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 22          | 3     | 3          | 2    | 1   | 2           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 23          | 3     | 3          | 1    | 2   | 2           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 24          | 3     | 3          | 2    | 2   | 2           | 1           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 25          | 3     | 3          | 1    | 1   | 1           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 26          | 3     | 3          | 2    | 1   | 1           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 27          | 3     | 3          | 1    | 2   | 1           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 28          | 3     | 3          | 2    | 2   | 1           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 29          | 3     | 3          | 1    | 1   | 2           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 30          | 3     | 3          | 2    | 1   | 2           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 31          | 3     | 3          | 1    | 2   | 2           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 32          | 3     | 3          | 2    | 2   | 2           | 2           | 2   | 1             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 33          | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 0             | 0           | 0   | 0   | 0         | 0         |
| 34          | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 1             | 0           | 0   | 0   | 0         | 0         |
| 35          | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 0             | 1           | 0   | 0   | 0         | 0         |
| 36          | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 0             | 0           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 37          | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 1             | 1           | 0   | 0   | 0         | 0         |
| 38          | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 1             | 0           | 1   | 0   | 0         | 0         |
| 39          | 1     | 1          | 1    | 1   | 1           | 1           | 1   | 0             | 1           | 1   | 0   | 0         | 0         |

## Anhang 4

### Sensitivität und Spezifität in % bei Variante 1

| Test-Kombination | cut-off Wert 2 |              | cut-off Wert 3 |              | cut-off Wert 4 |        |
|------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 73,45          | 88,04        | 48,67          | 96,74        | 21,24          | 100,00 |
| T2               | 73,45          | 90,22        | 46,90          | 98,91        | 15,93          | 100,00 |
| T3               | 75,22          | 86,96        | 53,10          | 95,65        | 42,48          | 98,91  |
| T4               | <b>75,22</b>   | <b>89,13</b> | 52,21          | 96,74        | 38,94          | 100,00 |
| T5               | 83,19          | 77,17        | <b>75,22</b>   | <b>89,13</b> | 53,98          | 96,74  |
| T6               | 82,30          | 80,43        | 64,60          | 94,57        | 52,21          | 96,74  |
| T7               | 76,11          | 85,87        | 66,37          | 90,22        | 52,21          | 96,74  |

| Test-Kombination | cut-off Wert 5 |        | cut-off Wert 6 |        | cut-off Wert 7 |        |
|------------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 4,42           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T2               | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T3               | 23,89          | 100,00 | 9,73           | 100,00 | 1,77           | 100,00 |
| T4               | 21,24          | 100,00 | 7,08           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T5               | 49,56          | 98,91  | 38,94          | 100,00 | 21,24          | 100,00 |
| T6               | 39,82          | 100,00 | 25,66          | 100,00 | 21,24          | 100,00 |
| T7               | 39,82          | 100,00 | 35,40          | 100,00 | 21,24          | 100,00 |

Die grau unterlegten und fett markierten Werte stellen die jeweils besten Ergebnisse bei den Variante 1 bis 4 dar.



## Sensitivität und Spezifität in % bei Variante 2

| Test-Kombination | cut-off Wert 2 |              | cut-off Wert 3 |              | cut-off Wert 4 |        |
|------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 81,82          | 88,04        | 54,55          | 96,74        | 24,24          | 100,00 |
| T2               | 81,82          | 90,22        | 52,53          | 98,91        | 18,18          | 100,00 |
| T3               | 82,83          | 86,96        | 58,59          | 95,65        | 47,47          | 98,91  |
| T4               | <b>82,83</b>   | <b>89,13</b> | 57,58          | 96,74        | 43,43          | 100,00 |
| T5               | 85,86          | 77,17        | <b>82,83</b>   | <b>89,13</b> | 59,60          | 96,74  |
| T6               | 84,85          | 80,43        | 70,71          | 94,57        | 57,58          | 96,74  |
| T7               | 83,84          | 85,87        | 72,73          | 90,22        | 57,58          | 96,74  |

| Test-Kombination | cut-off Wert 5 |        | cut-off Wert 6 |        | cut-off Wert 7 |        |
|------------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 5,05           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T2               | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T3               | 27,27          | 100,00 | 11,11          | 100,00 | 2,02           | 100,00 |
| T4               | 24,24          | 100,00 | 8,08           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T5               | 54,55          | 98,91  | 43,43          | 100,00 | 24,24          | 100,00 |
| T6               | 43,43          | 100,00 | 29,29          | 100,00 | 24,24          | 100,00 |
| T7               | 44,44          | 100,00 | 39,39          | 100,00 | 24,24          | 100,00 |

### Sensitivität und Spezifität in % bei Variante 3

| Test-Kombination | cut-off Wert 2 |              | cut-off Wert 3 |              | cut-off Wert 4 |        |
|------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 73,45          | 90,22        | 48,67          | 96,74        | 21,24          | 100,00 |
| T2               | 73,45          | 90,22        | 46,90          | 98,91        | 15,93          | 100,00 |
| T3               | 75,22          | 89,13        | 53,10          | 95,65        | 42,48          | 98,91  |
| T4               | <b>75,22</b>   | <b>89,13</b> | 52,21          | 96,74        | 38,94          | 100,00 |
| T5               | 89,19          | 77,17        | <b>75,22</b>   | <b>89,13</b> | 53,98          | 96,74  |
| T6               | 82,30          | 80,43        | 64,60          | 94,57        | 52,21          | 96,74  |
| T7               | 76,11          | 85,87        | 66,37          | 90,22        | 52,21          | 96,74  |

| Test-Kombination | cut-off Wert 5 |        | cut-off Wert 6 |        | cut-off Wert 7 |        |
|------------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 4,42           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T2               | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T3               | 23,89          | 100,00 | 9,73           | 100,00 | 1,77           | 100,00 |
| T4               | 21,24          | 100,00 | 7,08           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T5               | 49,56          | 98,91  | 38,94          | 100,00 | 21,24          | 100,00 |
| T6               | 39,82          | 100,00 | 25,66          | 100,00 | 21,24          | 100,00 |
| T7               | 39,82          | 100,00 | 35,40          | 100,00 | 21,24          | 100,00 |

### Sensitivität und Spezifität in % bei Variante 4

| Test-Kombination | cut-off Wert 2 |              | cut-off Wert 3 |              | cut-off Wert 4 |        |
|------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.        | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 81,82          | 90,22        | 54,55          | 96,74        | 24,24          | 100,00 |
| T2               | 81,82          | 90,22        | 52,53          | 98,91        | 18,18          | 100,00 |
| T3               | 82,83          | 89,13        | 58,59          | 95,65        | 47,47          | 98,91  |
| T4               | <b>82,83</b>   | <b>89,13</b> | 57,58          | 96,74        | 43,43          | 100,00 |
| T5               | 85,86          | 77,17        | <b>82,83</b>   | <b>89,13</b> | 59,60          | 96,74  |
| T6               | 84,85          | 80,43        | 70,71          | 94,57        | 57,58          | 96,74  |
| T7               | 83,84          | 85,87        | 72,73          | 90,22        | 57,58          | 96,74  |

| Test-Kombination | cut-off Wert 5 |        | cut-off Wert 6 |        | cut-off Wert 7 |        |
|------------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
|                  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  | Sens.          | Spez.  |
| T1               | 5,05           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T2               | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T3               | 27,27          | 100,00 | 11,11          | 100,00 | 2,02           | 100,00 |
| T4               | 24,24          | 100,00 | 8,08           | 100,00 | 0,00           | 100,00 |
| T5               | 54,55          | 98,91  | 43,43          | 100,00 | 24,24          | 100,00 |
| T6               | 43,43          | 100,00 | 29,29          | 100,00 | 24,24          | 100,00 |
| T7               | 44,44          | 100,00 | 39,39          | 100,00 | 24,24          | 100,00 |

## Anhang 5

# Ultraschall-Score zur Diagnosesicherung bei Patienten mit Verdacht auf eine Arteriitis temporalis

### (Patientendaten)

Voraussetzung: Patient mit Verdacht auf Arteriitis temporalis und Alter  $\geq 50$  Jahre

|                       |    | Symptom/Befund:  | Voraussetzung für „positiv“-Wertung   | Pkt      |
|-----------------------|----|--|---|----------|
| <b>Hauptkriterien</b> | 1. | <b>Ultraschall positiv</b>   | mindestens eine echoarme, konzentrische Wandverdickung (= Halo) an der Arteria temporalis, Arteria occipitalis, Arteria vertebralis oder den Carotiden oder C <sub>I</sub> - bzw. D <sub>O</sub> -Fluss an der A. supra-trochlearis   | <b>1</b> |
|                       | 2. | <b>Kauschmerzen</b>  | Schmerzen in der Kiefermuskulatur mit eventueller Schmerzverstärkung beim Essen und dadurch bedingter Einhaltung einer Pause  | <b>1</b> |
|                       | 3. | <b>Deutlich erhöhte Entzündungsparameter im Blut</b>                                     | CRP $\geq 5,0$ mg/dl; BSG bzw. BSK $\geq 50$ mm/h (das Kriterium ist erfüllt, wenn einer der Werte überschritten wird)  | <b>1</b> |
|                       | 4. | <b>Polymyalgia Rheumatica</b><br>(Vorhandensein von drei oder mehr Kriterien nach Bird ) | <p style="text-align: center;"><u>Bird-Kriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plötzlicher Krankheitsbeginn innerhalb von Tagen bis max. 2 Wochen</li> <li>• Alter 65 Jahre oder älter</li> <li>• Depression und/oder Gewichtsverlust</li> <li>• Morgensteife länger als eine Stunde</li> <li>• beidseitiger Schulterschmerz und/oder Steifigkeit (alternativ Schmerzen im Beckenbereich)</li> <li>• beidseitiger Druckschmerz der Oberarmmuskulatur</li> <li>• initiale Blutsenkung <math>&gt; 40</math> mm/h</li> </ul> | <b>1</b> |
| <b>Nebenkriterien</b> | 5. | <b>Auffälligkeit der Arteria temporalis superficialis, bzw Arteria occipitalis</b>       | prominente, druckdolente oder verhärtete A. temporalis superficialis bzw A. occipitalis und/oder abgeschwächter oder fehlender Puls   | <b>1</b> |
|                       | 6. | <b>Kopfschmerzen</b>   | neu aufgetretene, sehr starke Kopfschmerzen   | <b>1</b> |
|                       | 7. | <b>Sehstörungen</b>  | neu aufgetretene Gesichtsfelddefekte, Doppelbilder oder Erblindung  | <b>1</b> |

**Summe:** \_\_\_\_\_

**Summe  $\geq 3$  davon mind. 1 Hauptkriterium erfüllt:**

**Arteriitis temporalis**

**Summe  $< 3$  bzw. kein Hauptkriterium erfüllt:**

**keine Arteriitis temporalis**

(Sicherheit der Diagnose: Sensitivität 89,9 %, Spezifität 91,3 %)

**Anhang 6: Kennzahlen des Ultraschall- und Biopsie-Scores (kursiv) im Vergleich mit häufig verwendeten diagnostischen Punkte-Scores**

| Zu diagnostizierende Erkrankung  | Patienten-<br>gruppe | Kontroll-<br>gruppe | Zahl der<br>Kriterien         | Cut<br>off | Sensitivität<br>%         | Spezifität<br>%     | LH+<br>%       | LH-<br>%       | Lit.      |
|--|----------------------|---------------------|-------------------------------|------------|---------------------------|---------------------|----------------|----------------|-----------|
| Arteriitis Temporalis  |                      |                     |                               |            |                           |                     |                |                |           |
| - ACR Kriterien  | 214                  | 593 <sup>1</sup>    | 5                             | ≥ 3        | 93,3                      | 91,2                | 10,6           | 0,07           | 55        |
| - <i>Ultraschall-Score</i>   | <b>99</b>            | <b>92</b>           | <b>7</b>                      | <b>≥ 4</b> | <b>89,9</b>               | <b>91,3</b>         | <b>10,3</b>    | <b>0,11</b>    |           |
| - <i>Biopsie-Score</i>   | <b>88</b>            | <b>26</b>           | <b>7</b>                      | <b>≥ 4</b> | <b>94,3</b>               | <b>92,3</b>         | <b>12,5</b>    | <b>0,06</b>    |           |
| Takayasu Arteriitis (ACR-Kriterien)  | 63                   | 744 <sup>1</sup>    | 6                             | ≥ 3        | 90,5                      | 97,8                | 41,1           | 0,10           | 8         |
| Polyarteritis nodosa (ACR-Kriterien)   | 118                  | 689 <sup>1</sup>    | 10                            | ≥ 3        | 82,2                      | 86,6                | 6,3            | 0,21           | 73        |
| Morbus Kawasaki (ACR-Kriterien)  | k.A.                 | k.A.                | 6                             | ≥ 5        | k.A.                      | k.A.                | --             | --             | 33        |
| Wegener'sche Granulomatose (ACR-Kriterien)                                     | 85                   | 722 <sup>1</sup>    | 4                             | ≥ 2        | 88,2                      | 92,0                | 11,0           | 0,13           | 67        |
| Churg-Strauss-Syndrom (ACR-Kriterien)  | 20                   | 787 <sup>1</sup>    | 4                             | ≥ 6        | 85,0                      | 99,7                | 283,3          | 0,15           | 76        |
| Purpura Schönlein-Hennoch (ACR-Kriterien)                                      | 85                   | 722 <sup>1</sup>    | 4                             | ≥ 2        | 87,1                      | 87,7                | 7,1            | 0,15           | 79        |
| Hypersensitivitätsvaskulitis (ACR-Kriterien)                                   | 93                   | 714 <sup>1</sup>    | 5                             | ≥ 3        | 71,0                      | 83,9                | 4,4            | 0,35           | 26        |
| Rheumatoide Arthritis (ARA-Kriterien)  | 262                  | 262 <sup>2</sup>    | 7                             | ≥ 4        | 91,2                      | 89,3                | 8,5            | 0,10           | 9         |
| Sjögren's Syndrom (SS) (Am.-Europ. Cons. Group)                                | 76                   | 104 <sup>3</sup>    | 6                             | ≥ 4        | 89,5                      | 95,2                | 18,6           | 0,11           | 128       |
| Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)   | 80                   | 513 <sup>2</sup>    | 5                             | ≥ 3        | 100                       | 91,8                | 12,2           | 0              | 1         |
| Osteoarthritis der Hüfte (ACR-Kriterien)                                       | 114                  | 87 <sup>4</sup>     | 4                             | ≥ 3        | 89                        | 91                  | 9,9            | 0,12           | 3         |
| Osteoarthritis des Knies (ARA-Kriterien)                                       | 130                  | 107 <sup>4</sup>    | 4                             | ≥ 2        | 91                        | 86                  | 6,5            | 0,10           | 5         |
| Osteoarthritis der Hand (ACR-Kriterien)  | 100                  | 99 <sup>4</sup>     | 5                             | ≥ 4        | 94                        | 87                  | 7,2            | 0,07           | 4         |
| System. Lupus erythematoses (ARA-Kriterien)                                    | 156                  | 207 <sup>1</sup>    | 11                            | ≥ 4        | 91                        | 96                  | 22,8           | 0,09           | 70,87,123 |
| Autoimmune Hepatitis (IAIHG-Kriterien)<br>(Auswertung der Daten von 6 Studien) | 598                  | 385                 | je nach Score unterschiedlich |            | 54,8 - 81,5<br>97,3 - 100 | 96 - 100<br>45 - 92 | ≥13,7<br>≥ 1,8 | ≤0,47<br>≤0,06 | 6         |

<sup>1</sup> Patienten mit anderen Formen einer Vaskulitis

<sup>3</sup> 41 Patienten mit CTD ohne SS (41) und Kontrollpersonen (63)

<sup>2</sup> Patienten mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

<sup>4</sup> Patienten mit Hüft-, bzw. Knie-, bzw. Handschmerz anderer Ursache

## Literaturverzeichnis

1. Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989;16(3):328-34
2. Allison MC, Gallagher PJ. Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1984;43(3):416-7
3. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Feldman D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991;34(5):505-14
4. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Gray R, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33(11):1601-10
5. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039-49
6. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desment VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38
7. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme, 2005.
8. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1129-34
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24

10. Barber HS. Myalgic syndrome with constitutional effects; polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1957;16(2):230-7
11. Berlit P. Arteriitis temporalis (cranialis). In: Berlit P, Hrsg. *Klinische Neurologie*. Berlin Heidelberg New York Barcelona Hong Kong London Mailand Paris Singapur Tokio: Springer 1999
12. Bethlenfalvay NC, Nusynowitz ML. Temporal arteritis; a rarity in the young adult. *Arch Intern Med* 1964;114:487-9
13. Bettelheim H, Grabner G, Haddad R. Doppler-Ultraschographie der orbitalen Gefäße bei Arteriitis temporalis. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1978;207(1):21-6
14. Bhatti MT, Goldstein MH. Facial nerve injury following superficial temporal artery biopsy. *Dermatol Surg* 2001;27(1):15-7
15. Bhatti MT, Taher RM. Partial facial paralysis following temporal artery biopsy. *Eye* 2000;14:918-9
16. Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, Mowat AG, Wood PH. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38(5):434-9
17. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, Bobbaers H, Mortelmans L. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(5):444-7
18. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron Emission Tomography in Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: Evidence for Inflammation of the Aortic Arch. *Am J Med* 2000;108:246-9
19. Boesen P, Sorensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum* 1987;30(3):294-9
20. Bohle W, Stettin A, Jipp P. Risikofaktoren für die Entwicklung von Sehstörungen bei Polymyalgia rheumatica mit Riesenzellerarteriitis. *Dtsch Med Wschr* 2000;125(22):681-5
21. Boyev LR, Miller NR, Green WR. Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1999;128(2):211-5
22. Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(5):675-6
23. Bruce W. Senile rheumatic gout. *Br Med J* 1888;2:811-3
24. Büttner J. Die Validität klinisch-chemischer Befunde. In: Greiling H, Gressner AM, Hrsg. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Stuttgart: Schattauer 1987

25. Buono LM, Foroozan R, de Virgiliis M, Savino PJ. Heparin therapy in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):298-301
26. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Fries JF, Hunder GG, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1108-13
27. Campell RC. *Statistische Methoden für Biologie und Medizin*. Stuttgart New York: Thieme, 1971
28. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, Montecucco C; Systemic Vasculitis Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(7):493-500
29. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988;38(3):352-9
30. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64
31. Chong EW, Robertson AJ. Is temporal artery biopsy a worthwhile procedure? *ANZ J Surg* 2005;75(6):388-91
32. Cimmino MA, Salvarani C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9(3):515-27
33. Curtis N (editor). Kawasaki disease. Early recognition is vital to prevent cardiac complications. *BMJ* 1997;315:322-3
34. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Eagle RC Jr, Kubis KC, Sergott RC. Low diagnostic yield with second biopsies in suspected giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol* 2000;20(3):213-5
35. Dany F, Liozon F, Chaumont P, Chastang A, Lacroix P, Catanzano R, Christides C. Sensitivity and specificity of temporal Doppler in Horton's disease [French]. *J Mal Vasc* 1989;14(C):104-8
36. Davies C, Frost B, Eshan O, McLain AD, Shandall A. Temporal artery biopsy...who needs one? *Postgrad Med J* 2006;82(969):476-8
37. De Jonge N, Sewkaransing I, Slinger J, Rijdsdijk JJ. Erythrocyte sedimentation rate by the test-1 analyzer. *Clin Chem* 2000;46:881-2
38. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:136-8



39. Franzen P, Sutinen S, Knorring J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study, 1984-1988. *J Rheumatol* 1992;19(2):273-6
40. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34(3):625-31
41. Gerber NJ. Polymyalgia rheumatica. Ein Teilaspekt der Riesenzellerteriitis. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1978;40:85-149
42. Gerber NJ. Polymyalgia rheumatica und Riesenzellerteriitis. In: Miehle W, Hrsg. *Rheumatologie in Praxis und Klinik*. Stuttgart New York: Thieme, 2000
43. Gilmour JR. Giant cell arteritis. *J Pathol Bacteriol* 1941;53:263-77
44. Gonzalez EB, Varner WT, Lisse JR, Daniels JC, Hokanson JA. Giant-cell arteritis in the southern United States. An 11-year retrospective study from the Texas Gulf Coast. *Arch Intern Med* 1989;149(7):1561-5
45. Gonzalez-Gay MA, Alonso MD, Agüero JJ, Bal M, Fernandez-Cambor B, Sanchez-Andrade A. Temporal arteritis in a northwestern area of Spain: study of 57 biopsy proven patients. *J Rheumatol* 1992;19(2):277-80
46. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5):269-76
47. Gross WL. Entzündliche Gefäßerkrankungen (Vaskulitiden). In: Nawroth P, Lasch HG, Hrsg. *Vaskuläre Medizin systemisch*. 1. Aufl. Bremen: UNI-MED, 1999
48. Hall S, Persellin S, Lie JT, O'Brien PC, Kurland LT, Hunder GG. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 1983;2(8361):1217-20
49. Hamrin B, Jonsson N, Hellsten S. "Polymyalgia arteritica". Further clinical and histopathological studies with an report of six autopsy cases. *Ann Rheum Dis* 1968;27(5):397-405
50. Hartung J. *Statistik*. München: Oldenbourg 1995
51. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestation of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125(4):509-20

52. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, Cohen P, Calabrese LH, Dickler H, Merkel PA, Fortin P, Flynn JA, Locker GA, Easley KA, Schned E, Hunder GG, Sneller MC, Tuggle C, Swanson H, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bork D, Hoffman DB, Kalunian K, Klashman D, Wilke WS, Scheetz RJ, Mandell BF, Fessler BJ, Kosmorsky G, Prayson R, Lugmani RA, Nuki G, McRorie E, Sherrer Y, Baca S, Walsh B, Ferland D, Soubrier M, Choi HK, Gross W, Segal AM, Ludivico C, Puechal X; International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1309-18
53. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(9):621-30
54. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932;7:700-1
55. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, Masi AT, McShane DJ, Mills JA, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-8
56. Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 1978;88(2):162-7
57. Ikard RW. Clinical efficacy of temporal artery biopsy in Nashville, Tennessee. *South Med J* 1988;81(10):1222-4
58. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271(9):703-7
59. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187-92
60. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134(2):106-14
61. Kaiser H. Corticoide in der Rheumatherapie gestern – heute – morgen. *Z Rheumatol* 2000;59(2):75-85

62. Kaiser H. Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica. In: Klingelhöfer J, Conrad B, Hrsg. Neurologie für die Praxis. München: Medizin & Wissen 2002
63. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Color duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R116 (available online)
64. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 2005;142(5):359-69
65. Kaufman RL, Quismorio FP. Polymyalgia rheumatica in Blacks. *JAMA* 1978;239(16):1612
66. Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002;137(1):37-41
67. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1101-7
68. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3306-9
69. LeSar CJ, Meier GH, DeMasi RJ, Sood J, Nelms CR, Carter KA, Gayle RG, Parent FN, Marcinczyk MJ. The utility of color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *J Vasc Surg* 2002;36(6):1154-60
70. Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984;27(5):530-8
71. Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3-10
72. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:422-31
73. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1088-93
74. Love DC, Rapkin J, Lesser GR, Shmookler BM, Kolsky MP, Jackson B, Barth WF. Temporal arteritis in blacks. *Ann Intern Med* 1986;105(3):387-9

75. Machado EB, Michet CJ, Ballard DJ, Hunder GG, Beard CM, Chu CP, O'Fallon WM. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum* 1988;31(6):745-9
76. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1094-100
77. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3310-8
78. Miehle W. Polymyalgia arteriitica. In: Schwegk H, Buchborn E, Hrsg. *Handbuch der inneren Medizin. Bd 6: Erkrankungen der Knochen, Gelenke und Muskeln. 5.Aufl.* Berlin Heidelberg New York: Springer 1983
79. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1114-21
80. Neshar G, Shemesh D, Mates M, Sonnenblick M, Abramowitz HB. The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2002;29(6):1224-6
81. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1332-7
82. Niederkohr RD, Levin LA. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):675-80
83. Ninet JP, Bachet P, Dumontet CM, Du Colombier PB, Stewart MD, Pasquier JH. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med* 1990;88(1):13-20
84. Noltorp S, Svensson B. High incidence of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in a Swedish community. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(4):351-5
85. Nordborg E, Bengtsson BA. Epidemiology of biopsy-proven giant cell arteritis (GCA). *J Intern Med* 1990;227(4):233-6

86. Parikh M, Miller NR, Lee AG, Savino PJ, Vacarezza MN, Cornblath W, Eggenberger E, Antonio-Santos A, Golnik K, Kardon R, Wall M. Prevalence of a Normal C-Reactive Protein with an Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology* 2006;113(10):1842-5
87. Passas CM, Wong RL, Peterson M, Testas MA, Rothfield NF. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28(6):620-3
88. Pego-Reigosa R, Garcia-Porrúa C, Pineiro A, Dierssen T, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Predictors of cerebrovascular accidents in giant cell arteritis in a defined population. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S13-7
89. Peter HH. Immunologic Diagnosis of Vasculitis. In: Berlitz P, Moore PM, eds. *Vasculitis, Rheumatic Disease and the Nervous System*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1993
90. Pfaenhauer K, Weber H. Giant cell arteritis of the occipital arteries – a prospective color coded duplex sonography study in 78 patients. *J Neurol* 2003;250(7):844-9
91. Pfaenhauer K, Weber H. Duplex sonography of the temporal and occipital artery in the diagnosis of temporal arteritis. A prospective study. *J Rheumatol* 2003;30(10):2177-81
92. Pfaenhauer K, Esser M, Weber H, Wölfle KD. Vertebrobasilar ischemia as a complication of temporal arteritis. Results of a prospective, clinical, ultrasonographic study. *Nervenarzt* 2005; 76:956-9
93. Pfaenhauer K, Rüll T. Ultrasonographic and FDG-PET imaging in active giant cell arteritis of the carotid arteries. *Vasa* 2005;34(4):269-71
94. Pfaenhauer K, Esser M, Berger K. Vertebrobasilar ischemia and structural abnormalities of the vertebral arteries in active temporal arteritis and polymyalgia rheumatica – an ultrasonographic case-control study. *J Rheumatol* 2005 32(12):2356-60
95. Pfaenhauer K, Weber H. Ultrasonography of the temporal, periorbital and carotid arteries in the diagnosis of giant cell arteritis and its neuroophthalmological complications. *Ultraschall Med* 2006;27(4):329-35
96. Pfaenhauer K. Persönliche Mitteilung
97. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:648-52
98. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria in the Diagnosis of Vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-52
99. Ray-Chaudhuri N, Ah Kine D, Tijani S. Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2002;86:530-2

100. Reinhard M, Schmidt D, Hetzel A. Color-coded sonography in suspected temporal arteritis - experiences after 83 cases. *Rheumatol Int* 2004;24(6):340-6
101. Reinhard M, Schmidt D, Hetzel A. Ultraschalldiagnostik bei Arteriitis cranialis. *Dtsch Ärztebl* 2005;102(49):B 2883-8
102. Ribou G, Chabre M, Barbuat C, Jourdan J. Neurologic manifestation of Horton disease. Value of heparin therapy [French]. *Rev Med Interne* 1995;16(12):974-5
103. Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Ärztebl* 2001;98 A:2747-59
104. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 6. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 1984
105. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2002;347(4):261-71
106. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum* 1995;38(3):369-73
107. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 1995;123(3):192-4
108. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, Gerli R, Catanoso MG, Boiardi L, Cantini F, Klersy C, Hunder GG. Infliximab plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(9):631-9
109. Salvarani C, Macchioni P, Tartoni PL, Rossi F, Baricchi R, Castri C, Chiaravalloti F, Portioli I. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a 5-year epidemiologic and clinical study in Reggio Emilia, Italy. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(3):205-15
110. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, Lo Scocco G, Macchioni P, Bajocchi G, Vinceti M, Cantini F, Iori I, Boiardi L. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med* 2002;137(4):232-8
111. Schalm J. Persönliche Mitteilung
112. Schaufelberger C, Bengtsson BA, Andersson R. Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1995;34(3):261-4
113. Schaufelberger C, Möllby H, Uddhammar A, Bratt J, Nordborg E. No additional steroid-sparing effect of cyclosporin A in giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35(4):327-9
114. Schmid R, Hermann M, Yannar A, Baumgartner RW. Color duplex ultrasound of the temporal artery: replacement for biopsy in temporal arteritis. *Ophthalmologica* 2002;216(1):16-21

115. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337(19):1336-42
116. Schmidt WA, Natusch A, Moller DE, Vorpahl K, Gromnica-Ihle E. Involvement of peripheral arteries in giant cell arteritis: a color Doppler sonography study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(3):309-18
117. Siemssen SJ. On the occurrence of necrotising lesions in arteritis temporalis: review of the literature with a note on the potential risk of a biopsy. *Br J Plast Surg* 1987;40(1):73-82
118. Slavin ML. Brow droop after superficial temporal artery biopsy. *Arch Ophthalmol* 1986;104(8):1127
119. Smetana GW, Shmerling RH. Does this Patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002;287(1):92-101
120. Sonnenblick M, Neshet G, Friedlander Y, Rubinow A. Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study. *Br J Rheumatol* 1994;33(10):938-41
121. Spiera RF, Paget S, Spiera H. Methotrexate in giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 2001;135(11):1006-7
122. Stammler F, Ysermann M, Mohr W, Kuhn C, Goethe S. Stellenwert der farbkodierten Duplexsonographie bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica ohne klinische Zeichen einer Arteriitis temporalis. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125(42):1250-6
123. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-7
124. Terwindt VA, Knoben JM. Polymyalgia rheumatica, arteritis and hepatic damage. *Acta Med Scand* 1966;179(3):307-18
125. Thomas L. Analytik, analytische Beurteilung und klinische Bewertung von Laborbefunden. In: Thomas L, Hrsg. *Labor und Diagnose*. 6.Aufl. Frankfurt: TH-Books-Verlags-Gesellschaft 2005
126. Varma D, O'Neill D. Quantification of the role of temporal artery biopsy in diagnosing clinically suspected giant cell arteritis. *Eye* 2004;18(4):384-8
127. Vinckier L, Hatron PY, Gadenne C, Catteau MH, Gosset D, Devulder B. Significance of arterial Doppler in Horton's disease. Prospective study of 59 case reports [French]. *J Mal Vasc* 1989;14(C):116-22

128. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH, and the European Study Group on Classification Criteria Sjögren`s Syndrome. Classification criteria for Sjögren`s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8
129. Weyand CM. The Dunlop-Dottridge Lecture: The pathogenesis of giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2000;27(2):517-22
130. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994;121(7):484-91
131. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy JJ. Therapeutic Effects of Acetylsalicylic Acid in Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):457-66
132. Weyand CM, Tetzlaff N, Bjornsson J, Brack A, Younge B, Goronzy JJ. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):19-26
133. Weyand CM, Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(5):844-53
134. Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Berlin: Springer, 2004
135. Youden WJ. The sample, the procedure and the laboratory. *Analytical Chemistry* 1960;13:23-37



## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister danke ich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München einreichen zu können.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Karl Pfadenhauer für die stets freundliche Betreuung und Beratung in allen Phasen der Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Johanna Schalm, der Leiterin des Funktionsbereichs Rheumatologie am Klinikum Augsburg, für die Mithilfe bei der Diagnosestellung der Patienten und für die kritische Durchsicht des Manuskript  
sowie Herrn Dr. rer. oec. Hans-Georg Ruf, Diplomwirtschaftsmathematiker, für die engagierte Unterstützung bezüglich der statistischen Methoden und Auswertungen.

Nicht zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken, durch deren ideelle und materielle Unterstützung mein Studium und diese Arbeit erst ermöglicht wurden.

## Lebenslauf

**Name:** Christoph Behr

**Geburtsdatum / -ort:** 24. Dezember 1980 in Augsburg

**Eltern:** Dr. Werner Behr, Laborarzt  
Gabriele Behr, geborene Ossmann

**Schulbildung:** 1987-1991 Fröbelschule Augsburg  
1991-2000 Holbein-Gymnasium Augsburg

**Schulabschluss:** Juni 2000 Abitur

**Zivildienst:** September 2000 – Juli 2001

**Studium:** Oktober 2001 – Juni 2008

**Physikum:** September 2003

**Staatsexamen:** Juni 2008