

Aus der Neurologischen Klinik mit klinischer Neurophysiologie

(Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Naumann)

des Klinikums Augsburg,

Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Bewertung der Aussagekraft der  
Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie  
bei Riesenzellarteriitis**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerlinde Roswitha Brem

aus Augsburg

2015

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops
Mitberichterstatter:	Priv. -Doz. Dr. med. Thomas Pfluger
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Jutta Weinerth Dr. med. Karl Pfadenhauer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	07.05.2015

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Einführung	1
1.2	Historisches	2
1.3	Epidemiologie	3
1.4	Ätiologie	4
1.5	Pathogenese	4
1.6	Klinik	5
1.7	Diagnostik	8
1.7.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	8
1.7.2	Labordiagnostik	9
1.7.3	Biopsie	9
1.7.4	Ultraschalldiagnostik	9
1.7.5	Computertomographie und Magnetresonanztomographie	10
1.7.6	Positronen-Emissions-Tomographie	11
1.7.7	ACR-Kriterien der RZA und Diagnosekriterien der PMR	12
1.8	Therapie	14
1.9	Komplikationen und Prognose	15
<b>2</b>	<b>Ziele der vorliegenden Untersuchung</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
3.1	Patientenkollektiv	17
3.2	Erfassung und Auswertung der Daten und Befunde	17
3.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	18
3.2.2	Labordiagnostik	18
3.2.3	Ultraschall	19
3.2.4	Biopsie	19
3.2.5	Positronen-Emissions-Tomographie	20
3.2.6	Therapieverlauf	21
3.2.7	Komplikationen und Tod	21
3.2.8	Festlegung der Diagnosen	21
3.3	Statistische Methoden	22
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
4.1	Patientenkollektiv und Einteilung in Gruppen	23
4.2	Demographische Daten	24
4.3	PET-Befund - Einflussfaktoren und Vergleich mit anderen Untersuchungsergebnissen	25
4.3.1	Symptome	25
4.3.2	Klinische Hauptmanifestationen der RZA	29

4.3.3	Nebendiagnosen	31
4.3.4	Ausprägung der systemischen Entzündungsaktivität	32
4.3.4.1	Vergleich der Höhe der Entzündungswerte	32
4.3.4.2	Vergleich der Entzündungswerte mit dem TVS	33
4.3.4.3	Vergleich der Entzündungswerte und des TVS mit der klinischen Symptomatik	34
4.3.5	Vergleich der Ergebnisse der Ultraschalldiagnostik und der Biopsie der Temporalarterien mit der PET-Untersuchung	35
4.3.5.1	Korrelation der Ultraschalldiagnostik und der Histologie der ATS	35
4.3.5.2	Korrelation der Sonographie und der Histologie mit der PET-Untersuchung	36
4.3.6	Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf das PET-Ergebnis	37
4.3.6.1	Kumulativdosis	39
4.3.6.2	Dauer der Therapie vor PET-Durchführung	40
4.3.6.3	Abhängigkeit des TVS von vorhergehender GC-Therapie	42
4.4	Prognostische Aussagekraft der FDG-PET auf den weiteren Krankheitsverlauf	44
4.4.1	Therapiedauer	44
4.4.2	Anwendung steroidsparender Therapeutika	45
4.4.3	Rezidiv-Ereignisse	46
4.4.4	Komplikationen und Todesfälle im Beobachtungszeitraum	48
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
5.1	Allgemeines	51
5.2	Das PET-Ergebnis beeinflussende Faktoren	52
5.2.1	Demographische Daten	52
5.2.2	Symptome und Manifestationsformen	52
5.2.2.1	Unspezifische Allgemeinsymptome	52
5.2.2.2	Myalgische Beschwerden	53
5.2.2.3	Ischämische Beschwerden	54
5.2.2.4	Klassische Symptome einer Arteriitis cranialis	54
5.2.3	Nebendiagnosen	55
5.2.4	Entzündungsparameter	55
5.2.5	Glukokortikoidtherapie	57
5.3	Stellenwert des PET im Vergleich zu Sonographie und Biopsie bei der RZA-Diagnostik	59
5.4	Prognostische Aussagekraft der PET-Diagnostik	60
5.4.1	Therapiedauer	60
5.4.2	Rezidiv-Ereignisse	62
5.4.3	Anwendung steroidsparender Therapeutika	62
5.4.4	Komplikationen und Todesfälle	63
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>

## Häufig verwendete Abkürzungen

A., Aa.	Arteria, Arteriae
ACR	American College of Rheumatology
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AT	Arteriitis temporalis bzw. cranialis
ATS	Arteria temporalis superficialis
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DZ	Dendritische Zellen
ED	Erstdiagnose
Enth	Enthesitis
EULAR	European League Against Rheumatism
FDG	Fluorodeoxyglukose
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GC	Glukokortikosteroide
IgA	Immunglobulin A
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV-RZA	Large-vessel- bzw. Großgefäß-Riesenzellarteriitis
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie bzw. -Tomogramm
PET Enth	PET mit FDG-Anreicherungen an den Enthesien bei Patienten mit PMR
PET neg+AT	PET ohne FDG-Anreicherungen an den Gefäßen bei Patienten mit AT
PET neg+PMR	PET ohne FDG-Anreicherungen an den Gefäßen bei Patienten mit PMR
PET pos	PET mit FDG-Anreicherungen an den Gefäßen
PMR	Polymyalgia rheumatica
RZA	Riesenzellarteriitis
SD	Standartabweichung
SUV	Standardized Uptake Value
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVS	Total Vascular Score
US	Ultraschall
Vorm.	Vormedikation

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung

Der Begriff Vaskulitis umfasst ein weites Spektrum verschiedenster entzündlicher Erkrankungen der Blutgefäße (37). Die Vaskulitiden werden entsprechend der Klassifikation der Chapel Hill Consensus Conference (95) wie folgt eingeteilt:

- Vaskulitis der kleinen Gefäße:
  - ANCA-assoziiert: Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener), Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom), Mikroskopische Polyangiitis
  - Immunkomplex-assoziiert: Kryoglobulinämische Vaskulitis, Hypokomplementämische Urtikariavaskulitis, IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch), Anti-GBM-Krankheit
- Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße: Polyarteriitis nodosa, Kawasaki Syndrom
- Vaskulitis der großen Gefäße: Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis

Diese Klassifikation differenziert die Vaskulitiden anhand der Größe der betroffenen Gefäße. Andere Einteilungen unterscheiden je nach Histologie zwischen granulomatösen (Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis, Granulomatose mit Polyangiitis, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) und leukozytoklastischen (Purpura Schönlein-Henoch, Kryoglobulinämische Vaskulitis) Entzündungen, oder je nach Ätiologie zwischen den primären, welche oben bereits aufgelistet sind, und den sekundären, also durch eine erkennbare Ursache ausgelöst, Vaskulitiden (177). Sekundäre Vaskulitiden treten beispielsweise auf bei der rheumatoiden Arthritis, bei Kollagenosen, bei Infektionserkrankungen, wie der HIV-Infektion, als Paraneoplasie oder auch nach Einnahme bestimmter Medikamente (119). Desweiteren lassen sich die Kleingefäßvaskulitiden, wie oben aufgeführt, immunpathologisch unterscheiden in die mittels antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) nachweisbarer Vaskulitiden und die Immunkomplex-Vaskulitiden, die nicht ANCA assoziiert sind (85).

Die Riesenzellarteriitis, eine Vaskulitis der großen Gefäße, ist die häufigste primäre Vaskulitis und betrifft vor allem Menschen über 50 Jahre und kaukasischer Herkunft (90), ganz im Gegensatz zur anderen Form der Vaskulitis großer Gefäße, der Takayasu-Arteriitis, die überwiegend bei jungen Frauen aus dem asiatischen Raum vorkommt (118).

Bei der Riesenzellarteriitis kann es zu unterschiedlichen Manifestationsformen kommen, die nicht nur isoliert vorliegen, sondern oft gleichzeitig zu finden sind (181):

- Bei der Arteriitis temporalis (AT), auch Arteriitis cranialis genannt, kommt es zu einem Befall kranialer Arterien, insbesondere der Arteria temporalis superficialis (ATS). Die AT ist assoziiert mit einer ausgeprägten Kopfsymptomatik und der Gefahr zu erblinden (173).
- Die Großgefäß-Riesenzellarteriitis (LV-RZA) ist charakterisiert durch eine überwiegende Entzündung der großen Gefäße, v.a. der Aorta und der supraaortalen Abgänge. Bei der

LV-RZA kommt es zu einem erhöhten Auftreten von Aortenaneurysmata und ischämischen Komplikationen (51).

- Die okkulte Riesenzellarteriitis ist gekennzeichnet durch eine vorherrschende Allgemeinsymptomatik wie Fieber, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und allgemeinem Krankheitsgefühl. Sie wird hauptsächlich durch eine stark ausgeprägte systemische Entzündung verursacht (31).
- Die Polymyalgia rheumatica (PMR) wird als eine Art forme fruste der RZA mit subklinischer Arteriitis angesehen und zeichnet sich vor allem durch myalgische Beschwerden des Schulter- und Beckengürtels aus (188).

## 1.2. Historisches

Der erste Fallbericht eines Patienten mit entzündeten und im Verlauf pulslosen, thrombo-sierten Temporalarterien lieferte Hutchinson im Jahr 1890 (92). Er bezeichnete diese Erscheinung als „Thrombotic arteritis of the aged“, betrachtete diese jedoch noch nicht als eigenständige Erkrankung. Erst 1932 wurde die AT als eigenständiges Krankheitsbild von Horton et al. aufgrund der Beobachtung zweier Fälle beschrieben (86), weswegen die RZA auch heute noch vielerorts als Morbus Horton bezeichnet wird. Dabei erwähnte er erst in seiner zweiten Publikation im Jahr 1937, dass es auch zu einer Augenbeteiligung kommen kann (87). Erste Hinweise darauf, dass die AT nicht nur auf die Kopfgefäße beschränkt ist, lieferten Lucien et al. im Jahr 1939 (114). Durch die Entdeckung der Riesenzellen in Autopsien der Aorta und anderer Gefäße kam Gilmour im Jahr 1941 zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei der AT um die Manifestation einer systemischen Erkrankung handelt, die er als Riesenzellarteriitis bezeichnete (58). Nach der ersten Schilderung eines tödlichen Erkrankungsfalles durch Sproul 1942 mit Befall der Aorta und vieler weiterer Äste und tödlichem Ausgang infolge eines Herzinfarkts (171) wurde klar, dass es sich nicht immer um eine, wie Horton meinte, gutartige Krankheit handelt, die folgenlos ausheilt (99).

Als Erstbeschreiber der PMR kann Bruce angesehen werden, der diese 1888 anhand von Patientenberichten als „senile rheumatic gout“ beschrieb (30). Namensgeber der PMR war allerdings Barber im Jahr 1957 (8), nachdem 1953 Forestier diese anhand von 25 Fällen als eigenständige Erkrankung erkannte und ihr den Namen „Pseudopolyarthrite rhizomlique“ (die Gürtel betreffende Pseudopolyarthrititis) gab (97).

Erste Annahmen, dass die AT und die PMR unterschiedliche Ausprägungsformen einer Entität sind, wurde nach der Beobachtung von häufig gleichzeitig oder nachfolgend aufgetretener RZA und PMR erstmals durch Paulley im Jahr 1956 geäußert (133). Diese Vermutung gilt nach jahrelangen Diskussionen infolge umfangreicher Untersuchungen durch die Arbeitsgruppe Weyand et al. (188) als bewiesen. Sie sind der Meinung, dass die PMR eine Art forme fruste der RZA mit subklinischer Arteriitis darstellt. 1947 wies Andersen als Erster darauf hin, dass in den meisten Fällen von RZA und vor allem PMR auch eine ausgeprägte Allgemeinsymptomatik mit Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Depression usw. zu beobachten ist (3). Überwiegen diese

Symptome, spricht man heute von einer okkulten, asymptomatischen oder maskierten RZA (99).

Die RZA ist keine Krankheit der Moderne. Es gibt zahlreiche Hinweise auf die Existenz der RZA im Mittelalter und sogar im Altertum (59). Der im Mittelalter (um 1000) berühmte Augenarzt Ali Ibn Isa schrieb in seinem Werk der Augenheilkunde, dass die Entfernung der ATS bei Patienten, die an Migräne, Kopfschmerzen und Sehstörungen litten, angezeigt sei, da es bei dieser Krankheit zu Erblindung kommen könne (98). Bei genaueren Nachforschungen über die Quellen von Ali Ibn Isa stellte man fest, dass diese Abschnitte aus Werken des Paulos von Aegina (625-690) stammen, eines griechischen Chirurgen, der wohl einer der Letzten war, der die medizinischen Grundlagenwerke der großen Bibliothek von Alexandria vor deren Zerstörung studieren konnte. Somit müsste man also Paulos von Aegina als Erstbeschreiber dieser Erkrankung nennen (99). Die ersten Hinweise auf AT lassen sich sogar in einem Grabrelief des Hofbeamten von Pharao Echnaton aus dem 14. Jahrhundert vor Chr. finden, das einen blinden Harfenspieler mit einer deutlich prominenten Temporalarterie zeigt (94). Als weitere bildliche Darstellungen der AT werden Jan van Eycks „Madonna mit dem Canonicus van der Paele“ (1436 n. Chr.) und Piero di Cosimos Portrait des Francesco Gamberti (16. Jahrhundert) angesehen (99).

### **1.3. Epidemiologie**

Die RZA ist die häufigste primäre Vaskulitis in Europa und Nordamerika, besonders bei über Siebzigjährigen (69,110,148). Grundsätzlich findet man die RZA vor allem in der weißen Bevölkerung (67,68,110) und sie betrifft fast ausschließlich ältere Menschen ab dem 50. Lebensjahr (72). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an (10,24,53,71,134) und erreicht in einem Alter von 70 bis 79 Jahren ihren Höhepunkt (71,157). Frauen sind häufiger betroffen als Männer mit einem Verhältnis von etwa 3:1 in nordeuropäischen Ländern (24,53,134). Allerdings gibt es auch Länder wie Israel und Teile Südeuropas, in denen umgekehrte Relationen gefunden wurden (10,65). Die meisten epidemiologischen Studien der vergangenen zwanzig Jahre belegen die Beobachtung, dass die Inzidenz der RZA mit zunehmendem Breitengrad der nördlichen Hemisphäre ansteigt (67). Die höchsten Inzidenzraten werden in den skandinavischen Ländern und innerhalb der nordamerikanischen Bevölkerung skandinavischer Herkunft beobachtet (7,74,81,116,154). Die jährlichen Inzidenzraten betragen hier mehr als 17/100.000 Einwohner bei Menschen älter als 50 Jahre (72). Dagegen liegt die Inzidenz in den südeuropäischen Ländern unter 12/100.000 Einwohner (9,65,69,71,72,157,170). Besonders niedrige Inzidenzraten findet man unter der schwarzen Bevölkerung (in Tennessee) (169) und in der asiatischen Bevölkerung (179), hier vor allem in Japan, mit einer Inzidenz von nur 1,47/100.000 Einwohner über 50 Jahren (106). Ähnlich verhält es sich mit den Inzidenzen isolierter PMR-Fälle: Auch hier zeichnet sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle ab mit Inzidenzraten von 50/100.000 Einwohnern über 50 Jahren in Schweden (159) gegenüber 13,5/100.000 in Spanien (66).



Bis etwa zur Jahrtausendwende wurde in unterschiedlichen Regionen der Welt eine Zunahme der Inzidenzrate der histologisch bestätigten RZA beschrieben. Dies konnte aber in den darauffolgenden Jahren nicht bestätigt werden (10,71,151). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass es mit zunehmender Kenntnis der RZA zunächst zu erhöhter Aufmerksamkeit der Ärzte besonders für die atypischen Manifestationsformen kam, wobei jedoch über keine Zunahme der Fälle mit Sehstörungen oder Erblindung berichtet wurde (72).

#### **1.4. Ätiologie**

Die oben genannten geographischen Unterschiede und die beobachtete familiäre Häufung lassen Einflüsse aus der Umwelt, infektiöse oder genetische Ursachen vermuten (72). Der fundierteste Risikofaktor, an RZA zu erkranken, ist die genetische Disposition, da RZA- und PMR-Patienten oft Träger des Histokompatibilitätsantigens HLA-DR4 sind (185). Dadurch ist jedoch noch nicht geklärt, was das auslösende Antigen ist. In zahlreichen Studien wurden Assoziationen zwischen der Inzidenz der RZA und dem Auftreten von Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae*, Parvovirus B19, humanem Herpesvirus, humanem Parainfluenzavirus Typ 1 oder *Chlamydia pneumoniae* gefunden (47,49,55,110), jedoch gibt es ebenso zahlreiche Studien, die keinen infektiösen Ursprung nachweisen konnten (83,140,144,153).

Genauso unsicher verhält es sich mit den vermeintlichen Umwelteinflüssen: Das beobachtete Nord-Süd-Gefälle der Inzidenzen könnte Ausdruck einer genetischen Disposition der RZA sein, aber auch ein Hinweis dafür, dass kältere Temperaturen das Krankheitsentstehen begünstigen (162). Dafür würde auch die Beobachtung einiger Autoren sprechen, die höhere Inzidenzraten in den Winter- und Herbstmonaten fanden (47,134,175). Auch das vermehrte Auftreten der RZA in der Stadt bzw. in dicht besiedelten Gegenden im Vergleich zu ländlichen Regionen könnte als möglicher Umweltfaktor bewertet werden (49,143,161), aber auch so interpretiert werden, dass sich Infektionen in dichter besiedelten Gegenden schneller ausbreiten können (162).

#### **1.5. Pathogenese**

Die RZA ist Folge einer antigenvermittelten Immunantwort, die zu einer granulomatösen nekrotisierenden Entzündung der Gefäßwand mit den krankheitsbezeichnenden Riesenzellinfiltraten führt (11). Betroffen sind vor allem große und mittelgroße Gefäße. Vom Grundsatz her handelt es sich aber um eine systemische Vaskulitis, die sämtliche Gefäßterritorien befallen kann (11). Daran maßgeblich beteiligt sind folgende drei Komponenten: die dendritischen Zellen (DZ) als antigenpräsentierende Zellen, die T-Zellen, ohne die es nicht zu dieser Entzündungsreaktion kommen würde, und die Blutgefäße selbst, die das Immunsystem in die Lage versetzen, T-Zell vermittelte Immunantworten in der Gefäßwand auszulösen und zu unterhalten (182).

Die dendritischen Zellen nehmen eine Schlüsselrolle in der Entstehung der RZA ein und befinden sich in der Adventitia, nahe der Vasa vasorum (77). Normalerweise inhibieren unreife DZ eine Aktivierung von T-Zellen durch Antigene, um eine Schädigung der lebenswichtigen Gefäße zu verhindern (183). Bei der RZA werden jedoch reife DZ gefunden, die über Toll-like Rezeptoren von noch unbekannten Antigenen aktiviert werden, anschließend eine Aktivierung von CD4-positiven T-Zellen ermöglichen und somit die Entzündungsreaktion in Gang bringen (138). Auch bei der PMR werden solche reifen DZ gefunden, die Co-Rezeptoren tragen und Chemokine freisetzen (182). Es kommt zur Rekrutierung zweier verschiedener T-Zell-Populationen, nämlich Th1- und Th17-Zellen, die stark proliferieren und durch die Freisetzung von Gamma-Interferon (IFN- $\gamma$ ) Makrophagen anlocken und aktivieren, was schließlich zur Ausbildung der Riesenzellen führt (182). IFN- $\gamma$  stellt offensichtlich ein Schlüsselzytokin in der Ausbildung der Gefäßläsion bei der RZA dar, da es bei bis zu 70% der ATS-Biopsien nachzuweisen, aber in Geweben von Patienten mit isolierter PMR nicht zu finden ist (184). Im Wesentlichen sind Makrophagen für das Trauma der Gefäßwand verantwortlich: Sie beschädigen glatte Muskelzellen, Fibroblasten und Endothelzellen, produzieren aber auch Wachstums- und Angiogenesefaktoren, die einerseits die Hyperplasie der Intima unterhalten und so den Verschluss der Arterie verursachen und andererseits zur Ausbildung von Aneurysmen führen können (183). Die systemische Entzündungsreaktion, die sowohl bei der RZA als auch bei der PMR vorkommt, wird durch die Produktion großer Mengen von Interleukin-1 und -6 und Alpha-Interferon verursacht, die ebenfalls von Makrophagen gebildet werden (176).

## **1.6. Klinik**

Das Spektrum klinischer Manifestationsformen ist sehr weit und beruht sowohl auf dem Ausmaß der systemischen Entzündung als auch auf den Symptomen lokaler Gefäßschäden und deren Komplikationen (181,182). Klinische Subgruppen können anhand der Art und Lokalisation des Gefäßbefalls unterschieden werden (182) (siehe Kap. 1.1).

Die Patienten klagen unabhängig von ihren lokalen Beschwerden oft über Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Depression (36,182). Diese Allgemeinsymptomatik ist bei der okkulten RZA als alleinige Krankheitsausprägung vorhanden und ist bei der PMR öfter als bei den arteriitischen Bildern in Kombination zu finden (98).

Die bekannteste Form der RZA ist die Arteriitis cranialis, bei der vaskulitische Läsionen der A. carotis externa und ihrer extrakraniellen Hauptäste zu den klassischen Symptomen Kopfschmerz, Kämmschmerz, Kauschmerz, Sehstörungen oder sogar Sehverlust führen (105). Ein andersartiger, neu aufgetretener, meist temporal oder okzipital gelegener Kopfschmerz, der auf eine Analgetika-Therapie meist nur ungenügend anspricht und die Patienten zur ärztlichen Konsultation führt (89), ist das häufigste Symptom der AT und kommt bei zwei Drittel der Patienten vor (60,158). Ein typisches Begleitsymptom der AT sind druckdolente, geschwollene und vermehrt geschlängelte Temporalarterien, die bei etwa jedem zweiten Patienten fest-

stellbar sind (11). Sehr viel spezifischer als der Kopfschmerz ist die Claudicatio masticatoria, ein durch Ischämie der Masseteren verursachter Kauschmerz, über den etwa 20-30% der Patienten klagen (11,168). Dabei zwingt die Ischämie des Kaumuskels den Patienten dazu, während des Essens aufgrund des zunehmenden Schmerzes eine Pause einzulegen. Ein weiteres typisches Symptom ist die Hyperpathie der Kopfhaut, die auch als Kämmeschmerz bezeichnet wird und in manchen Fällen sogar dazu führt, dass die Patienten sich nicht mehr kämmen oder keine Brille tragen können (162). Die gefürchtetsten Komplikationen der AT sind allerdings Sehstörungen und Erblindung (11,98). Auch heute kommt es noch in etwa 10-15% der Fälle zu einem partiellen oder kompletten Visusverlust, was oft an zu spät gestellten Diagnosen und verspäteter Therapieeinleitung liegt (63,98). Ursache einer Erblindung ist meist eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) durch Einbeziehung der Ziliararterien in den entzündlichen Prozess, was zu einem ischämischen Infarkt des Sehnervenkopfes führt (11,57). In seltenen Fällen kann die Erblindung auch durch eine Zentralarterienstenose, eine ischämische Retrobulbärneuritis oder einen Okzipitalinfarkt im Rahmen eines vaskulitisch bedingten Vertebrobasilarinfarktes verursacht sein (63). Der Sehverlust kann plötzlich und schmerzlos erfolgen (181). In der Mehrzahl der Fälle gehen der drohenden Erblindung jedoch visuelle Symptome wie Amaurosis fugax, Schatten vor dem Auge, flüchtige Rauchscheier und Doppelbilder voraus. Diese sollten als Warnsymptome angesehen werden (98). Zwischen Erkrankungsbeginn und Visusverlust liegen durchschnittlich nur wenige Wochen, zwischen Visusverlust des ersten und des zweiten Auges in der Regel nur wenige Tage (57). Eine vollständige Erblindung ereignet sich bei unbehandelten Patienten in bis zu 50% der Fälle (14).

Eine Beteiligung der Aorta und ihrer Hauptabgänge konnte in letzter Zeit mit Hilfe verbesserter bildgebenden Methoden zunehmend häufiger diagnostiziert werden (27). Vor allem die Aortitis zeigt außer den bereits beschriebenen Allgemeinbeschwerden wenig oder keine Symptome und erschwert somit die Diagnosestellung erheblich (181). Die Beteiligung der Aorta kann im weiteren Verlauf zur Entwicklung eines Aneurysmas, einer Aorteninsuffizienz und einer möglichen Dissektion führen, wobei es sich meist um Spätkomplikationen handelt, die erst einige Jahre nach Diagnosestellung auftreten (50,51). Thorakale Aneurysmata ereigneten sich im Schnitt 5,8 Jahre nach Diagnosestellung und sind bei RZA-Patienten 17 mal häufiger zu finden als in der gesunden Normalbevölkerung (51).

Der Befund einer Arteriitis der Extremitätenarterien wird bei 10-15% der Patienten erhoben. Typisch sind eine Claudicatio an den Armen, Blutdruck-Seitendifferenzen von über 10 mmHg, Auskultationsgeräusche über den betroffenen stenosierte Arterien und verminderte oder gar fehlende periphere Pulse (25,57). Bei der RZA der großen Gefäße ist der Verschluss von Extremitätenarterien häufig isoliert als einziges Symptom zu finden, wobei die obere Extremität häufiger betroffen ist als die untere (57,98). Durch eine vaskulitische Beteiligung der A. carotis und der A. vertebralis kann es auch zu transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder sogar zu Schlaganfällen mit den entsprechenden neurologischen Defiziten kommen, was mit einer Häufigkeit von bis zu 10% angegeben wird (11,57).

Grundsätzlich können von der RZA alle Stromgebiete des Körpers betroffen sein, sowohl isoliert als auch in Kombination mit einer AT oder PMR (98). Eine Auswahl bei der RZA betroffener Gefäße mit dem entsprechenden klinischen Bild gibt Tabelle 1 wieder (98).

Tab. 1: Befallmuster und klinisches Bild der RZA (98)

<b>Betroffenes Blutgefäß:</b>	<b>Klinisches Bild:</b>
<b>Arteriitis cranialis:</b> Aa. temporales terminale Äste der Aa. temporales sup. Aa. linguales Aa. occipitales u.a. Aa. faciales Aa. pharyngeae ascendentes weitere Äste der Aa. carotis externae Aa. ophtalmicae bzw. Aa. ciliares breves posteriores, Aa. centrales retinae Äste der A. carotis interna und A. vertebralis	Schläfenschmerz, verdickte schmerzhafte Arterien, Abschwächung bis Aufhebung des Pulses Parotitis mit Sicca-Syndrom Zungenschmerz bis -nekrose, Schwellung, Essschwierigkeiten Hinterkopfschmerzen, umschriebene Kopfhautnekrosen Claudicatio intermittens des Kiefers, Trismus, Facialisparesie Schluckstörungen Husten, Heiserkeit, Rachenschmerzen, Menière-Anfälle, Ohrenschmerzen, Hörverschlechterung/-verlust Sehverschlechterung, Doppelsehen, Amaurosis fugax, Erblindung TIA, Schlaganfall, extrapyramidale Störungen, Hirnnervenausfälle mit Augenmuskelstörungen, psychische Veränderungen, diffuser Kopfschmerz
<b>Arteriitis thoracalis:</b> Truncus brachiocephalicus Aorta Aa. subclaviae et axillares Herzkranzgefäße Lungenarterien Äste der Aa. thoracicae int. et ext.	Aortenbogensyndrom Aneurysma Pulseless disease Infarkt Infiltrate, zum Teil mit Einschmelzung Pleuraerguss, schmerzhafte Mammanschwellung
<b>Arteriitis abdominalis:</b> Aa. mesentericae Aa. ovaricae Aa. uterinae	dyspeptische Beschwerden, Ileus, Infarkt entzündlicher Ovarialtumor bzw. Zyste entzündliche Uterusgeschwulst
<b>Periphere Arterien:</b> Aa. radiales et ulnares Aa. nervi mediani Aa. femorales profundae Aa. femorales superficiales und Äste Aa. dorsales pedis	sog. akutes Handsyndrom Karpaltunnelsyndrom Schmerzen und Krämpfe in Hüfte, Oberschenkel, Gesäß, Claudicatio intermittens Ulcer cruris, Nekrosen, Gangrän, Mononeuritis multiplex Schmerzhafte gerötete Schwellung am Fußrücken

Die PMR stellt eine Art muskuloskelettale Manifestationsform der RZA dar und ist bei 40% der Patienten zu finden (150). Die Hauptsymptome der PMR sind stammnahe Gliederschmerzen vor allem am proximalen Schulter- und Beckengürtel, am Nacken und im Lumbalbereich (57). Diese Schmerzen sind meist symmetrisch, in Ruhe und auch bei aktiver oder passiver Bewegung vorhanden und zeigen einen ausgeprägten Tagesrhythmus, mit einem Schmerzmaximum zwischen Mitternacht und 3 Uhr morgens (98). Hinzu kommen eine den Patienten invalidisierende Morgensteifigkeit im Schulter- und Beckengürtelbereich und oft zusätzlich eine begleitende Allgemeinsymptomatik (57). Bei 5-15% der Patienten entwickeln sich distale Arthritiden an Knie-, Hand- oder Fingergelenken (98). Patienten, die anfangs nur eine isolierte PMR zeigten, entwickeln in bis zu 20% zusätzlich eine Arteriitis (36).

Die okkulte oder auch asymptomatische RZA zeichnet sich dadurch aus, dass außer den bereits erwähnten Allgemeinsymptomen keine anderen Beschwerden geäußert werden, die auf eine AT, eine PMR oder einen sonstigen lokalisierten arteriitischen Befall hindeuten (98). Bei der Konstellation Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, die bei einigen dieser Patienten in vollem Umfang zu sehen ist, wird oft erst eine ausgedehnte Tumordiagnostik durchgeführt (98). Jedoch bleibt die Suche nach einem Malignom meist erfolglos und die Patienten erhalten die Diagnose „Fieber ungeklärter Ursache“, bis es schließlich infolge der fehlenden Therapie zum Auftreten von vaskulitischen Komplikationen kommt (162). Bei älteren Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern und unklarem Fieber sollte unbedingt auch an eine mögliche RZA gedacht werden, die bei bis zu 16% der über 65-Jährigen für eine solche Symptomatik verantwortlich ist (31) und somit eine wichtige Differenzialdiagnose bei diesen Patienten darstellt (128).

## **1.7. Diagnostik**

Die Diagnose der RZA wird durch Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, Temporalarterienbiopsie und bildgebender Diagnostik gestellt.

### **1.7.1. Anamnese und körperliche Untersuchung**

In der Anamnese sollte man besonders auf das Alter des Patienten (> 50 Jahre) sowie vorhandene Allgemeinbeschwerden, AT-typische Symptome wie Kopfschmerzen, Kauschmerzen oder Sehstörungen, ischämische Beschwerden der Extremitäten und auf Symptome einer möglichen PMR achten. Werden diese Symptome vom Patienten genannt, ist die Diagnosefindung in der Regel nicht schwierig. Nicht selten jedoch sind die Angaben unpräzise und die Symptome unspezifisch, was eine sichere Diagnosestellung erschwert (98).

Ergibt sich durch die Anamnese der Verdacht auf eine RZA oder PMR, sollten unmittelbar folgende Untersuchungen folgen: Palpation der Temporalarterien, Erheben des Gefäßstatus mittels Palpation, Auskultation und Blutdruckmessung, Prüfung der Beweglichkeit und Druckempfindlichkeit des Schulter- und Beckengürtels, sowie bei vorhandenen Sehstörungen unbedingt

eine ophthalmologische Untersuchung (57,98). Daran anschließend sollten eine Labordiagnostik sowie bildgebende Verfahren durchgeführt werden.

### **1.7.2. Labordiagnostik**

Patienten mit RZA und PMR weisen meist eine starke Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) auf, allerdings lag die BSG in Studien bei etwa 10% der Patienten mit nachgewiesener RZA unter 50 mm pro Stunde (155). Somit sollte bei der Diagnosefindung eine RZA oder PMR nicht allein wegen fehlender Entzündungsanzeichen im Blut ausgeschlossen werden. Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein und ist etwas sensitiver als die BSG, da es nicht von Alter und Geschlecht beeinflusst wird und schneller auf vorhandene Entzündungen reagiert, was vor allem für die Verlaufsbeobachtung und die Erkennung möglicher Reaktivierungen von Nutzen ist (100,172). Als sensitivster Entzündungsmarker gilt Interleukin-6, das bei 89% der Patienten mit Krankheitsrezidiv erhöht war, während die BSG-Werte nur bei 58% pathologisch waren (180). Interleukin-6 stellt jedoch keinen Routineparameter dar. Als Antwort auf die Akute-Phase-Reaktion kommt es in einigen Fällen zu normozytärer, normochromer Anämie, Thrombozytose oder pathologischen Leberfunktionsparametern (181).

### **1.7.3. Biopsie**

Die Biopsie der Arteria temporalis superficialis gilt auch heute noch als Goldstandard in der Diagnostik der Arteriitis cranialis mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 90% (62). Dabei zeigen sich bei einem positiven Befund entzündliche Infiltrate, eine fragmentierte Lamina elastica interna und in etwa 50% der Fälle die typischen Riesenzellen, deren Nachweis für die Diagnose RZA nicht obligatorisch ist (181). Da die Entzündung oft diskontinuierlich ist, sollten die Biopsate eine ausreichende Länge von etwa 2-3 cm haben und es müssen ausreichend viele Analysen der gesamten Wand vorgenommen werden, um die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Befunde zu vermindern (113). Bei begründetem Verdacht auf eine AT und/oder vorhandenen Sehstörungen darf allerdings nicht erst das Ergebnis der histologischen Untersuchung abgewartet werden, um mit der Glukokortikoid-Therapie zu beginnen, da ein bleibender Visusverlust droht und eine begonnene Therapie von sogar mehr als zwei Wochen Dauer das Ergebnis der Biopsie nicht wesentlich beeinträchtigt (1). Ist die Biopsie trotz dringendem Verdacht auf eine AT negativ, kann eine Biopsie der Gegenseite in Erwägung gezogen werden, die bei 4-15% der Patienten doch noch einen positiven Befund liefert (28,70).

### **1.7.4. Ultraschalldiagnostik**

Der erfolgreiche Einsatz der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) in der Diagnostik der AT wurde zum ersten Mal von Schmidt et al. beschrieben (164) und hat seitdem zunehmend an

Bedeutung gewonnen. Das liegt einerseits daran, dass die FKDS eine kostengünstige, schnelle und nichtinvasive Untersuchung ist, und andererseits an ihrer hohen Sensitivität bzw. Spezifität, die je nach Erfahrung des Untersuchers zwischen 70-85% bzw. 80-90% beträgt (101,128). In der FKDS wird bei betroffenen Gefäßen der typische Halo beobachtet, eine echoarme konzentrische Wandverdickung um das perfundierte Gefäßlumen, was Ausdruck eines entzündlich bedingten Wandödems ist (98). Dieser Halo kann nicht nur in der Arteria temporalis superficialis, an der dieses Phänomen erstmals beschrieben wurde, dargestellt werden, sondern auch an größeren Gefäßen, die im Rahmen einer Großgefäß-RZA betroffen sein können (164,166). Weitere Hinweise auf eine RZA stellen Stenosen und Verschlüsse der Gefäße dar. Jedoch sind sie nicht so spezifisch für eine RZA wie der Halo und müssen von arteriosklerotisch bedingten Veränderungen abgegrenzt werden, was vor allem in den Gefäßen der unteren Extremität nicht immer eindeutig möglich ist (141). Die FKDS ist auch hilfreich für die Auswahl des am besten geeigneten Entnahmeortes für die Biopsie (11). Durch Glukokortikoidtherapie bilden sich die Wandödeme innerhalb von etwa 14 Tagen sichtbar zurück, was als Beweis für die entzündliche Genese der Krankheit angesehen werden kann (98,164). Bei einem Großteil der Patienten mit PMR und Schmerzen im Schulter- und Beckengürtel kann mittels Sonographie eine bilaterale subakromial-subdeltoidale und trochantere Bursitis dargestellt werden, was die klinische Diagnose bekräftigt (150). Desweiteren sind mittels Gelenksonographie Synovitiden, Tenosynovitiden und Enthesitiden an den Gelenken zu finden (54). Die Sonographie der Gelenke wurde deshalb in den neuen Klassifikationskriterien der PMR miteinbezogen (42).

### **1.7.5. Computertomographie und Magnetresonanztomographie**

CT und MRT können bei Patienten mit RZA sowohl luminale Obstruktionen und Aneurysmata als auch eine Entzündung der Arterienwand darstellen, die im CT als zentral hypodenser Ring mit angrenzender deutlicher Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand und im MRT als Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand selbst oder als Wandödem zu sehen ist (136). Diese Schnittbildverfahren eignen sich besonders gut zur morphologischen Darstellung der thorakalen Aorta und ihrer abgehenden Äste. Durch die neuen hochauflösenden Geräte der MRT ist es mittlerweile auch möglich, eine vaskulitische Beteiligung kranialer Arterien wie der ATS im Rahmen der AT aufzudecken (16,40). Zunehmende Bedeutung kommt der hochaufgelösten black-blood gewichteten 3T-MRT zu, bei der das Signal des fließenden Blutes unterdrückt wird, sodass sich die Gefäßwand vom hypodens zur Darstellung kommenden Lumen gut unterscheiden lässt (145). Mit dieser Technik kann die Gefäßwand der größeren zervikalen und intrakraniellen Gefäße dargestellt und hinsichtlich entzündlicher Veränderungen beurteilt werden (145). Da intrakranielle Gefäße aus technischen Gründen weder mittels FKDS noch mit Hilfe der PET untersucht werden können, kommt diese Methode v.a. bei Verdacht auf Vaskulitiden der intrakraniellen Gefäße, die z.B. im Rahmen einer RZA (132) aber auch als primäre Angiitis des zentralen Nervensystems (76) auftreten können, zum Einsatz (108,146).

CT und MRT sind ähnlich sensitiv und spezifisch wie die Biopsie (16) oder die FKDS der Temporalarterien, jedoch dürfen die ungleich höheren Kosten der MRT (15) und die hohe Strahlenbelastung der CT sowie die möglichen Nebenwirkungen der Applikation von Kontrastmittel nicht außer Acht gelassen werden. Desweiteren ist auch für die MRT eine rasche Abnahme der muralen Entzündungszeichen nach Einleitung einer Steroidtherapie beschrieben (80).

#### **1.7.6. Positronen-Emissions-Tomographie**

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren der funktionellen Bildgebung, bei der es durch die Applikation radioaktiv markierter Fluor-18-Deoxyglukose (FDG) möglich ist, Regionen mit erhöhtem Glukoseverbrauch darzustellen, wie sie bei tumorösen und entzündlichen Prozessen gefunden werden (40). Somit eignet sich die FDG-PET gut zum Nachweis von Entzündungen der Gefäße im Rahmen der RZA (Abb. 1), jedoch aufgrund der begrenzten Detailauflösung dieser Methode nur bis zu einem Durchmesser von mindestens 4 mm, wie Brodmann et al. im Rahmen einer Studie, in der der vaskulitische Befall unterschiedlicher Gefäße in PET und Sonographie verglichen wurden, herausfanden (29). Aus diesem Grund, aber auch wegen der räumlichen Nähe des stark Glukoseverbrauchenden Gehirns und der oberflächlichen Lage, kann eine Entzündung der Temporalarterien, die typisch für eine RZA ist, nicht dargestellt werden (21). Eine Beteiligung der großen Gefäße, wie der Aorta und ihrer abgehenden Äste kann die FDG-PET dagegen mit einer Sensitivität bzw. Spezifität von etwa 80-90 bzw. 90-100% diagnostizieren (189). Blockmans et al. fanden bei 83% der Patienten mit RZA eine pathologische Mehranreicherung im Bereich der großen und mittleren extrakraniellen Arterien, wobei die Aa. subclaviae bei 74%, die Aorta bei 51% und die Femoralarterien bei 37% der Patienten betroffen waren (19). Besonders im Bereich der unteren Extremität kann eine erhöhte FDG-Aufnahme aber auch durch Arteriosklerose der Gefäßwände verursacht sein, da es hier auch bei altersentsprechenden Kontrollgruppen zu einer Mehranreicherungen kam (22). Förster et al. konnten mittels Ultraschall bestätigen, dass eine Aufnahme an den Gefäßen der unteren Extremität häufig durch eine Arteriosklerose der Bein Gefäße bedingt wird (52). Zur Differenzierung zwischen entzündlich und arteriosklerotisch bedingter FDG-Aufnahme formulierten Pipitone et al. folgende Unterscheidungsmerkmale (136): Arteriosklerotische Anreicherungen sind weniger stark ausgeprägt, eher fleckartig und unregelmäßig verteilt und überwiegend an Bauchaorta, Gefäßen der unteren Extremität und den Karotiden zu finden. Dagegen stellen sich die entzündlich bedingten Anreicherungen als stark anreichernde, dünne lineare oder lange segmentale Aufnahmen dar, die insbesondere an der thorakalen Aorta, dem Aortenbogen und den Armarterien lokalisiert sind (12). Da bei manchen Patienten mit monatelanger Glukokortikoidtherapie und ohne serologische Hinweise auf eine noch vorliegende Entzündung immer noch eine erhöhte FGD-Aufnahme im PET zu sehen ist, wird vermutet, dass auch ein Remodelling der Gefäße zu erhöhter metabolischer Aktivität führen kann (17). Weiterhin gilt es zu erwähnen, dass sich im PET hinter einer Anreicherung an den Gefäßen insbesondere der Aorta auch andere Erkrankungen verbergen können, wie Takayasu-Arteriitis, Kawasaki-Syndrom, Morbus Behçet,



rheumatoide Arthritis, Syphilis oder Tuberkulose, die jedoch durch eine genaue Anamnese und Untersuchung differenziert werden können (44).

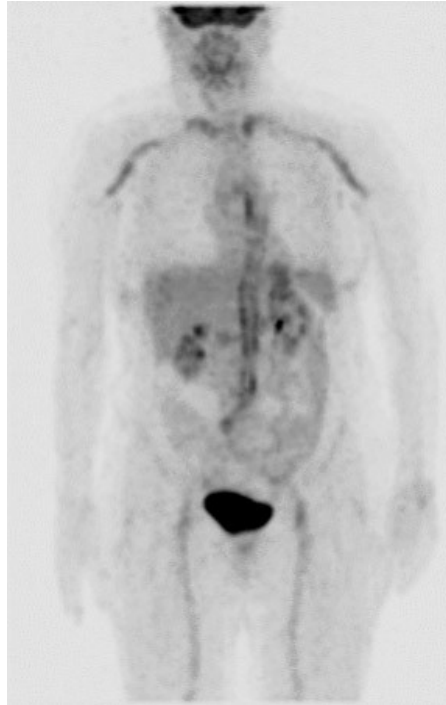


Abb. 1: Deutliche FGD-Aufnahme an den großen Gefäßen im PET bei einem RZA-Patienten  
(Die Darstellung des FDG-PET wurde freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. J. Sciuk, Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Augsburg, zur Verfügung gestellt)

Bei Patienten mit PMR-Symptomen lassen sich im PET oft erhöhte FDG-Anreicherungen an den großen Gelenken finden, die Ausdruck einer Enthesitis oder Synovialitis sein können (19,20). Die FDG-PET hat jedoch ihren Stellenwert vor allem in der Diagnosefindung bei Patienten mit systemisch-entzündlichen Symptomen, wie Fieber unklarer Ursache ohne Zeichen einer Gefäßbeteiligung (172), da in diesem Fall mit nur einer Untersuchung auch die Differenzialdiagnose eines Malignoms ausgeschlossen werden kann. In allen anderen Fällen, bei denen eine typische AT-Symptomatik oder eine Extremitätenischämie vorliegt, ist die Diagnose meist mittels Temporalisbiopsie oder FKDS zu stellen. Auf eine PET-Untersuchung kann dann, auch im Hinblick auf die enormen Kosten und die nicht unerhebliche Strahlenbelastung, die mit der einer CT-Thorax Untersuchung vergleichbar ist, verzichtet werden (40).

#### **1.7.7. ACR-Kriterien der RZA und Diagnosekriterien der PMR**

Das American College of Rheumatology (ACR) entwickelte 1990 folgende Kriterien für die Diagnose der Riesenzellarteriitis (88):

- Alter bei Erkrankungsbeginn mindestens 50 Jahre
- neu aufgetretene Kopfschmerzen
- Schmerzhaftigkeit der Temporalarterien bei Palpation oder verminderte Pulsation
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit über 50 mm pro Stunde
- positive Biopsie

Der Nachweis von mindestens drei dieser Kriterien spricht mit einer Sensitivität von 93,5% und einer Spezifität von 91,5% für das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis (88). Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass die Anwendung des Scores erst nach vorhergehendem Ausschluss anderer Erkrankungen und dem bereits vorliegenden Nachweis einer Vaskulitis erfolgen kann, um die RZA lediglich von anderen Vaskulitiden zu unterscheiden (139). Die ACR-Kriterien sind zur Diagnose der okkulten RZA oder der Großgefäß-RZA weniger geeignet und beziehen neuere Diagnoseverfahren, wie den Ultraschall und die FDG-PET, die heutzutage zunehmend die Biopsie ersetzen, nicht mit ein.

Für die Diagnose der Polymyalgia rheumatica werden meist als Hilfestellung die 1979 von Bird vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien herangezogen, wobei eine PMR nach Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen, wie entzündlich rheumatischen Erkrankungen oder Malignomen, bei Vorliegen von mindestens drei dieser sieben Kriterien angenommen wird (13):

- beidseitiger Schulterschmerz mit Steifigkeit
- plötzliches Auftreten der Beschwerden innerhalb von 2 Wochen
- erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit über 40 mm pro Stunde
- Alter über 65 Jahre
- Depression und/oder Gewichtsverlust
- beidseitige Oberarmschwäche
- Morgensteifigkeit über 1 Stunde

Auch diese Kriterien sind veraltet und beziehen neueste Erkenntnisse und diagnostische Verfahren nicht mit ein. Vor kurzem wurde eine Studie veröffentlicht, in der provisorische neue Klassifikationskriterien von der EULAR (European League Against Rheumatism) und der ACR entwickelt wurden (42). Darin werden die Kriterien Alter > 50 Jahre, bilateraler Schulterschmerz und erhöhte CRP/BSG-Werte vorausgesetzt und folgende Kriterien anhand eines Punktesystems zu einem Algorithmus-Score addiert:

- Morgensteifigkeit länger als 45 Minuten (2 Punkte)
- Hüftschmerzen bzw. eingeschränkte Beweglichkeit (1 Punkt)
- Fehlen von Rheumafaktoren und/oder ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine) (2 Punkte)
- Fehlen von peripheren Gelenkschmerzen (1 Punkt)

In einem Kollektiv von Patienten mit PMR-ähnlichen Symptomen fanden sich bei  $\geq 4$  Punkten eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 78% für die Diagnose einer PMR. Unter Einbeziehung von Befunden der Gelenksonographie (entzündliche Beteiligung des Schulter- und

Hüftgelenks jeweils einer Seite (1 Punkt) oder beider Schultern (1 Punkt)) betrug bei einem Score von  $\geq 5$  Punkten die Sensitivität 66% und die Spezifität 81% (42).

## 1.8. Therapie

Auch heute noch steht bei der RZA die Therapie mit Glukokortikosteroiden (GC) im Mittelpunkt, da sie oft bereits nach wenigen Tagen zur drastischen Besserung der meist schon wochenlang bestehenden Beschwerden und zu einer Normalisierung der humoralen Entzündungsparameter führt (172). Grundsätzlich sollten die GC schnellstmöglich spätestens nach Diagnosestellung, meistens sogar bereits bei dringendem Verdacht, verabreicht werden, um drohende Komplikationen wie Erblindung oder zerebrale Ausfälle zu verhindern (105). Entsprechend einer Metaanalyse empfiehlt die EULAR bei RZA-Patienten eine Anfangsdosis von 1 mg Prednisolonäquivalent pro kg Körpergewicht, jedoch nicht mehr als 60 mg pro Tag für eine Minstdauer von 4 Wochen (125). Beim Eintreten schwerer ischämischer Komplikationen, wie plötzlichem Sehverlust oder einem Schlaganfall, werden 0,5 bis 1 g Methylprednisolon über 3 Tage intravenös verabreicht (105). Ob die Anwendung einer GC-Stoßtherapie bei Diagnosestellung grundsätzlich einen Benefit gegenüber der oralen Therapie aufweist, ist noch Gegenstand der Diskussion (39,122). Für die PMR empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin eine Initialdosis von 25 mg/die Prednisolonäquivalent (163), jedoch geht die Tendenz international zu eher noch niedrigeren Anfangsdosen von beispielsweise 15 mg/die (41).

Bei Abwesenheit von klinischen Beschwerden und erhöhten Entzündungswerten sollte die Dosis kontinuierlich in kleinen Schritten reduziert werden bis zu einer Erhaltungsdosis von etwa 5 mg/die für mindestens ein Jahr, um ein Wiederaufflammen der Entzündung zu verhindern (137). Trotzdem erleiden über 40% der Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre ein Rezidiv (4,105). Die dadurch entstehenden meist jahrelangen Therapiezeiten erhöhen das Risiko, steroidbedingte Nebenwirkungen zu erleiden, enorm (11,98). So fand man bei 86% der Patienten einer 10-Jahres-Studie Nebenwirkungen durch eine dauerhafte GC-Therapie, wie osteoporosebedingte Frakturen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Katarakt und Infektionen (137).

Um die Rezidivraten und die benötigten GC-Mengen zu reduzieren, werden vor allem bei schwierigen Krankheitsverläufen mit unterschiedlichem Erfolg verschiedene Immunsuppressiva zusätzlich zu den Steroiden verabreicht. Methotrexat (MTX) wies in Studien bei einer Dosis von 10-15mg/Woche die am besten belegteste Wirksamkeit auf und wird deshalb von der EULAR empfohlen (125). So konnte bei zusätzlicher MTX-Gabe im Vergleich zur Placebogruppe das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, um 35% beim ersten und um 51% beim zweiten Rezidiv, sowie die benötigte Gesamtmenge an GC gesenkt werden (117). Dies gelang jedoch erst nach einer Anwendungsdauer von 24-36 Wochen. Azathioprin, Cyclophosphamid und Cyclosporin A kamen ebenfalls in kleinen Studien zur Anwendung, konnten aber keine eindeutigen positiven Effekte auf den Krankheitsverlauf und die Therapie aufweisen (43,131).

Von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Inhibitoren wie Infliximab oder Etanercept erhoffte man sich größere Erfolge, da sich TNF- $\alpha$  als wichtiges proinflammatorisches Zytokin in der Pathogenese der RZA erwiesen hat (184). In einer Studie von Hoffmann et al. musste die zusätzliche Gabe von Infliximab bei Patienten mit neudiagnostizierter RZA nach 22 Wochen gestoppt werden, da vermehrt Infektionen, Unverträglichkeitsreaktionen und sogar Antikörperbildung gegen Infliximab auftraten (84). Bei Patienten mit refraktärem Therapieverlauf zeigten die TNF- $\alpha$  Inhibitoren in Kombination mit GC jedoch einen positiven Effekt (33,84, 121,156). Neueste Therapieversuche mit dem Interleukin-6-Antagonisten Tocilizumab erscheinen erfolgversprechend, jedoch liegen dazu bisher nur Fallberichte vor (38,167). Mehrere multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien zur Prüfung der Wirksamkeit von Tocilizumab in der Therapie von RZA-Patienten werden derzeit durchgeführt (174).

Zusätzlich zur Therapie mit GC wird die Gabe von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (75 - 150 mg/die) empfohlen (125), da sie einen synergistischen Effekt auf die Suppression proinflammatorischer Zytokine zeigt (186) und das Auftreten von Visusverlust und zerebrovaskulären Ereignissen vermindert (126). Dabei sollte jedoch auch an eine Ulkus-Prophylaxe gedacht werden, um das Auftreten gastrointestinaler Blutungen zu vermeiden (125). Ganz besonders wichtig ist, vor allem in Anbetracht des höheren Alters der RZA-Patienten, eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D, Calcium und je nach Ergebnis der Knochendichtemessung, die zu Beginn und alle 12 Monate unter der GC-Therapie durchgeführt werden sollte, eine zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten (105).

## **1.9. Komplikationen und Prognose**

Wie bereits oben erwähnt, kann es im Rahmen der RZA zu Erblindung, Schlaganfall, Aortenaneurysma und anderen ischämischen Komplikationen kommen. Grundsätzlich besteht jedoch die größte Gefahr darin, die Diagnose primär zu übersehen und die Therapie verspätet zu beginnen (57). Der Krankheitsverlauf kann interindividuell sehr unterschiedlich verlaufen und ist meist von einer Abfolge von Remissionen und Rezidiven geprägt, wodurch sich die Therapie in der Regel über mehrere Jahre hinweg hinzieht (57). Dadurch ist der Patient zusätzlich durch die Nebenwirkungen der Therapie gefährdet, die nicht selten Todesursache vor allem der älteren Patienten sind (137). Letztendlich handelt es sich bei der RZA jedoch um eine selbstlimitierende Erkrankung, die eines Tages komplett ausheilt (91,98).

## **2. Ziele der vorliegenden Untersuchung**

Die Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) ist ein noch relativ neues diagnostisches Verfahren zur Diagnosestellung einer aktiven Riesenzellarteriitis (RZA), bei dem die entzündeten Wände großer Arterien durch erhöhte FDG-Aufnahme dargestellt werden. Ziel dieser Untersuchung ist die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft des FDG-PET-Ergebnisses, um gegebenenfalls eine zielgerechtere Diagnostik und Therapie durchführen zu können.

Im Rahmen dieser Fragestellung sollen mögliche Faktoren untersucht werden, die das Ergebnis der FDG-PET-Untersuchung beeinflussen könnten, wie eine vorangegangene Glukokortikoidtherapie oder das Ausmaß der systemischen Entzündungsaktivität.

Weiterhin soll abgeklärt werden, inwieweit die PET-Ergebnisse mit den Ergebnissen der Ultraschalldiagnostik und der Biopsie der Temporalarterien und den vorherrschenden klinischen Symptomen der Patienten korrelieren.

Hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft der FDG-PET auf den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten sollen

- Therapiedauer
- Anzahl der Rezidiv-Ereignisse
- aufgetretene Komplikationen im Beobachtungszeitraum
- und Anwendung steroidsparender Therapeutika

als Hinweise auf einen eventuell komplizierenden Krankheitsverlauf bewertet werden.

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

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Das primäre Patientenkollektiv setzte sich aus allen Patienten zusammen, die seit der Inbetriebnahme des Positronen-Emissions-Tomographen im Klinikum Augsburg im November 2002 bis zur Beendigung der Datensammlung im Dezember 2010 eine FDG-PET-Untersuchung erhielten und bei denen die Diagnose einer Riesenzellarteriitis von einer Fachärztin für Innere Medizin/Rheumatologie am Klinikum Augsburg entsprechend den ACR-Kriterien gestellt wurde.

Die Suche nach diesen Patienten erfolgte mit Hilfe der Aktenarchive der rheumatologischen und der neurophysiologischen Ambulanz. Die Akten der rheumatologischen Ambulanz wurden nach Patienten mit der Diagnose Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica durchgesehen und anschließend wurden diejenigen herausgefiltert, die im Rahmen dieser Erkrankungen eine PET-Untersuchung erhielten. Aus den Akten der Neurophysiologie wurden die Patienten herausgesucht, bei denen eine Ultraschalluntersuchung der kranialen und zervikalen Arterien mit der Fragestellung, ob eine RZA vorliege, durchgeführt wurde und die im Rahmen der weiteren Diagnostik eine PET-Untersuchung erhielten. Um in das endgültige Patientenkollektiv aufgenommen zu werden, mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- eine vollständige Dokumentation der Krankengeschichte der Patienten, sowohl bei Erst-diagnose als auch im weiteren Verlauf, mittels Arztbriefen, Untersuchungsbefunden und Patientenakten
- die eindeutige Festlegung der Diagnose, die retrospektiv unter Berücksichtigung aller vorhandenen Untersuchungsergebnisse, des Therapie- und des weiteren Krankheitsverlaufs durch eine erfahrene Fachärztin für Innere Medizin/Rheumatologie gestellt wurde
- eine FDG-PET-Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder bei einem Rezidiv der RZA.

Ausgeschlossen wurden die Patienten, die eine unsichere Diagnose hatten oder bei denen nicht alle für die Auswertung relevanten Daten vorlagen. Die verbleibenden Patienten wurden für die Auswertung entsprechend dem Ergebnis der FDG-PET-Untersuchung und der vorherrschenden klinischen Manifestation in vier Gruppen unterteilt (siehe Kap. 3.2.8).

#### **3.2. Erfassung und Auswertung der Daten und Befunde**

Folgende Daten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst:

- Demographische Daten der Patienten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose) und relevante Vorerkrankungen
- Klinische Symptomatik und Manifestationsform der RZA nach Expertenmeinung

- Befunde der körperlichen Untersuchung sowie Laborbefunde
- Befunde von Biopsie, Ultraschall, PET, CT und MRT
- Auswertung der FDG-PET-Befunde und ggf. Erfassung vorhergehender GC-Medikation
- Therapieverlauf mit Beginn, Dauer, Medikation, Rezidivereignissen, Komplikationen und ggf. Todeszeitpunkt und -ursache.

Im Folgenden wird auf die für die Auswertung relevanten Punkte im Detail eingegangen.

### **3.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung**

Anamnese und körperliche Untersuchung der Patienten wurden durch die behandelnden Ärzte der verschiedenen Abteilungen des Klinikums Augsburg durchgeführt und von ihnen in den abschließenden Arztbriefen dokumentiert. Folgende Beschwerden wurden bei der Auswertung berücksichtigt:

- bestehende Kopfsymptomatik mit Kopfschmerzen, Kämmer- oder Kauschmerzen
- Sehstörungen und Sehverlust
- druckdolente Temporalarterien
- Myalgien und Arthralgien
- Ischämiesymptomatik der Arme
- B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)

Außerdem wurden die Patienten zu Vorerkrankungen befragt, wobei insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren notiert wurden (KHK, pAVK, zerebrale Ischämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie).

### **3.2.2. Labordiagnostik**

Die Laboruntersuchungen erfolgten im Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Umwelthygiene (ILMU) des Klinikums Augsburg. Sowohl die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) als auch das C-reaktive Protein (CRP) wurden anhand standardisierter vollautomatisierter Methoden aus EDTA-Blut bzw. aus dem Serum ermittelt. Gemäß dem Leistungs- und Referenzwertverzeichnis des ILMU gelten für diese Entzündungsparameter folgende Referenzbereiche (109):

BSG: 0-20 mm in der 1. Stunde bei einem Alter über 50 Jahre

CRP: 0-0,5 mg/dl

Dabei wurden sowohl die Werte bei Erstdiagnose bzw. bei Aufnahme als auch die Werte in zeitlicher Nähe, unter Angabe der zeitlichen Differenz in Tagen, zur Durchführung der PET-Untersuchung in die Datei aufgenommen.

### 3.2.3. Ultraschall

Bei allen Patienten wurde in der neurophysiologischen Ambulanz des Klinikums Augsburg eine umfassende Ultraschalldiagnostik durch einen Untersucher mit langjähriger Erfahrung durchgeführt. Die Duplexsonographie erfolgte mittels eines Siemens Sonoline Elegra Ultraschallsystems (Siemens, Erlangen, Deutschland). Es wurde ein hochauflösender 13 MHz Linearschallkopf (VFX 13-5) mit variabler Schallemissionsfrequenz von 7,2 – 12,0 MHz verwendet. Untersucht wurden jeweils beidseits die A. temporalis, A. occipitalis, A. vertebralis, A. carotis communis, interna und externa, A. supratrochlearis und A. subclavia.

Bei der Dokumentation der Ergebnisse wurde zwischen positiven und negativen Befunden an der ATS unterschieden. Positive Befunde an anderen untersuchten Gefäßen wurden gesondert notiert. Als positiv wurde nur das Auffinden des RZA-typischen Befundes im Ultraschall, des Halo, also einer echoarmen konzentrischen Wandverdickung um das Gefäßlumen herum, gewertet. Das alleinige Vorfinden einer Stenose oder eines Verschlusses der Gefäße, die sich als intrastenotisch erhöhte Strömungsgeschwindigkeit bzw. als fehlender Fluss darstellen, ohne gleichzeitigen Halo wurden nicht als positiv gewertet, da diese auch bei anderen Erkrankungen vorkommen können und nicht RZA-typisch sind.

### 3.2.4. Biopsie

Die Biopsie der A. temporalis erfolgte in der chirurgischen Ambulanz des Klinikums Augsburg durch den diensthabenden Gefäßchirurgen. Eine Biopsie wurde nicht durchgeführt bei Einnahme gerinnungshemmender Medikamente wie Cumarinen, bei Kollateralfluss in der A. supratrochlearis oder hochgradigen Stenosen der ipsilateralen A. carotis interna im vorher durchgeführten Ultraschall, die auf einen Umgehungskreislauf über die A. temporalis hindeuten, bei chronischen Hautulzerationen über der Schläfenregion und bei fehlendem Einverständnis des Patienten. Die anschließende histologische Begutachtung des Biopsates erfolgte durch das Institut für Pathologie des Klinikums Augsburg, wobei bei jedem Biopsat in der Regel 6 Schnitte untersucht wurden.

Als positive Biopsie der ATS wurde ein Befund angesehen, der nach Meinung des untersuchenden Pathologen eindeutig einer Arteriitis temporalis entsprach. In diesem Fall fanden sich im Biopsat entzündliche Infiltrate der Media oder Adventitia, eine Fibrosierung der Intima, eine zersplitterte Lamina elastica interna oder ggf. die typischen Riesenzellen, die jedoch für die Diagnosestellung der RZA nicht obligatorisch sind. Eine „fragliche“ Biopsie lag vor, wenn der histologische Befund mit einer abgelaufenen RZA vereinbar war, eine andere Diagnose aber nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. In diesem Fall wurde die Biopsie als negativ bewertet, also ohne eindeutige Zeichen einer RZA. Bei Fehlbiopsien handelte es sich um durchgeführte Biopsien, bei denen die ATS nicht getroffen wurde bzw. im Gewebestück nicht aufzufinden war und somit trotz durchgeführter Operation keine Befundung möglich war.



### 3.2.5. Positronen-Emissions-Tomographie

Die FDG-PET wurde in der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Augsburg an einem Philips Allegro 3D-Scanner durchgeführt. Dazu müssen die Patienten vor der Durchführung der PET mindestens sechs Stunden nüchtern bleiben. Den Patienten wird das Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose je nach Patientengewicht, etwa 200MBq, intravenös injiziert. Anschließend müssen die Patienten etwa 60 Minuten lang ruhen. In dieser Zeit reichert sich die radioaktiv markierte Glukose in Geweben mit hohem Energie- bzw. Glukosebedarf an und kann nach der Aufnahme in die Zelle nicht mehr abgegeben werden. Die Datenakquisition wird von den proximalen Oberschenkeln bis zur Schädelbasis mit einem Gadolinium-orthosilicat-Scanner innerhalb etwa einer halben Stunde durchgeführt. Die mit einer CT gekoppelten PET-Untersuchungen erfolgten mittels eines Philips Gemini TF Systems mit integriertem 16-Zeilen-Multidetektor. Dabei wird eine Low-dose-CT-Untersuchung (30 mAs, 120 kV) zur Schwächungskorrektur und anatomischer Zuordnung der PET-Aufnahme verwendet.

Die PET-Befunde wurden für diese Untersuchung nochmals von einem Facharzt für Nuklearmedizin unter Berücksichtigung möglicher Differenzialdiagnosen und der von Pipitone et al. vorgeschlagenen Kriterien zur Unterscheidung zwischen entzündlich und artherosklerotisch bedingten Anreicherungen durchgesehen und bewertet (136). Bei den positiven PET-Befunden, also bei denen man eine pathologisch vermehrte, entzündlich bedingte Anreicherung an den Gefäßen fand, wurde die Intensität dieser Gefäßanreicherungen mittels Standardized Uptake Value (SUV) erhoben. Dies ist ein quantitativer Wert, der die Nuklidanreicherung unter Berücksichtigung von Nuklidzerfall, verabreichter Dosis und Patientengewicht misst. Der SUV-Wert wurde an folgenden Gefäßen gemessen: Aorta thoracalis und abdominalis, A. subclavia, A. axillaris, A. carotis, A. femoralis und A. iliaca. Zusätzlich wurde die FDG-Anreicherung visuell, also qualitativ erfasst, entsprechend dem Punktesystem, das Blockmans et al. 2006 in ihrer Arbeit verwendeten (19). Hierzu werden den genannten sieben Gefäßregionen je nach Aufnahmeintensität die Punkte 0 (keine Aufnahme), 1 (minimale Anreicherung), 2 (klar erhöhte Anreicherung) und 3 (ausgeprägte Aufnahme) vergeben. Bei Seitendifferenzen wird für die paarigen Gefäßregionen die Punktezahl derjenigen Seite mit der stärkeren Anreicherung vergeben. Durch Addition der Punktwerte dieser 7 Gefäßregionen entsteht der sogenannte Total Vascular Score (TVS), der von 0 (keinerlei FDG-Anreicherung) bis 21 (maximale FGD-Anreicherung in allen 7 Gefäßregionen) reicht und somit die PET-Ergebnisse der Patienten untereinander vergleichbar macht. PET-Befunde mit einem TVS von 0 entsprechen einem negativen PET-Befund. Die PMR-typischen FDG-Anreicherungen an den Enthesien der großen Gelenke, insbesondere den Schulter- und Hüftgelenken, wurden als Enthesitis (Enth) bezeichnet.

Zusätzlich zum Ergebnis der FDG-PET wurde auch der Zeitpunkt, an dem diese Untersuchung veranlasst worden ist, also im Rahmen der Diagnostik bei Erstdiagnose oder bei einem Rezidiv der RZA, vermerkt. Für die Bewertung des PET-Ergebnisses wurde überprüft, ob die Patienten vor der Durchführung der FDG-PET bereits GC erhalten haben und wenn ja, seit wie vielen Tagen und in welcher Dosierung die Therapie verabreicht wurde.

### **3.2.6. Therapieverlauf**

Die Therapieverläufe wurden mit Hilfe der vorhandenen Arztbriefe ermittelt. Die Therapiedauer wurde in Monaten gezählt vom Beginn der Therapie bei Erstdiagnose bis zum Therapieende oder bis zum Datum der letzten vorhandenen Information, falls die Therapie noch nicht beendet war. Therapiepausen wurden nicht hinzugezählt. Sowohl die Startmedikation als auch die Medikation beim Stand der letzten Information wurden erfasst. Falls Patienten zusätzliche steroidsparende Therapeutika erhielten, wurden Art des Medikaments, Dosis, Beginn und Ende der Anwendung registriert. Dabei wurde unterschieden, welche Therapeutika vor 2009 und welche danach verabreicht wurden, da ab 2009 neue Therapieempfehlungen der EULAR vorlagen (siehe Kap. 5.4.3) (125).

Das Auftreten von Rezidiven wurde bei der Betrachtung des Therapieverlaufs ebenfalls vermerkt. Rezidive definieren sich durch ein Wiederaufflammen der Beschwerden und meist auch durch einen Wiederanstieg der Entzündungsparameter, die auch zur Therapiekontrolle herangezogen werden. Grundsätzlich wurde zwischen Major und Minor Rezidiven unterschieden. Zu den Major Rezidiven zählten alle ischämischen Ereignisse, also zerebrale Ischämien, Sehverschlechterung oder Erblindung aufgrund der Vaskulitis sowie Herzinfarkt, aber auch die stationäre Aufnahme aufgrund der aufgetretenen Beschwerdesymptomatik. Als Minor Rezidive wurden unter anderem ein Wiederauftreten der bekannten Beschwerden, wie Cephalgien oder Myalgien und ein Anstieg der Entzündungsparameter gezählt, die eine Erhöhung der GC-Dosis zur Folge hatten. Zur Charakterisierung des Rezidivs wurden auch der Zeitpunkt und die Dosis unter der das Rezidiv aufgetreten war, sowie die daraufhin durchgeführten Maßnahmen dokumentiert.

### **3.2.7. Komplikationen und Tod**

Kam es im Rahmen der Erkrankung oder der Therapie zu Komplikationen, wie schwere Infektion, osteoporosebedingte Fraktur, steroidinduzierter Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt oder Schlaganfall, wurden diese in die Auswertungsdatei aufgenommen, ebenso der Tod der Patienten mit Todeszeitpunkt und -ursache.

### **3.2.8. Festlegung der Diagnosen**

Nach Durchsicht der Akten wurden die Diagnosen der Patienten durch eine erfahrene Rheumatologin überprüft, wobei auch Kombinationen der verschiedenen Manifestationsformen der RZA möglich waren. Anhand der Diagnose der Patienten und des PET-Ergebnisses wurden anschließend 4 Gruppen für die Auswertung gebildet:

- Patienten mit positivem PET-Befund (PET pos)
- Patienten mit negativem PET-Befund, jedoch mit der Diagnose einer AT (PET neg+AT)

- Patienten mit negativem PET-Befund und der Diagnose einer PMR (PET neg+PMR)
- Patienten mit FDG-Anreicherungen an den Enthesien und der Diagnose einer PMR (PET Enth)

### 3.3. Statistische Methoden

Für die Auswahl und Durchführung der statistischen Tests wurden die Statistiklehrbücher von Campell, Hartung und Sachs herangezogen (32,79,147).

Die Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den Häufigkeiten kategorischer Daten in den verschiedenen Gruppen, wie Anteil der Geschlechter, unterschiedliche Symptome und Manifestationsformen, Vorerkrankungen und Nebendiagnosen, Rezidive und Komplikationen, Todesfälle, Ergebnis der Untersuchungen, Einsatz der steroidsparenden Therapeutika und der Vergleich einzelner Merkmale bei Patienten mit und ohne GC-Stoßtherapie erfolgte mit dem „exakten Test von R.A. Fisher“. Ein signifikanter Unterschied wurde für p-Werte  $\leq 0,05$  angenommen bei zweiseitiger Berechnung.

Numerische Daten wie das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Höhe der Entzündungswerte, die Dauer der Therapie und die Höhe der GC-Dosis wurden mittels t-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Dabei wurde jeweils zuerst mittels des  $\chi^2$ -Anpassungstests oder bei weniger als 15 Werten mit dem Kolmogoroff-Smirnov-Anpassungstest zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,1$  getestet, ob die Werte normalverteilt waren. Lag hierbei eine Normalverteilung vor, wurde der Zweistichproben-t-Test (t-Test) für zwei unverbundene, unabhängige Stichproben zur Signifikanztestung verwendet. Bei ungleich verteilten Werten wurde der Wilcoxon-Rangsummentest (WRST) herangezogen. Es wurde dabei stets das zweiseitige Testproblem betrachtet und zum Niveau  $\alpha = 0,05$  getestet.

Zur Abschätzung eines linearen Zusammenhangs zwischen den Entzündungswerten und dem TVS, sowie der GC-Dosis und dem TVS, wurden die Datenreihen mittels des  $\chi^2$ -Anpassungstest zum Niveau  $\alpha = 0,1$  auf Normalverteilung hin überprüft. Waren die Werte normalverteilt, wurde der Pearsonsche Korrelationskoeffizient berechnet und mit Hilfe des t-Tests zum Niveau  $\alpha = 0,05$  überprüft, ob er sich signifikant von 0 unterscheidet. Lag keine Normalverteilung der Datenreihen vor, wurde auf den Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten zurückgegriffen und mittels eines verteilungsfreien Testverfahrens überprüft, ob zum Niveau  $\alpha = 0,05$  ein signifikanter Zusammenhang besteht.

Weiterhin wurden die Odds-Ratios für einen positiven PET-Befund bei Vorliegen gewisser Symptome bzw. demographischer Daten und die 95%-Konfidenzintervalle in einer bivariaten Analyse berechnet. Um den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Einflussgrößen zu erkennen, wurde mit den Variablen, die in der bivariaten Analyse ein Signifikanzniveau von maximal 0,15 hatten, eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des Softwaresystems IBM SPSS 22.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv und Einteilung in Gruppen

Insgesamt wurden 124 Patienten erfasst, die aufgrund einer Riesenzellarteriitis eine FDG-PET erhielten. Davon wurde bei 113 Patienten die Diagnose retrospektiv durch das Expertenurteil zweifelsfrei bestätigt. Bei 8 war die Diagnose auch bei Betrachtung des Krankheitsverlaufs nicht sicher, bei 3 Patienten wurde im Verlauf eine andere Diagnose angenommen. Unvollständige Informationen führten zum Ausschluss weiterer 5 Patienten. Somit gingen insgesamt 108 Patienten in das endgültige Patientenkollektiv ein.

Entsprechend dem Ergebnis der PET und der Manifestationsform der RZA wurde das Patientenkollektiv in folgende vier Gruppen aufgeteilt (Abb. 2):

- PET positiv: 53 Patienten (49%) zeigten FDG-Anreicherungen an ein oder mehreren Gefäßen im PET (PET pos).
- PET negativ: 29 Patienten (27%) hatten keinerlei Anreicherungen im PET.
  - 14 dieser 29 Patienten (13% von 108 Patienten) wiesen eine Arteriitis temporalis auf, die klinisch oder mit Hilfe anderer diagnostischer Methoden wie Biopsie oder Ultraschall nachgewiesen werden konnte (PET neg+AT).
  - Bei 15 Patienten (14%) lag ausschließlich eine Polymyalgia rheumatica vor (PET neg+PMR).
- PET Enthesitis: 26 Patienten (24%) zeigten im PET Enthesitiden, die PMR-typischen Anreicherungen an den Schulter- und Hüftgelenken (PET Enth).

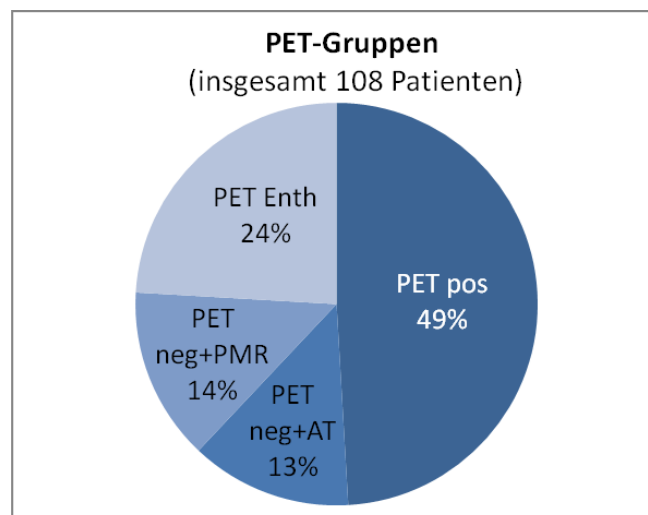


Abb. 2: Anteile der Gruppen am Patientenkollektiv

Veranlasst wurde das PET bei den Patienten aus verschiedenen Gründen. Insgesamt erhielten 93 der 108 (86,1%) Patienten die Untersuchung im Rahmen der Erstdiagnose der RZA und 15 (13,9%) wegen eines Rezidivs bei bereits bestehender Diagnose einer RZA.

Bei 44 Patienten der Gruppe PET pos wurde die RZA erstmalig diagnostiziert und bei 9 wurde die PET im Laufe der Erkrankung durchgeführt. Von diesen erhielten 5 Patienten die Untersuchung wegen eines Rezidivs während laufender Therapie, bei 4 Patienten kam es zu einem Rezidiv nach abgeschlossener Behandlung (3, 12, 24 und 24 Monate Therapiepause), wobei bei den 2 Patienten mit 2 Jahren Therapiepause vorher eine PMR bestand und mittels PET eine neu aufgetretene Arteriitis diagnostiziert wurde.

In der Gruppe PET neg+AT gab es 11 PET-Untersuchungen bei Erstdiagnose und 3 im Rahmen eines Rezidivs. In der Gruppe PET neg+PMR wurden 1 PET und in der Gruppe PET Enth 2 PET wegen eines Rezidivs zum Ausschluss einer okkulten RZA durchgeführt.

12 Patienten erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung weitere Verlaufs-PET. Bei 7 Patienten der Gruppe PET pos wurden ein oder mehrere Follow-up-PET durchgeführt. Bei allen, die eine PET wegen eines Rezidivs erhielten, waren trotz monatelang bestehender Therapie noch geringe Anreicherungen an den Gefäßen zu sehen. Desweiteren erhielten 2 Patienten der Gruppe PET neg+AT und 3 der Gruppe PET neg+PMR ein Verlaufs-PET, wovon jeweils 1 PET wegen eines Malignoms durchgeführt wurde.

#### 4.2. Demographische Daten

Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 70 Jahre (min. 49, max. 87). 71 der 108 Patienten waren Frauen. Somit lag das Verhältnis von Frauen zu Männern bei etwa 2:1. Die demographischen Daten der einzelnen Gruppen werden in der Abbildung 3 dargestellt. Darin ist zu erkennen, dass die Gruppe PET pos mit 67 Jahren einen früheren durchschnittlichen Erkrankungsbeginn aufweist als die anderen drei Gruppen. Auch der Anteil der Frauen liegt mit 75% in der Gruppe PET pos am höchsten, was einem Frauen-Männer-Verhältnis von 3:1 entspricht. Im Vergleich zur Gruppe PET neg+AT weisen die PET pos Patienten einen hochsignifikant früheren Erkrankungsbeginn ( $p=0,0025$ ) und höheren Frauenanteil auf ( $p=0,0267$ ).

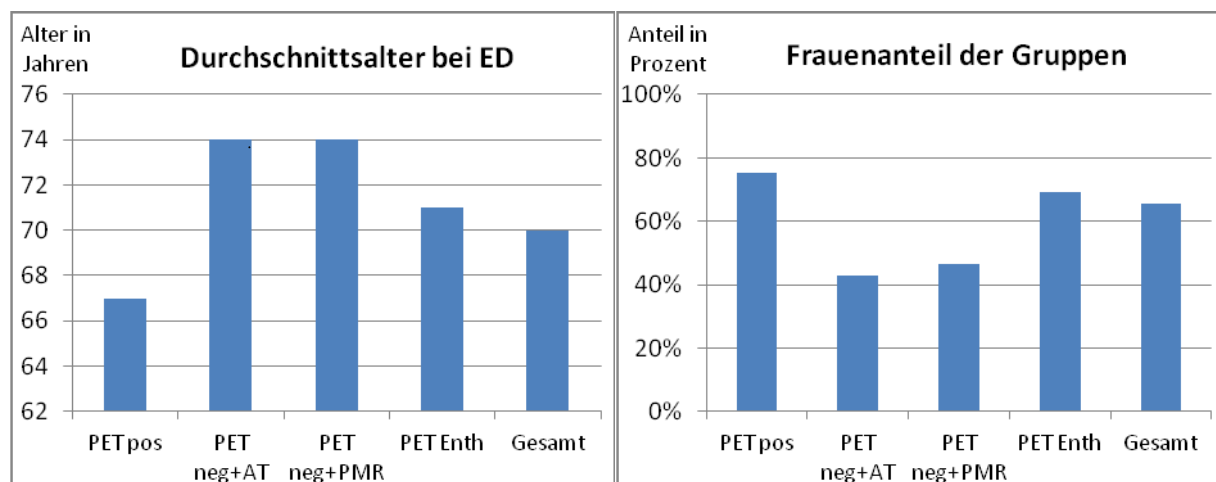


Abb. 3: Durchschnittsalter und Anteil der Frauen in den 4 Gruppen und insgesamt

### 4.3. PET-Befund - Einflussfaktoren und Vergleich mit anderen Untersuchungsergebnissen

#### 4.3.1. Symptome

43,5% aller Patienten klagten über Kopfschmerzen oder ähnliche AT-typische Symptome wie Kämmer- oder Kauschmerz. Dabei wiesen die Gruppen mit nachgewiesener entzündlicher Aktivität der RZA (PET pos und PET neg+AT) signifikant ( $p=0,009$ ) häufiger eine Kopfsymptomatik auf als die PMR-Gruppen PET neg+PMR und PET Enth. 15,7% gaben Schmerz bei Druck auf die ATS an. Hierbei hatten signifikant mehr Patienten der Gruppe PET neg+AT eine druckdolente ATS ( $p=0,005$ ) als Patienten der Gruppe PET pos. Insgesamt traten bei 20,4% der Patienten Sehstörungen auf, bei 3 Patienten kam es zur Erblindung. Über Sehstörungen wurde von den Gruppen PET pos und PET neg+AT signifikant ( $p=0,0125$ ) häufiger berichtet als von den PMR-Gruppen.

Da bei 30 der 53 PET-positiven Patienten die Diagnose einer AT gestellt worden war, sind die Symptome einer AT in dieser Gruppe häufig anzutreffen. Insgesamt zeigten 30 der 44 AT-Patienten (68,2%) (30 PET pos, 14 PET neg+AT) einen positiven PET-Befund. Somit hatten Patienten mit der Diagnose einer AT signifikant häufiger ein positives PET ( $p=0,0016$ ).

Ein ebenso häufiges Symptom stellten Myalgien, mit einem Vorkommen bei insgesamt 65,7% aller Patienten, dar. Dieses Symptom ist bei den Patienten mit PMR mit einer Häufigkeit von bis zu 100% wegweisend, aber auch die Patienten mit positivem PET oder zumindest der Diagnose einer AT klagten in etwa 46,3% der Fälle über Myalgien. Patienten mit zusätzlicher B-Symptomatik hatten signifikant ( $p=0,0233$ ) häufiger ein positives PET (19/40) im Vergleich zu den Patienten ohne B-Symptomatik (6/31).

Bei 4 Patienten mit positivem PET bestanden Symptome einer Armischämie, die durch den Nachweis einer Stenose der Arterien mittels bildgebender Verfahren bestätigt werden konnte. In den anderen Gruppen kam es nicht zu dieser Symptomatik.

61,1% aller Patienten wiesen eine B-Symptomatik auf, wobei die PET pos-Gruppe diese Beschwerden mit 75,5% am häufigsten zeigte. Am seltensten (34,6%) hatten die Patienten mit Enthesitiden im PET eine B-Symptomatik in ihrer Anamnese. Insgesamt trat eine B-Symptomatik bei den Patienten mit positivem PET oder einer AT signifikant häufiger auf als bei den Gruppen PET neg+PMR und PET Enth ( $p=0,0021$ ).

Tabelle 2 zeigt, mit welcher Häufigkeit die genannten RZA-Symptome bei den Patienten der vier PET-Gruppen auftreten, in Abbildung 4 sind die Ergebnisse grafisch dargestellt.

Tab. 2: Häufigkeit der unterschiedlichen RZA-Symptome in den jeweiligen Gruppen

PET-Befund RZA-Symptom	PET pos n=53	PET neg+AT n=14	PET neg+PMR n=15	PET Enth n=26	Gesamt n=108
<b>B-Symptomatik</b>	40 75,5%	9 64,3%	8 53,3%	9 34,6%	66 61,1%
<b>Kopfsymptomatik</b>	27 50,9%	9 64,3%	6 40,0%	5 19,2%	47 43,5%
<b>Sehstörungen</b>	15 28,3%	4 28,6%	1 6,7%	2 7,7%	22 20,4%
<b>Erblindung</b>	1 1,9%	2 14,3%	0 0%	0 0%	3 2,8%
<b>druckdolente ATS</b>	6 11,3%	10 71,4%	1 6,7%	0 0%	17 15,7%
<b>Myalgien</b>	25 47,2%	6 42,9%	14 93,3%	26 100%	71 65,7%
mit B-Symptomatik	19 35,8%	4 28,6%	8 53,3%	9 34,6%	40 37,0%
<b>Armischämien</b>	4 7,5%	0 0%	0 0%	0 0%	4 3,7%

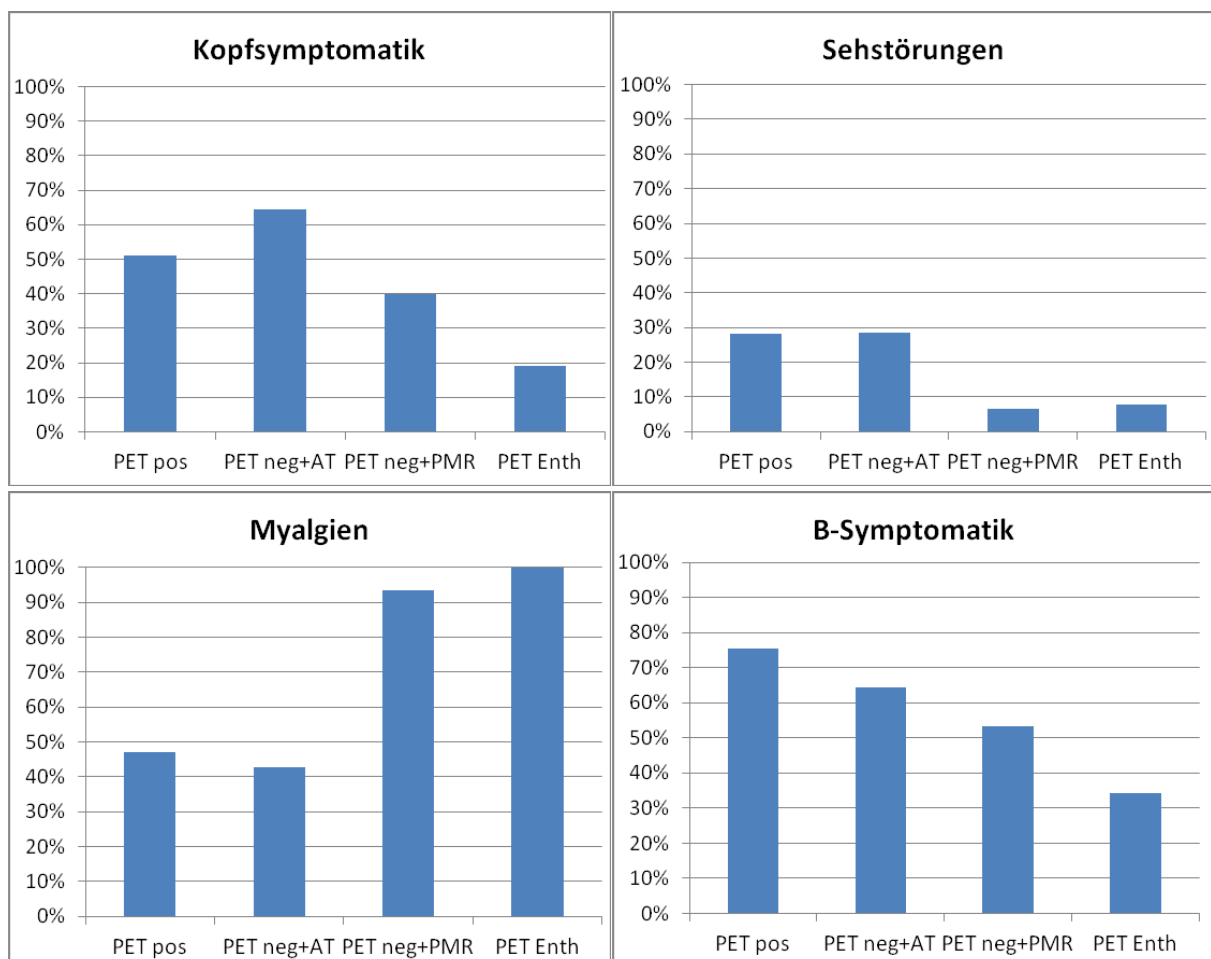


Abb. 4: Häufigkeit der wichtigsten RZA-Symptome bei den Patienten der vier PET-Gruppen

In Tabelle 3 ist tabellarisch und in Abbildung 5 grafisch dargestellt, mit welcher Häufigkeit die Befunde PET pos, PET neg bzw. PET Enth bei einem bestimmten RZA-typischen Symptom beobachtet werden, wobei die Gruppe der Patienten mit negativem PET-Befund zusätzlich in Patienten mit AT (PET neg+AT) und Patienten mit PMR-Symptomatik (PET neg+PMR) unterteilt

wurde. Signifikant häufig zeigte sich bei 60,6% der Patienten mit B-Symptomatik ein positiver PET-Befund ( $p=0,0032$ ). 57,4% ( $p=0,1741$ ) der Patienten mit einer Kopfsymptomatik und 68,2% ( $p=0,0568$ ) der Patienten mit Sehstörungen hatten ein positives PET. Bei Patienten mit Myalgien waren mit hoher Signifikanz ( $p<0,0001$ ) keine Gefäßentzündungen im PET zu beobachten.

Tab. 3: Häufigkeit eines bestimmten PET-Befundes bei einem RZA-typischen Symptom

<b>RZA-Symptom</b> <b>PET-Befund</b>	<b>B-Symptomatik</b> n=66		<b>Kopfsymptomatik</b> n=47		<b>Sehstörungen</b> n=22		<b>Myalgien</b> n=71	
<b>PET pos</b>	40	60,6%	27	57,4%	15	68,2%	25	35,2%
<b>PET neg</b>	17	25,8%	15	31,9%	5	22,7%	20	28,2%
PET neg+AT	9	13,6%	9	19,1%	4	18,2%	6	8,5%
PET neg+PMR	8	12,1%	6	12,8%	1	4,5%	14	19,7%
<b>PET Enth</b>	9	13,6%	5	10,6%	2	9,1%	26	36,6%

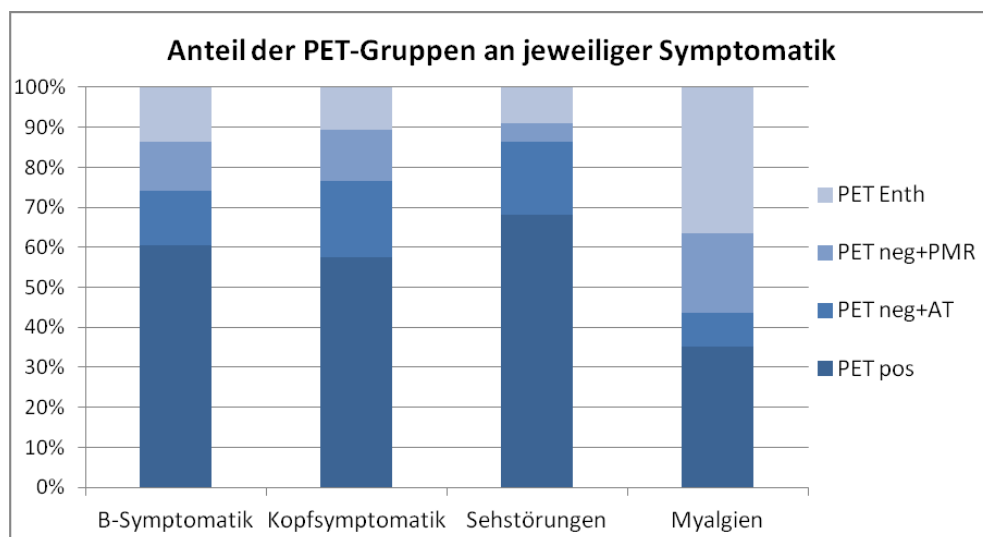


Abb. 5: Häufigkeiten der verschiedenen PET-Befunde bei 4 RZA-typischen Symptomen

In Tabelle 4 sind die Faktoren, die bei bivariater Analyse signifikant mit einem positiven PET-Befund assoziiert sind bzw. keinen Einfluss auf das PET-Ergebnis haben, und die entsprechenden Odds-Ratios mit dem 95 % Konfidenzintervall noch einmal zusammengestellt. Als signifikant erwiesen sich in absteigender Reihung das Vorliegen von B-Symptomatik, ein Alter <70 Jahre bei Erkrankungsbeginn und das weibliche Geschlecht.

Mit der binären logistischen Regression wurden als Prädiktoren für ein positives PET-Ergebnis ebenfalls die B-Symptomatik und ein Alter <70 Jahre bei Erkrankungsbeginn sowie zusätzlich Sehstörungen gefunden (Tabelle 5).



Tab. 4: Demographische Faktoren bzw. Symptome und ihr Einfluss auf den PET-Befund (bivariate Analyse)

		<b>PET pos</b> n = 53	<b>PET neg</b> n = 55	<b>p- Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% - Konfidenzintervall</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Alter &lt;70 Jah- re bei ED</b> n = 51	ja	31	20	0,034	2,47	1,1362 – 5,3516	ja
	nein	22	35				
<b>Weibl. Ge- schlecht</b> n = 71	ja	40	31	0,044	2,38	1,0471 – 5,4189	ja
	nein	13	24				
<b>B-Sympto- matik</b> n = 66	ja	40	26	0,003	3,43	1,5121 – 7,7894	ja
	nein	13	29				
<b>Sehstörungen</b> n = 22	ja	15	7	0,057	2,71	1,0028 – 7,3065	nein
	nein	38	48				
<b>Kopfsympto- matik</b> n = 47	ja	27	20	0,174	1,82	0,8420 – 3,9223	nein
	nein	26	35				
<b>Myalgie u. B- Symptomatik</b> n = 40	ja	19	21	0,844	0,91	0,4140 – 1,9771	nein
	nein	34	34				

Tab. 5: Prädiktoren für einen positiven PET-Befund (binäre logistische Regression)

<b>Variable</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Alter &lt; 70 Jahre bei ED</b> n = 51	0,022	2,734	1,155 – 6,473	Ja
<b>Weibl. Geschlecht</b> n = 71	0,148	1,927	0,792 – 4,685	Nein
<b>B-Symptomatik</b> n = 66	0,004	3,566	1,486 – 8,557	Ja
<b>Sehstörungen</b> n = 22	0,037	3,362	1,074 – 10,526	ja

#### 4.3.2. Klinische Hauptmanifestationen der RZA

Die Symptomatik, die bei Erstdiagnose dominiert, verteilt sich im Gesamtkollektiv wie folgt: 24,1% der Patienten hatten eine okkulte RZA mit vorherrschender B-Symptomatik, was der Anlass war, im Rahmen einer Malignomsuche eine PET-Untersuchung durchzuführen. Bei 23,1% dominierte die typische Symptomatik einer AT. 10,2% zeigten Symptome der Großgefäßvariante der RZA. Die größte Gruppe bildeten die Patienten mit polymyalgischen Beschwerden, die einen Anteil von 42,6% der Gesamtgruppe ausmachten.

Innerhalb der vier PET-Gruppen nahmen die Manifestationsformen unterschiedliche Anteile ein. Bei den PET pos zeigten 35,8% eine okkulte RZA, 32,1% waren Patienten, bei denen die typische Symptomatik einer AT dominierte, 9 Patienten zeigten dabei Sehstörungen, davon hatten 2 eine AION und bei einem Patienten kam es zur Erblindung. Bei 18,9% der PET pos bestanden Beschwerden einer Großgefäß-RZA: 6 Patienten hatten Hirnischämien und 4 beklagten Armischämien, die im Rahmen der Abklärung zu der Diagnose der RZA führten. Desweiteren zeigten 13,2% der Patienten zu Beginn ihrer Erkrankung eine typische PMR-Symptomatik.

Bei den PET neg+AT Patienten stellte mit 57,1% die Arteriitis-Form die größte Gruppe dar, 26,8% der Patienten zeigten eine okkulte Symptomatik, ein Patient (7,1%) hatte eine Hirnischämie und ein weiterer zu Beginn vor allem myalgische Beschwerden.

Dominierende Ausprägungsform in den Gruppen PET neg+PMR und PET Enth ist die PMR mit einem Anteil von 80 und 100%. Jedoch gibt es bei den PET neg+PMR Patienten auch 3 (=20%) mit anfänglicher B-Symptomatik als Hauptmanifestation. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und Abbildung 6 dargestellt.

Tab. 6: Häufigkeit der klinischen Hauptmanifestationen (Hauptm.) in den vier PET-Gruppen

<b>PET-Befund Hauptm.</b>	<b>PET pos n=53</b>	<b>PET neg+AT n=14</b>	<b>PET neg+PMR n=15</b>	<b>PET Enth n=26</b>	<b>Gesamt n=108</b>
<b>AT</b>	17 <b>32,1%</b>	8 <b>57,1%</b>	0	0	25 <b>23,1%</b>
<b>Okkulte Form</b>	19 <b>35,8%</b>	4 <b>28,6%</b>	3 <b>20,0%</b>	0	26 <b>24,1%</b>
<b>Großgefäß- vaskulitis</b>	6 cerebrale Isch. 4 Armischämien <b>18,9%</b>	1 cerebrale Isch. <b>7,1%</b>	0	0	11 <b>10,2%</b>
<b>PMR</b>	7 <b>13,2%</b>	1 <b>7,1%</b>	12 <b>80,0%</b>	26 <b>100%</b>	46 <b>42,6%</b>

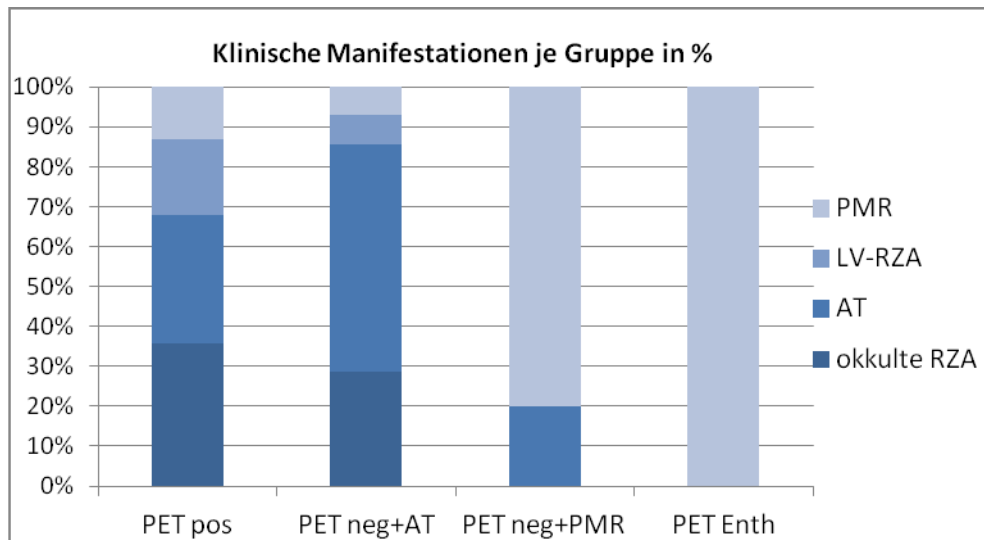


Abb. 6: Häufigkeit der klinischen Hauptmanifestationen in den vier PET-Gruppen

Betrachtet man die Anteile, die die jeweiligen PET-Gruppen an den klinischen Hauptmanifestationen einnehmen, so stellt sich heraus, dass 68% der Patienten mit anfänglicher AT-Symptomatik ein positives PET aufwiesen ( $p=0,0402$ ). Patienten mit okkultem Beginn der RZA hatten zu 73,1% ein positives PET ( $p=0,0066$ ), zu 15,4% ein negatives PET jedoch mit späterer Diagnosestellung einer AT und zu 11,5% ein negatives PET bei diagnostizierter PMR. 90,9% der Patienten mit der Großgefäßvariante der RZA zeigten Anreicherungen im PET ( $p=0,0037$ ), 9,1% (= 1 Patient) zeigten keine FDG-Aufnahme.

Bei Patienten, die eine initiale PMR-Symptomatik aufwiesen, fand man bei 15,2% Anreicherungen an den Gefäßen (PET pos) ( $p<0,0001$ ), bei 56,5% Anreicherungen an den großen Gelenken (PET Enth) und bei 28,3% keinerlei FDG-Aufnahme, wovon 2,2% die Diagnose einer AT gestellt bekommen hatten (Tabelle 7 und Abbildung 7).

Tab. 7: PET-Befunde der Patienten nach Einteilung in die klinischen Hauptmanifestationen

Manifestationsform \ PET-Befund	AT n=25		Okkulte Form n=26		LV-GCA n=11		PMR n=46	
<b>PET pos</b>	17	68,0%	19	73,1%	10	90,9%	7	15,2%
<b>PET neg</b>	8	32,0%	7	26,9%	1	9,1%	13	28,3%
PET neg+AT	8	32,0%	4	15,4%	1	9,1%	1	2,2%
PET neg+PMR	0	0%	3	11,5%	0	0%	12	26,1%
<b>PET Enth</b>	0	0%	0	0%	0	0%	26	56,5%

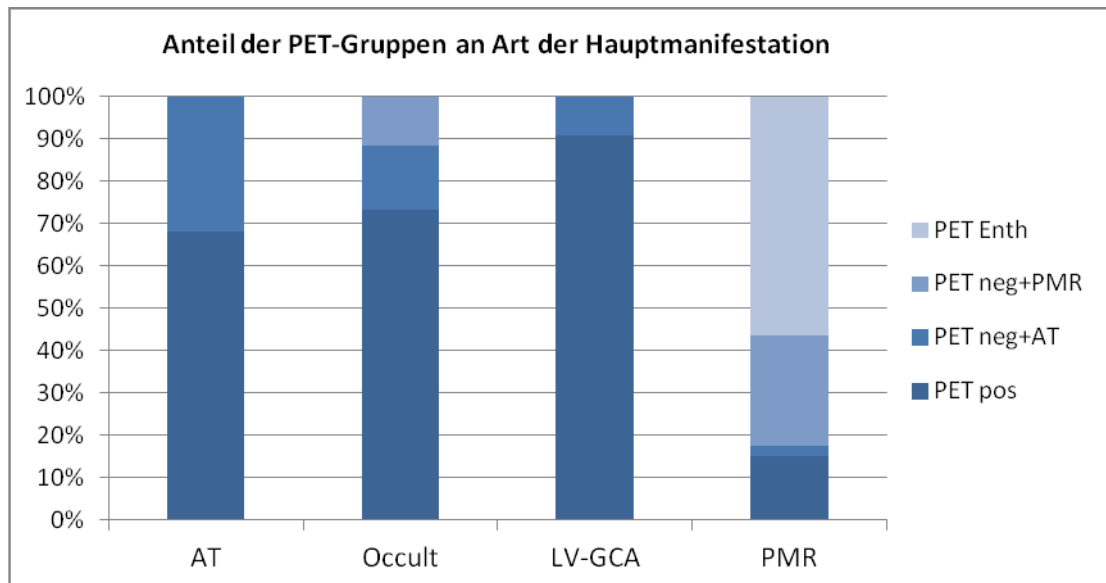


Abb.7: Häufigkeit der PET-Befunde nach Einteilung in die klinischen Hauptmanifestationen

#### 4.3.3. Nebendiagnosen

Die kardiovaskulären und zerebralen Erkrankungen, Stoffwechselanomalien, sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren, die bereits vor der Erstdiagnose der RZA bei den Patienten aufgetreten waren, zeigen in allen Patientengruppen hinsichtlich ihrer Häufigkeit keine signifikanten Unterschiede. Die Häufigkeiten der Nebendiagnosen des Gesamtkollektives und der einzelnen Gruppen sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tab. 8: Art und Anzahl der Nebendiagnosen in den jeweiligen PET-Gruppen

Nebendiagnosen*	PET pos n=53		PET neg+AT n=14		PET neg+PMR n=15		PET Enth n=26		Gesamt n=108	
art. Hypertonie	27	50,9%	10	71,4%	10	66,7%	14	53,9%	61	56,5%
Fettstoffwechselst.	11	20,8%	2	14,3%	6	40,0%	8	30,8%	27	25,0%
Diabetes mellitus	10	18,9%	5	35,7%	4	26,7%	3	11,5%	22	20,4%
KHK	1	1,9%	5	35,7%	4	26,7%	3	11,5%	13	12,0%
Herzinsuffizienz	2	3,8%	1	7,1%	1	7,1%	1	3,9%	5	4,6%
Hirnfarkt	3	5,7%	0	0%	2	13,3%	0	0%	5	4,6%
Beinvenenthromb.	4	7,6%	0	0%	0	0%	0	0%	4	3,7%
Gefäßverschluss	2	3,8%	0	0%	1	7,1%	0	0%	3	2,8%
Myokardinfarkt	0	0%	0	0%	2	13,3%	1	3,9%	3	2,8%
Aneurysmen	1	1,9%	0	0%	0	0%	1	3,9%	2	1,9%
TIA	1	1,9%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0,9%

\* Mehrfachnennungen sind möglich

#### 4.3.4. Ausprägung der systemischen Entzündungsaktivität

##### 4.3.4.1. Vergleich der Höhe der Entzündungswerte

In Tabelle 9 sind die BSG- und CRP-Werte der Patienten der vier PET-Gruppen bei Erstdiagnose (ED) und zum Zeitpunkt der Durchführung der PET unter Einbeziehung aller Messwerte, die in einem Abstand von 0-3 Tagen zum Datum der PET-Durchführung erhoben worden sind, zusammengestellt, wobei die Werte der Patienten, die vor der PET noch keine GC erhalten hatten, gesondert dargestellt sind.

Zusätzlich wurden die BSG- und CRP-Werte der Gruppen mit nachgewiesener Vaskulitis (PET pos, PET neg+AT) mit den Gruppen mit vorherrschender PMR-Symptomatik (PET neg+PMR, PET Enth) verglichen (Tab. 10).

Wie den Mittelwerten der CRP- und BSG-Werte in den Tabellen 9 und 10 zu entnehmen ist, sind die Entzündungswerte der Gruppen mit nachweislicher Vaskulitis tendenziell höher als die Werte der Gruppen mit der Diagnose einer PMR, jedoch sind die Unterschiede in keinem Fall statistisch signifikant. Auch zwischen den Entzündungswerten der Gruppen PET pos und PET neg+AT lassen sich keine eindeutigen Tendenzen erkennen bzw. keine signifikanten Unterschiede finden.

Tab. 9: Vergleich der Entzündungswerte der Patienten der vier PET-Gruppen

Entzündungswerte	BSG bei ED	CRP bei ED	BSG bei PET	CRP bei PET	BSG bei PET ohne GC	CRP bei PET ohne GC
	mm/1.h	mg/dl	mm/1.h	mg/dl	mm/1.h	mg/dl
<b>PET pos</b>						
n	51	53	39	39	23	23
MW	75,3	8,8	72,3	6,2	74,7	8,4
SD	31,53	5,88	31,22	4,31	32,99	4,01
<b>PET neg+AT</b>						
n	12	14	10	12	5	5
MW	83,9	11,7	70,6	10,3	65,8	11,2
SD	29,18	9,36	35,54	9,78	26,24	6,78
<b>PET neg+PMR</b>						
n	14	15	11	11	1	1
MW	74,4	10,3	49,2	4,6	103	11,0
SD	25,89	9,76	31,08	7,57		
<b>PET Enth</b>						
n	25	25	17	17	9	9
MW	69,4	6,8	70,9	5,5	78,9	6,1
SD	23,89	4,46	25,96	3,81	18,2	4,51

Tab. 10: Vergleich der Entzündungswerte der Patienten aus den Gruppen mit nachgewiesener Vaskulitis mit den Werten der Patienten aus den PMR-Gruppen

Entzündungswerte	BSG bei ED		CRP bei ED		BSG bei PET		CRP bei PET		BSG bei PET ohne GC		CRP bei PET ohne GC	
	mm/1.h	mg/dl	mm/1.h	mg/dl	mm/1.h	mg/dl	mm/1.h	mg/dl	mm/1.h	mg/dl	mm/1.h	mg/dl
<b>PET pos und PET neg+AT</b>												
n	63	67	49	51	28	28						
MW	77,0	9,4	72,0	7,2	73,1	8,9						
SD	30,81	6,72	31,77	6,18	31,64	4,58						
<b>PET neg+PMR und PET Enth</b>												
n	39	40	28	28	10	10						
MW	71,2	8,1	62,4	5,1	81,3	6,6						
SD	24,09	6,95	29,57	5,48	18,79	4,53						

In allen Gruppen gab es Patienten, deren Entzündungsparameter noch vor Beginn der GC-Therapie innerhalb des Referenzbereichs lagen (Tab. 11). Jeweils ein Patient der Gruppe PET pos (2%) und PET Enth (4%) hatten zum Zeitpunkt des PET normale Entzündungsparameter. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 11: Anzahl und Anteil der Patienten mit normalen Entzündungswerten in den 4 Gruppen

Anzahl Patienten der PET-Gruppen	BSG bei ED ≤20 mm/1.h	CRP bei ED ≤ 0,5 mg/dl	BSG bei PET ≤20 mm/1.h	CRP bei PET ≤ 0,5 mg/dl
<b>PET pos</b>	1/49 (2%)	2/51 (4%)	1/51 (2%)	0
<b>PET neg+AT</b>	0	0	0	0
<b>PET neg+PMR</b>	1/14 (7%)	0	0	0
<b>PET Enth</b>	0	0	1/26 (4%)	1/26 (4%)

#### 4.3.4.2. Vergleich der Entzündungswerte mit dem TVS

In Tabelle 12 sind die Pearsonschen bzw. Spearmanschen Rang-Korrelationskoeffizienten für die Korrelation der Entzündungsparameter mit dem TVS für verschiedene Patientenkollektive zusammengestellt. Der zeitliche Abstand zwischen der Messung der Entzündungsparameter und dem PET betrug im Mittel 2,4 Tage (Maximalwert 14 Tage). Für eine differenzierte Aussage wurden die Kollektive entsprechend dem Zeitpunkt der Laborwerterhebung und der vorausgegangenen GC-Einnahme zum Zeitpunkt der PET-Durchführung eingeteilt.

Tab. 12: Korrelationskoeffizienten der Korrelation zwischen Entzündungsparameter und TVS

Korrelation TVS mit	Kollektiv	n	Testverfahren: Pearson: $r_p$ / Spearman: $r_s$	Signifikanz
<b>BSG</b>	alle Pat (ohne Zeiteinschränkung)	48	$r_p = 0,1268$	nein
	bei PET (0-3 Tage)	38	$r_p = 0,2416$	nein
	ohne GC (ohne Zeiteinschr.)	29	$r_p = 0,0535$	nein
	bei PET (0-3 Tage) ohne GC	23	$r_p = 0,0622$	nein
<b>CRP</b>	alle Pat (ohne Zeiteinschränkung)	50	$r_s = 0,3978$	ja ( $p=0,01$ )
	bei PET (0-3 Tage)	38	$r_s = 0,5278$	ja ( $p=0,002$ )
	ohne GC (ohne Zeiteinschr.)	30	$r_p = 0,1178$	nein
	bei PET (0-3 Tage) ohne GC	23	$r_p = 0,2462$	nein

Wie Tabelle 12 zeigt, besteht nur zwischen den CRP-Werten, die in einem Abstand von 0-3 Tagen zum Datum der PET-Durchführung erhoben worden sind, und den dazugehörigen TVS-Werten ein deutlicher linearer Zusammenhang ( $r_s = 0,5278$ ). Zwischen den CRP-Werten ohne Zeiteinschränkung und den TVS ist die lineare Abhängigkeit zwar mäßig, aber auch noch signifikant. Bei allen anderen Konstellationen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Wie Abbildung 8 beispielhaft zeigt, besteht eine breite Streuung der Wertepaare.

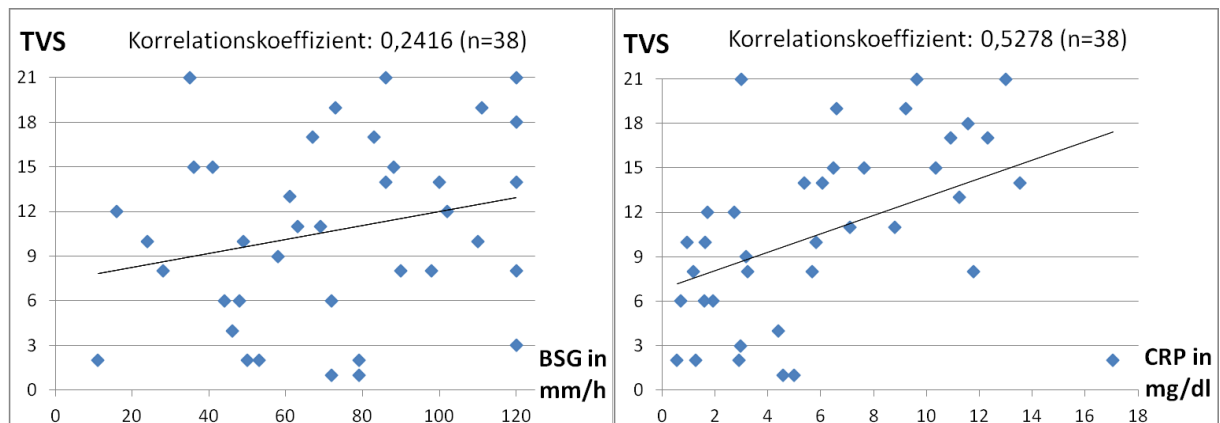


Abb. 8: Korrelation der Entzündungswerte zum TVS bei Werten, die in einem Abstand von 0-3 Tagen zum Datum der PET-Durchführung erhoben worden sind

#### 4.3.4.3. Vergleich der Entzündungswerte und des TVS mit der klinischen Symptomatik

In Tabelle 13 sind die BSG- und CRP-Werte zum Zeitpunkt der PET-Durchführung und die TVS-Werte in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik zusammengestellt. Während die Patienten mit B-Symptomatik signifikant höhere BSG- und CRP-Werte ( $p<0,04$  bzw.  $p<0,0001$ ) als Patienten ohne B-Symptomatik aufweisen, sind die mittleren TVS-Werte bei B-Symptomatik

zwar tendenziell aber nicht signifikant höher. Ebenfalls höher sind die mittleren Entzündungswerte bei Patienten mit AT als bei denen ohne AT, jedoch sind diese Unterschiede nicht signifikant. Die TVS-Werte sind dagegen in beiden Gruppen in etwa gleich. Patienten mit PMR zeigen geringere Entzündungswerte und einen etwas niedrigeren TVS als Patienten ohne PMR, wobei der Unterschied nur zwischen den CRP-Werten signifikant ist ( $p < 0,02$ ).

Tab. 13: Zusammenstellung der Entzündungs- und TVS-Werte bezüglich der klinischen Symptomatik der Patienten (signifikante Unterschiede sind mit \* gekennzeichnet)

		Klinische Symptomatik der Patienten					
		mit B-Symptomatik	ohne B-Symptomatik	mit AT	ohne AT	mit PMR	ohne PMR
<b>BSG bei PET</b> mm/1.h	n	63	39	42	52	63	39
	MW	*71,8	*58,8	73,2	60,4	65,6	68,8
	SD	31,87	29,62	32,26	29,74	29,96	34,21
<b>CRP bei PET</b> mg/dl	n	65	41	44	53	65	41
	MW	**8,3	**2,7	6,3	5,5	***5,3	***7,5
	SD	6,35	2,56	6,77	5,59	5,85	5,76
<b>TVS</b>	n	39	13	31	18	17	35
	MW	12,0	9,4	11,3	11,0	10,1	11,9
	SD	5,91	6,67	6,30	6,43	6,13	6,15

#### 4.3.5. Vergleich der Ergebnisse der Ultraschalldiagnostik und der Biopsie der Temporalarterien mit der PET-Untersuchung

##### 4.3.5.1. Korrelation der Ultraschalldiagnostik und der Histologie der ATS

Von den 53 Patienten der Gruppe PET pos erhielten 39 Patienten eine Biopsie, davon waren 20 (51,3%) positiv. Alle erhielten eine Ultraschalluntersuchung der Kopfgefäße, wovon 23 (43,3%) den typischen Halo an der ATS zeigten. Bei 15 der 30 AT-Patienten (50%) waren Ultraschall (US) und Biopsie positiv, bei 5 (16,7%) nur die Biopsie und bei 6 (20%) allein der US-Befund. Bei den übrigen 4 Patienten (13,3%) ergaben weder die Biopsie noch der US Hinweise auf eine AT. In diesen Fällen führten die eindeutige Anamnese und Beschwerdesymptomatik zur Diagnose der AT. Somit konnten 86,7% (26/30) der Diagnosen mit Hilfe der beiden Untersuchungsmethoden gestellt werden. In 7 Fällen differierten die Ergebnisse der beiden Untersuchungen: bei 5 Patienten mit positiver Biopsie blieb der US negativ und bei 2 Patienten mit positivem US fiel die Biopsie negativ aus. Der US-Befund verhalf in 4 Fällen zur Diagnose einer AT, obwohl die Biopsie fehlschlug ( $n=1$ ) oder nicht durchgeführt wurde ( $n=3$ ). Bei 9 negativen US-Befunden an der ATS zeigten sich Halos an den anderen Kopfgefäßen, wie den Carotiden, der A. vertebralis oder der A. occipitalis.



Bei 6 dieser Patienten kam es zu folgenden Komplikationen der RZA: 3 Hirnischämien, 2 Armischämien und 1 TIA. Ein Patient der Gruppe PET pos hatte eine positive Aortenbiopsie im Rahmen eines chirurgisch versorgten Aortenaneurysmas, die zur Diagnosestellung der RZA führte.

In der Gruppe PET neg+AT waren 9 von 13 (69,2%) durchgeführten Biopsien und 10 der 14 (71,4%) Sonographien positiv. Hier stimmten die Untersuchungen in 7 Fällen überein, in 2 Fällen war nur die Biopsie wegweisend und in 3 Fällen nur der US-Befund. 2 Patienten bekamen die Diagnose AT trotz negativer Befunde zugesprochen (1 Histologie negativ, 1 Fehlbiopsie). Einer hatte eine Amaurosis fugax sowie Cephalgien, der andere ebenso ausgeprägte Cephalgien und eine druckdolente ATS. Somit konnten bei 85,7% der AT-Patienten der Gruppe PET neg+AT die Diagnose mittels Sonographie und Histologie gestellt werden.

Das Verhältnis der positiven und negativen Untersuchungsbefunde von US und Biopsie bei den Patienten mit positivem PET zeigt keine wesentlichen Unterschiede zu denen der Patienten mit negativem PET und der Diagnose AT (Tab. 14).

Tab. 14: Ultraschall- und Biopsiebefunde im Bezug zum PET-Befund bei Patienten mit AT

<b>PET pos mit AT</b>	<b>Biopsie positiv</b>	<b>Biopsie negativ</b>	<b>Gesamt</b>	<b>PET neg+AT</b>	<b>Biopsie positiv</b>	<b>Biopsie negativ</b>	<b>Gesamt</b>
<b>pos. US</b>	15 50%	6 20%	21	<b>pos. US</b>	7 50%	3 21,4%	10
<b>neg. US</b>	5 16,7%	4 13,3%	9	<b>neg. US</b>	2 14,3%	2 14,3%	4
<b>Gesamt</b>	20	10	30	<b>Gesamt</b>	9	5	14

Die beiden Gruppen PET neg+PMR und PET Enth beinhalten keine Patienten mit sicherer AT-Diagnose. Auch hier erhielten alle Patienten eine Sonographie der Kopfgefäße. Bei 6 der 14 Patienten der Gruppe PET neg+PMR bzw. 8 der 26 Patienten der Gruppe PET Enth wurde eine Biopsie der ATS durchgeführt. In keiner der beiden Gruppen gab es positive Biopsien oder US-Befunde, was letztendlich zu einer Einteilung in eine andere Gruppe geführt hätte.

#### 4.3.5.2. Korrelation der Sonographie und der Histologie mit der PET-Untersuchung

Innerhalb der Gruppe PET pos fanden sich 16 Patienten (30,2%), die weder in der Histologie noch in der Sonographie der ATS einen positiven Befund hatten und deren RZA-Diagnose somit ausschließlich mittels PET gestellt wurde. Von diesen Patienten zeigten 4 im US an anderen Kopfgefäßen Zeichen einer Arteriitis. Bei einem Patienten misslang die Biopsie. Zehn Patienten mit negativem Sonographie-Befund hatten keine Biopsie erhalten. Von diesen wiesen wiederum 3 arteriitische Zeichen in anderen Kopfgefäßen auf. Somit konnte bei 26 Patienten (49,1%) mit Hilfe des Ultraschalls der ATS und/oder deren Biopsie eine im PET darstellbare RZA nicht nachgewiesen werden. Berücksichtigt man auch die US-Ergebnisse der anderen

Kopfgefäße, so sind es immer noch 35,8% (19/53), bei denen sich nur im PET Hinweise auf eine RZA fanden.

Betrachtet man die Untersuchungsergebnisse der Patienten aus den Gruppen PET pos und PET neg+AT, die alle Untersuchungsverfahren erhalten haben, so erhält man die in Abbildung 9 ersichtlichen Ergebnisse. Insgesamt haben 52 Patienten alle Untersuchungen erhalten. Davon waren bei 14 der 52 Patienten (26,9%) alle Untersuchungen positiv und bei zweien (3,8%) alle negativ, jedoch mit eindeutiger Symptomatik. Allein beweisend für die RZA war in 16 Fällen die PET-Untersuchung und in jeweils 2 Fällen der histologische Befund und die Sonographie der ATS. Bei 5 Patienten waren PET und Histologie positiv, bei 4 Patienten PET und Sonographie und bei 7 Patienten Sonographie und Histologie.

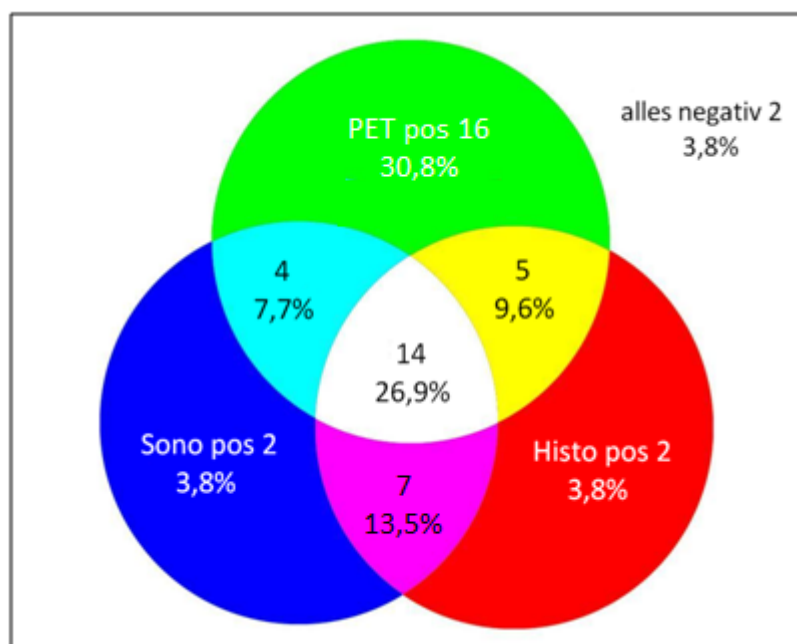


Abb. 9: Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse der Gruppen PET pos und neg+AT

#### 4.3.6. Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf das PET-Ergebnis

Insgesamt erhielten 52 von 108 Patienten vor dem PET bereits GC in unterschiedlicher Dauer und Dosis. Bei drei Patienten war nicht zu klären, ob und wieviel GC vor der Untersuchung verabreicht wurde. Bei den übrigen 53 Patienten wurde die Therapie erst nach der Durchführung der PET begonnen. In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der PET-Untersuchung in Abhängigkeit von der GC-Therapie zusammengestellt.

Tab. 15: Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf das PET-Ergebnis

Therapie vor PET	PET pos	PET neg+AT	PET neg+PMR	PET Enth	Gesamt
keine GC-Therapie	31	5	2	15	53
mit GC-Therapie	20	9	13	10	52
unbekannt	2	0	0	1	3
<b>Anteil Patienten ohne GC vor PET je Gruppe</b>	58,5%	35,7%	13,3%	57,7%	49,1%

31 von 53 Patienten (58,5%) mit positivem PET erhielten keine GC vor der Durchführung des PET. Bei zwei Patienten konnte nicht genau eruiert werden, wieviel GC vor der Untersuchung verabreicht wurde. In der Gruppe PET neg+AT bekamen 5 von 14 Patienten (35,7%) keine Therapie, in der Gruppe PET neg+PMR waren es 2 von 15 (13,3%) und in der Gruppe PET Enth 15 von 26 (57,7%) Patienten. In dieser Gruppe war auch ein Patient mit unbekannter Vortherapie.

Um den Effekt der GC-Therapie auf das PET-Ergebnis differenzierter beurteilen zu können, wurden die Gruppen mit gleicher Klinik, also PET pos mit PET neg+AT (Gruppen mit nachgewiesener Gefäßentzündung) und PET Enth mit PET neg+PMR (PMR-Gruppen) miteinander verglichen (Tab. 16). Der Anteil der PET pos Patienten an der Gesamtzahl der Patienten der Gruppen PET pos und PET neg+AT, die keine GC-Therapie erhielten, beträgt 86,1% und sinkt auf 69,0% bei bereits begonnener Therapie. Diese Differenzen sind jedoch nicht signifikant ( $p=0,1314$ ). Innerhalb des PMR-Gruppen-Vergleichs konnten signifikante Unterschiede ( $p=0,0072$ ) gefunden werden. Hier nimmt der Anteil an PET Enth von 88,2% ohne Vortherapie auf 43,5% mit GC-Therapie ab, gemessen an der Gesamtzahl der Patienten mit bzw. ohne Therapie der Gruppen PET Enth und PET neg+PMR.

Tab. 16: Effekt der GC-Therapie auf das Ergebnis der PET-Untersuchung

Gruppe mit Gefäßentz.	ohne GC-Therapie	mit GC-Therapie	PMR-Gruppe	ohne GC-Therapie	mit GC-Therapie
PET pos	31	20	PET Enth	15	10
PET neg+AT	5	9	PET neg+PMR	2	13
PET pos/ Gesamtzahl	31/36 = 86,1%	20/29 = 69,0%	PET Enth/ Gesamtzahl	15/17 = 88,2%	10/23 = 43,5%
p-Wert	0,1314		p-Wert	0,0072	

#### 4.3.6.1. Kumulativdosis

Zur Evaluation des Effekts der GC-Therapie auf das PET-Ergebnis wurden die Gesamtdosen, die die Patienten vor der Untersuchung erhielten, über die Dauer der Einnahme aufsummiert (Kumulativdosis). Wie Tabelle 17 zeigt, bekamen unter Berücksichtigung aller Patienten, die GC vor dem PET erhalten hatten, die Patienten der PET neg+AT Gruppe die höchsten Dosen.

Tab. 17: Einfluss der GC-Kumulativdosis auf das PET-Ergebnis (Signifikanz mit \* markiert)

		GC-Kumulativdosis in mg		
PET-Gruppe		gesamt	ohne GC-Stoßtherapie	ohne Vormedikation
<b>PET pos</b>	n	20	17	16
	MW	750	*389	858
	SD	1039	205	1141
<b>PET neg+AT</b>	n	9	5	6
	MW	1700	*165	2292
	SD	2146	88	2432
<b>PET neg+PMR</b>	n	13	12	7
	MW	587	**336	***399
	SD	934	234	248
<b>PET Enth</b>	n	10	10	5
	MW	168	**168	***130
	SD	93	93	95

Hochdosierte GC, das heißt über ein oder mehrere Tage vor der PET-Untersuchung intravenös verabreichte Dosen von 100-1000 mg, wurden 3 der 53 (5,7%) Patienten aus der Gruppe PET pos, 4 der 14 (28,6%) Patienten der Gruppe PET neg+AT und einem (6,7%) Patienten der Gruppe PET neg+PMR verabreicht. Somit erhielt die Gruppe PET neg+AT signifikant häufiger eine GC-Stoßtherapie als die Gruppe PET pos ( $p=0,0303$ ).

Werden die Patienten, die eine GC-Stoßtherapie zu Beginn erhielten, ausgeschlossen, so weist die Gruppe PET pos die höchsten GC-Mengen auf. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p<0,003$ ). Werden die Patienten, die schon seit über drei Wochen GC bzw. bereits eine feste Vormedikation seit Monaten oder Jahren bekamen (4 der Gruppe PET pos, 3 der Gruppe PET neg+AT), aus den Gruppen herausgenommen, dann kehren sich die Verhältnisse wieder um und die Gruppe PET neg+AT weist erneut höhere Kumulativdosen auf als die Gruppe PET pos.

Vergleicht man die PMR-Gruppen PET Enth und PET neg+PMR hinsichtlich der Kumulativdosen, so zeigt sich, dass sowohl bei der Betrachtung aller Patienten als auch unter selektiver Betrachtung nur der Patienten ohne GC-Stoßtherapie (1 PET neg+PMR, 0 PET Enth) und ohne Patienten unter Vormedikation (6 PET neg+PMR, 5 PET Enth) die Kumulativdosen der Gruppe PET neg+PMR im Mittel höher sind als die der Gruppe PET Enth. Dabei sind die Unterschiede

zwischen PET neg+PMR und PET Enth sowohl bei Berücksichtigung aller Patienten als auch unter Ausschluss derer mit Vormedikation signifikant ( $p=0,04$ , bzw.  $p=0,032$ ).

Der Grund für die GC-Stoßtherapie waren bei allen Patienten eine ausgeprägte Kopfsymptomatik sowie Sehstörungen. Bei dem Patienten mit PMR konnte eine AT in den Untersuchungen jedoch nicht nachgewiesen werden. Bei 1 Patienten mit positivem PET und bei 2 Patienten der Gruppe PET neg+AT kam es zu einer AION und nachfolgendem Visusverlust.

#### 4.3.6.2. Dauer der Therapie vor PET-Durchführung

Um den Einfluss der Dauer der GC-Therapie auf das PET-Ergebnis bewerten zu können, wurde der Anteil positiver PET-Befunde an der Gesamtzahl durchgeführter PET-Untersuchungen der Gruppen PET pos und PET neg+AT berechnet. Die Gruppen wurden wegen der gleichen klinischen Symptomatik der Patienten zusammengefasst. Bei den Berechnungen der Wahrscheinlichkeit für ein positives PET in Abhängigkeit von der Zahl der Therapietage zeigt sich eine Abnahme der Wahrscheinlichkeit ab etwa 7 Tagen, wie in Tabelle 18 und Abbildung 10 zu sehen ist. Dabei ist die Anzahl der positiven bzw. negativen PET mit der zunehmenden Anzahl der Therapietage aufsummiert worden. Sprünge in der Abfolge der Therapietage erklären sich hierbei durch fehlende Änderung der PET-Zahlen.

Tab. 18: Einfluss der zunehmenden Anzahl der GC-Therapie-Tage auf das PET-Ergebnis

Therapiedauer in Tagen	Anzahl PET pos	Anzahl PET neg+AT	Gesamtzahl	Anteil PET pos an Gesamtzahl
0	31	5	36	31/36 = 86,1%
1	2	1	3	2/3 = 66,7%
2	4	2	6	4/6 = 66,7%
4	6	2	8	6/8 = 75,0%
5	7	2	9	7/9 = 77,8%
6	8	2	10	8/10 = 80,0%
7	13	3	16	13/16 = 81,3%
10	13	4	17	13/17 = 76,5%
13	13	5	18	13/18 = 72,2 %
14	15	6	21	15/21 = 71,4 %
21	16	6	22	16/22 = 72,7 %
>21/Vorm.	20	9	29	20/29 = 69,0 %

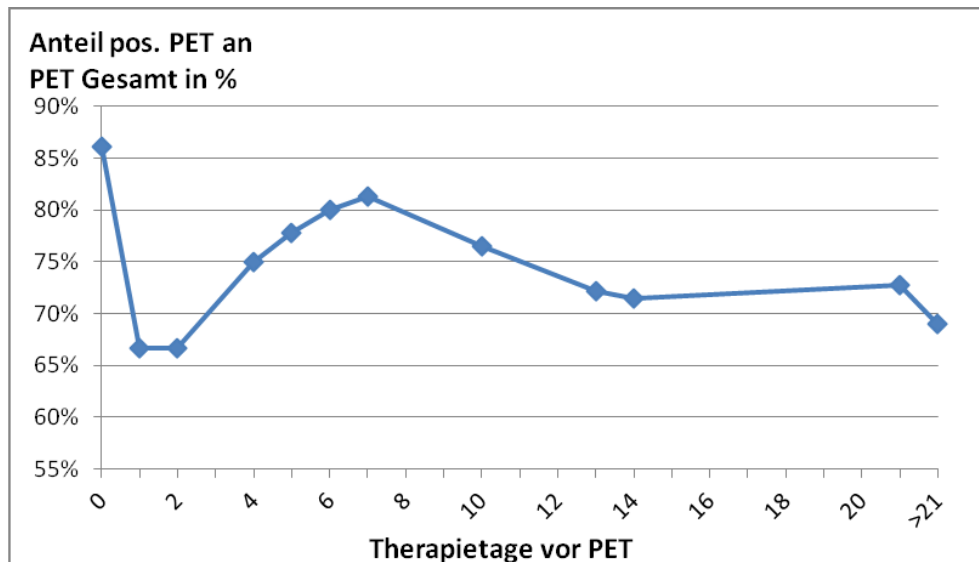


Abb. 10: Verlauf der Wahrscheinlichkeit für ein positives PET nach Anzahl der Therapietage

Wie Tabelle 19 zeigt, ist die Wahrscheinlichkeit für ein positives PET bis zu einer Therapielänge von 7 Tagen noch zu 81% gegeben und sinkt auf 50% bei einer Therapielänge von 8 bis 21 Tagen. Besteht die Therapie schon seit über 3 Wochen oder hat zuvor bereits eine feste Vormedikation bestanden, beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein positives PET 57%. Fasst man die Gruppen „ohne GC-Vorthherapie“ und „1-7 Tage“ zusammen und vergleicht sie mit den ebenfalls zusammengefassten Gruppen „8-21 Tage“ und „>21 Tage + Vormedikation“, so ist der Anteil an positiven PET-Ergebnissen in der erstgenannten Gruppe signifikant höher ( $p=0,0254$ ).

Tab. 19: Einfluss der Dauer der Glukokortikoidtherapie auf das PET-Ergebnis der Patienten mit nachgewiesener Gefäßentzündung (Vorm. = Vormedikation)

Therapie vor PET	PET pos	PET neg+AT	gesamt	PET pos/Gesamtzahl durchgeführter PET im angegebenen Zeitraum
GC 1-7 Tage	13	3	16	81,3%
GC 8-21 Tage	3	3	6	50,0%
GC >21 Tage+Vorm.	4	3	7	57,1%
alle ohne GC	31	5	36	86,1%
alle mit GC	20	9	29	69,0%

Die PMR-Gruppen PET Enth und PET neg+PMR zeigen gleiche Tendenzen (Tab. 20). Mit Zunahme der Therapielänge ist die Wahrscheinlichkeit, die PMR-typischen Enthesitiden im PET zu sehen, geringer. Bei 1- bis 7-tägiger Therapie beträgt sie 62,5% und bei über 21-tägiger Therapie oder Vormedikation nur noch 41,7%. Fasst man wiederum die Gruppen „ohne GC-Vorthherapie“ und „1-7 Tage“ zusammen und vergleicht sie mit den ebenfalls zusammenge-

fassten Gruppen „8-21 Tage“ und „>21 Tage + Vormedikation“, so ist auch hier der Anteil an im PET sichtbaren Enthesitiden in der erstgenannten Gruppe signifikant höher ( $p=0,0062$ ).

Tab. 20: Einfluss der Glukokortikoidtherapie-Dauer auf das PET-Ergebnis bei PMR-Patienten (Vorm. = Vormedikation)

Therapie vor PET	PET Enth	PET neg+PMR	gesamt	PET Enth/Gesamtzahl durchgeführter PET im angegebenen Zeitraum
GC 1-7 Tage	5	3	8	62,5%
GC 8-21 Tage	0	3	3	-
GC >21 Tage+Vorm.	5	7	12	41,7%
alle ohne GC	15	2	17	88,2%
alle mit GC	10	13	23	43,5%

#### 4.3.6.3. Abhängigkeit des TVS von vorhergehender GC-Therapie

Bei den positiven PET erkennt man eine hochsignifikante Abnahme der durchschnittlichen TVS-Werte durch vorangegangene GC-Therapie (Abb. 11). So beträgt der TVS bei Patienten ohne GC-Therapie vor der PET-Durchführung 13,5 (Säule 1), bei den Patienten, die vor der PET-Untersuchung GC erhalten hatten, dagegen nur 6,45 ( $p<0,000005$ ) (Säule 2). Schließt man die vier Patienten, die ihr PET im Rahmen eines Rezidivs der bereits bestehenden RZA nach monatelang bestehender GC-Therapie (Vormedikation) erhielten aus, so fällt der TVS auf 6,3 ( $p<0,000002$ ) (Säule 3). Beim Ausschluss der drei Patienten, die vor dem PET mit einer intra-venösen GC-Stoßtherapie therapiert wurden, beträgt der TVS 6,6 ( $p<0,00001$ ) (keine Abb.).

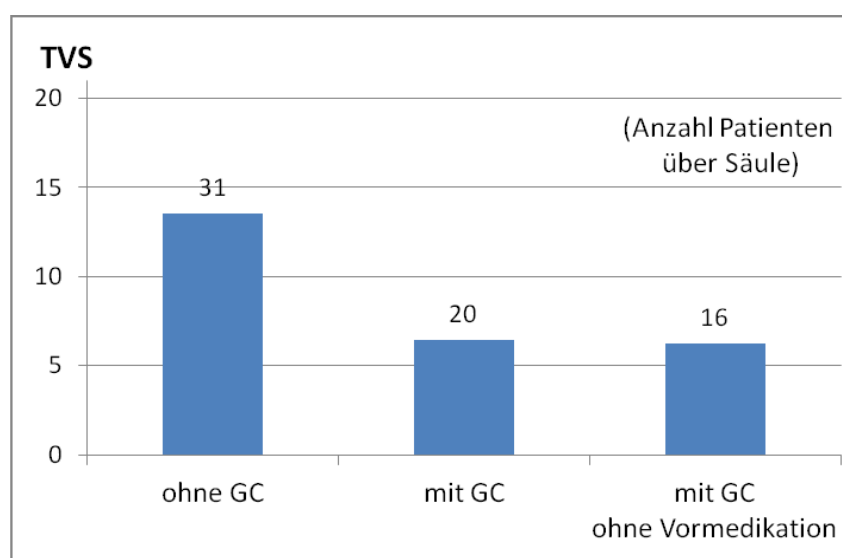


Abb. 11: Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf die TVS-Werte (Mittelwerte)

Betrachtet man das Verhalten der TVS-Werte in Abhängigkeit von der Dauer der der PET-Untersuchung vorangehenden GC-Therapie, so lässt sich ebenfalls eine signifikante ( $p < 0,002$ ) Abnahme der TVS mit zunehmender Anzahl der Therapietage feststellen ( $r_s = -0,578$ ). Dabei wurden Patienten mit unbekannter Therapielänge und länger bestehender Vormedikation ausgeschlossen (Abb. 12).

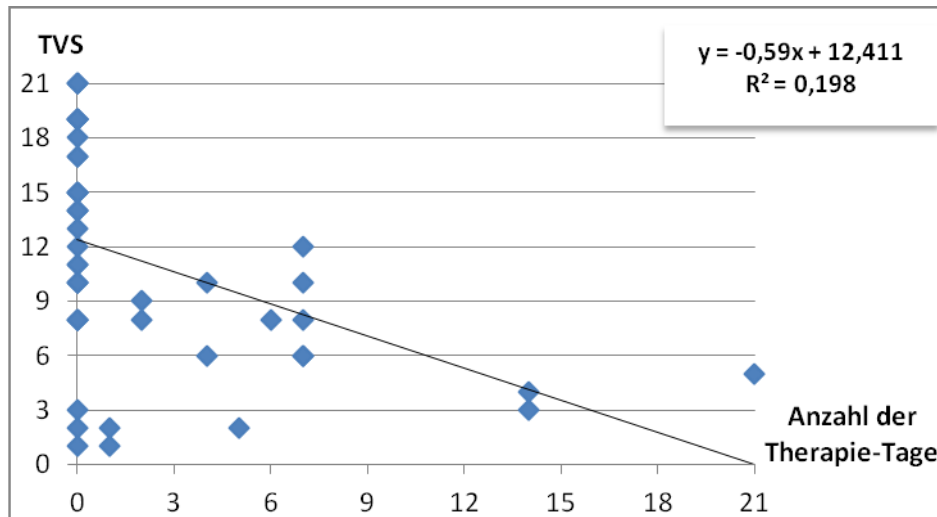


Abb. 12: Verlauf des TVS entsprechend der GC-Therapiedauer in Tagen vor PET (n=47)

Die Gegenüberstellung von Kumulativdosen und zugehörigem TVS unter Ausschluss der Patienten mit GC-Stoßtherapie zeigt keine signifikante lineare Abhängigkeit (Abb. 13). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,262. Somit liegt nur eine schwache Abhängigkeit vor.

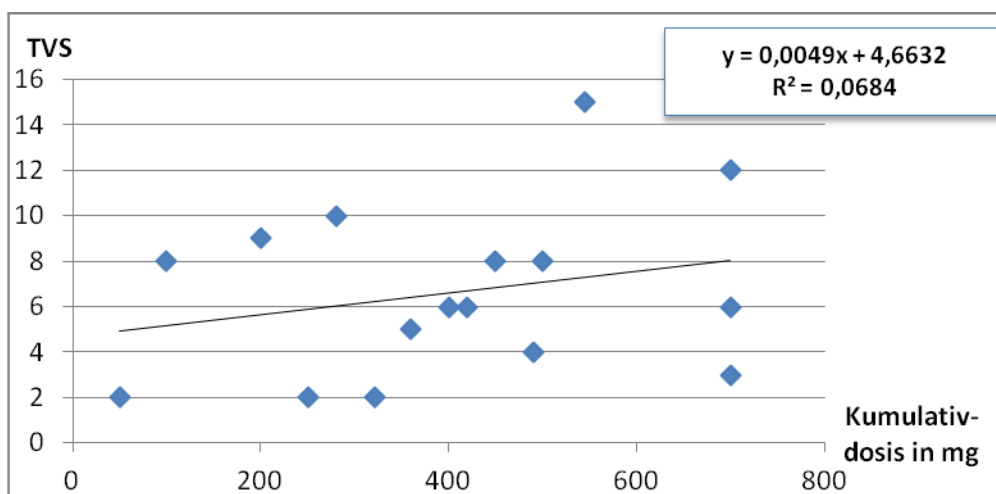


Abb.13: Abhängigkeit der TVS-Werte von der GC-Kumulativ-Dosis (n=16)



#### 4.4. Prognostische Aussagekraft der FDG-PET auf den weiteren Krankheitsverlauf

##### 4.4.1. Therapiedauer

Bei 12 der 108 Patienten (11,1%) konnte die Therapie innerhalb der Beobachtungszeit nach durchschnittlich 34,5 Monaten beendet werden mit einer zusätzlichen mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,9 Monaten, in der es zu keinem Rezidiv der RZA kam (Abb. 14). In der Gruppe PET pos konnten 6 Patienten die Therapie beenden, in der Gruppe PET neg+AT keiner, in der Gruppe PET neg+PMR 4 und in der Gruppe PET Enth 2 Patienten. Dabei war die mittlere Therapiedauer der PET pos Patienten signifikant ( $p < 0,011$ ) länger als die der Patienten aus den Gruppen PET neg+PMR und PET Enth zusammengekommen. Die durchschnittliche Therapiedauer in der Gruppe PET pos betrug 47,5 Monate gegenüber 20 Monaten in der Gruppe PET neg+PMR und 24,5 Monaten in der Gruppe PET Enth. Somit haben unter ausschließlicher Betrachtung der beendeten Therapien die 6 Patienten mit positivem PET etwa doppelt so lange eine GC-Therapie benötigt wie die 6 Patienten mit PMR (PET neg+PMR und PET Enth). In der PET-positiven Gruppe unterschied sich der mittlere TVS der Patienten mit beendeter Therapie ( $n=6$ ) mit 11,2 nicht vom mittleren TVS der Patienten ohne beendete Therapie (11,4 bei 44 Patienten).

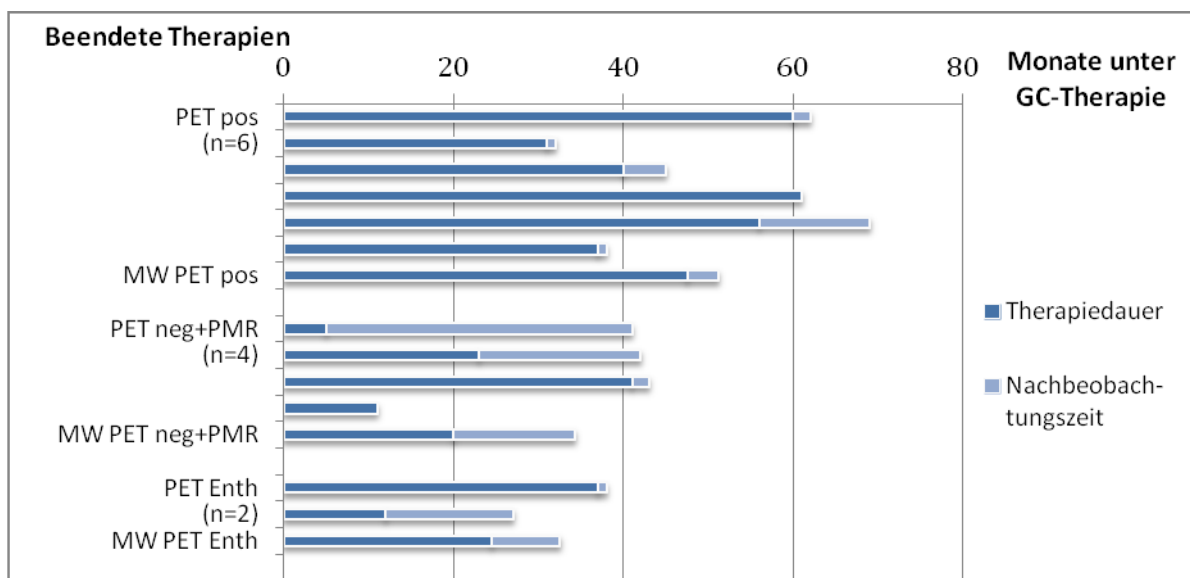


Abb. 14: Therapiedauer in den verschiedenen PET-Gruppen

Die Therapiezeiten der restlichen Patienten, die im Beobachtungszeitraum ihre Therapie nicht beenden konnten, kann wegen der inhomogenen Gruppenstruktur statistisch nicht sinnvoll ausgewertet werden (Tab. 21). Würde man die Mittelwerte der Therapielängen der jeweiligen Patientengruppen ohne beendete Therapie berechnen, würde man die längsten mittleren Therapiedauern bei den PET pos finden. Dabei muss man jedoch beachten, dass in dieser Gruppe auch die frühesten Erstdiagnosen zu finden sind. Die längsten Beobachtungszeiten

liegen bei einem Patienten mit positivem PET vor mit einer Gesamttherapielänge von 85 Monaten bis zur Beendigung der Beobachtungszeit dieser Studie.

Tab. 21: Mittlere Therapiedauer (MW) in Monaten der Patienten der 4 PET-Gruppen nach dem Jahr der Erstdiagnose

Jahr der ED	PET pos		PET neg+AT		PET neg+PMR		PET Enth	
	n	MW	n	MW	n	MW	n	MW
2002	2	63,5	0		0		1	
2003	3	70,7	1		0		0	
2004	4	58,8	1		0		1	
2005	8	52,6	0		4	28,8	2	24,0
2006	7	40,8	4	36,3	2	34,0	2	50,0
2007	5	30,6	2	25,0	1		4	20,5
2008	8	17,5	3	18,0	5	13,2	9	19,4
2009	4	9,3	2	13,0	1		6	10,0
2010	7	3,9	1		0		0	
<b>Gesamt</b>	48	34,1	14	28,9	13	21,8	25	22,6
<b>beendet</b>	6	47,5	0		4	20,0	2	24,5
<b>Tod</b>	3	12,3	0		2	34,0	1	5,0

8 Patienten (= 7,4%) des gesamten Patientenkollektives erlitten bis zu 3 Jahren nach Therapieende einen erneuten Schub ihrer Erkrankung. In zwei Fällen kam es dabei zu einem Manifestationswechsel: Aus einer anfänglichen PMR-dominierten RZA wurde in einem Fall eine AT-dominierte RZA, im anderen Fall eine LV-RZA. Ohne vorherige Therapiepausen kam es bei 4 weiteren Patienten zu einem Wechsel von PMR zu AT, was ebenfalls zur Verlängerung der Gesamttherapiezeit beitrug.

#### 4.4.2. Anwendung steroidsparender Therapeutika

Insgesamt erhielten 38,0% bzw. vor 2009 33,7% der Patienten zusätzlich zur GC-Therapie immunsuppressive Therapeutika. Dabei kamen die Immunsuppressiva Leflunomid, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil und die Biologika Infliximab und Etanercept zum Einsatz. Am häufigsten wurde Methotrexat (92,7% der eingesetzten Pharmaka) angewendet. 54,7% (vor 2009 51,2%) der Patienten aus der Gruppe PET pos, 28,6% (18,2%) der Gruppe PET neg+AT, 13,3% (14,3%) der Gruppe PET neg+PMR und 23,1% (20,0%) der Gruppe PET Enth bekamen zusätzliche Pharmaka verabreicht (Abb. 15).

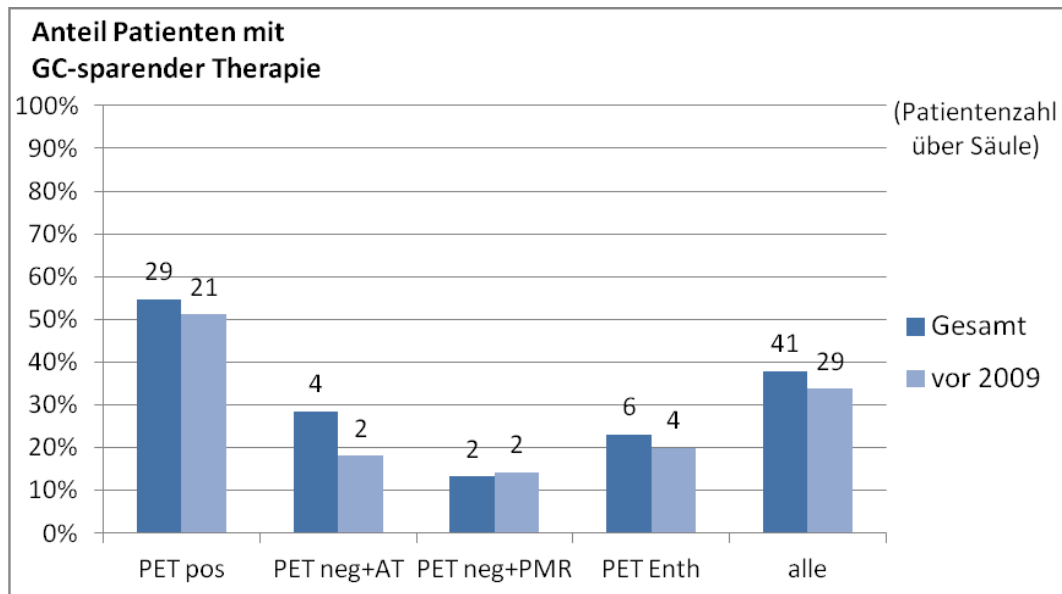


Abb. 15: Prozentualer Anteil der Patienten, die GC-sparende Therapeutika erhielten

Somit erhielten die Patienten der Gruppe PET pos im Vergleich zu denen der anderen drei Gruppen zusammengefasst signifikant am häufigsten GC-sparende Therapeutika ( $p=0,0007$ , vor 2009:  $p=0,0014$ ). Bei Patienten mit nachweislich entzündlicher Beteiligung der Gefäße (PET pos, PET neg+AT) war die Anwendung steroidsparender Therapeutika signifikant ( $p=0,0022$ , vor 2009:  $p=0,0116$ ) häufiger als bei Patienten mit vorherrschender PMR (PET neg+PMR, PET Enth). Im Vergleich zur Gruppe PET neg+AT war die Anwendung steroidsparender Therapeutika bei den PET pos etwa doppelt so häufig, jedoch nicht signifikant häufiger ( $p=0,1320$ , vor 2009:  $p=0,0859$ ). Zusätzlich kam es bei den PET pos bei insgesamt 10 Patienten zum Wechsel der Medikamente. Diese erhielten bis zu 6 verschiedene Pharmaka und in zwei Fällen auch Biologika (Etanercept, Infliximab). Dies war in den anderen Gruppen bis auf einen Patienten der Gruppe PET Enth mit zwei verabreichten Pharmaka nie der Fall.

#### 4.4.3. Rezidiv-Ereignisse

57,4% der Patienten erlitten im Laufe der Erkrankung ein oder mehrere Rezidive, die zu einer Erhöhung der GC-Dosis und somit zu einer Verlängerung der Therapiedauer insgesamt führten. Dabei kam es etwa in der Hälfte der Fälle ( $32/62 = 51,6\%$ ) zu einem Minor Rezidiv, ein Viertel ( $15/62 = 24,2\%$ ) erlitt sowohl Minor als auch Major Rezidive und das übrige Viertel ( $15/62$ ) hatte ausschließlich Major Rezidive.

Die Anteile an Major und Minor Rezidiven verteilen sich unter den vier Gruppen unterschiedlich. In den Gruppen PET pos bzw. PET neg+AT lag der Anteil der Patienten, die ein Major Rezidiv erlitten, bei 35,9% bzw. 42,9% im Vergleich zu 20,0% bzw. 7,7% in den Gruppen PET neg+PMR bzw. PET Enth, jeweils bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe (Abb. 16). Fasst man die beiden erstgenannten und die beiden letztgenannten Grup-

pen zusammen, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0072. Somit ereigneten sich signifikant häufiger Major Rezidive in den Gruppen mit nachgewiesener Gefäßentzündung (PET pos, PET neg+AT) (37,3%) als in den Gruppen mit vorherrschender PMR (PET neg+PMR, PET Enth) (12,2%). Im Vergleich zu den drei anderen Gruppen erlitten die PET pos Patienten nicht signifikant mehr Major Rezidive ( $p=0,0861$ ).

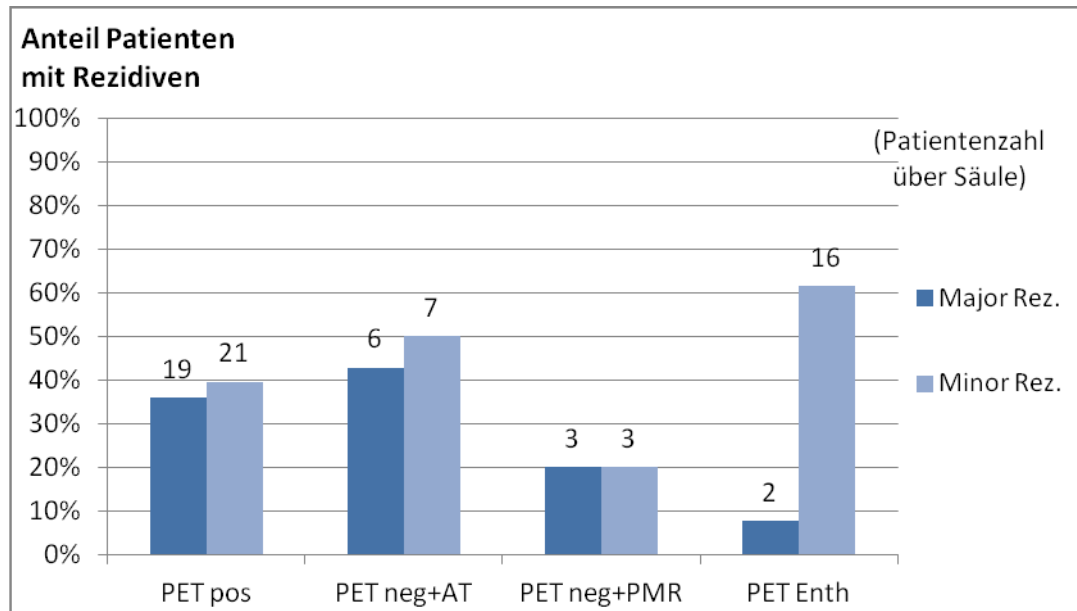


Abb. 16: Anteil der Patienten mit Rezidiven in den jeweiligen Gruppen (Patienten, die sowohl ein Major wie auch ein Minor Rezidiv erlitten, wurden doppelt gezählt)

Dahingegen verteilen sich die Anteile derer, die ausschließlich Minor Rezidive erlitten, wie folgt: PET pos Patienten zeigten in 18,9%, PET neg+AT Patienten in 21,4%, PET neg+PMR Patienten in 20% und PET Enth Patienten in 61,5% der Fälle nur Minor Rezidive. Fasst man wiederum die ersten beiden und die letzten beiden Gruppen zusammen, dann haben die Gruppen mit dominierender PMR-Symptomatik einen signifikant ( $p=0,0045$ ) höheren Anteil an ausschließlichen Minor Rezidiven als die Gruppen mit nachweislich entzündlicher Aktivität der Gefäße jeweils bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten innerhalb der Gruppen. Im Vergleich mit den anderen drei Gruppen hat die PET pos Gruppe einen signifikant geringeren Anteil an Patienten mit ausschließlich Minor Rezidiven ( $p=0,0206$ ).

Einige Patienten erlitten mehr als ein Major oder Minor Rezidiv. In der Gruppe PET pos wurde bei 5 Patienten mehr als ein Major Rezidiv gezählt mit einem Maximum von 4 Major Rezidiven innerhalb eines Krankheitsverlaufs. 9 Patienten hatten mehr als ein Minor Rezidiv mit einer maximalen Anzahl von 9 Minor Rezidiven. In der Gruppe PET neg+AT gab es nur einen Patienten mit 2 Major Rezidiven und bei den Gruppen PET neg+PMR und PET Enth keinen. In den beiden Gruppen mit negativem PET wurde mehr als ein Minor Rezidiv in jeweils zwei Fällen

mit maximal 4 bzw. 3 Rezidiven beobachtet. Bei den PET Enth waren es 9 Patienten mit bis zu 4 Minor Rezidiven.

Wie in Tabelle 22 zu sehen ist, zeigte sich innerhalb der Gruppe PET pos kein Zusammenhang zwischen dem Entzündungsausmaß und der Rezidivhäufigkeit.

Tab. 22: Verhältnis von TVS zur Anzahl an Rezidiven bei Patienten der Gruppe PET pos

	<b>Major Rezidiv</b>	<b>Minor Rezidiv</b>	<b>keine Rezidive</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	18	20	24
<b>mittlerer TVS</b>	10,1	10,5	12,6
<b>davon mit GC vor PET</b>	10 (56%)	11 (55%)	7 (29,2%)
<b>mittlerer TVS mit/ohne GC</b>	8,3 / 12,4	8,6 / 12,7	7,9 / 14,5

#### 4.4.4. Komplikationen und Todesfälle im Beobachtungszeitraum

Insgesamt kam es bei 43 von 108 Patienten (39,8%) zu Komplikationen und Todesfällen, die durch die Erkrankung RZA an sich oder durch die benötigte, oft langwierige Therapie mit GC verursacht sein könnten. Davon kam es bei 3 Patienten zum Tod ohne vorheriges Auftreten von Komplikationen (1 PET pos, 1 PET neg+PMR, 1 PET Enth). 3 weitere Patienten verstarben, nachdem sie zuvor bereits Komplikationen erlitten hatten (2 PET pos, 1 PET neg+PMR).

Folgende Komplikationen traten im Laufe der Krankheitsgeschichte auf (Mehrfachnennungen möglich):

- 13 schwere Infektionen, davon 2 Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii*
- 9 steroidinduzierte Diabetes mellitus
- 7 osteoporosebedingte Frakturen
- 4 AIONs mit 3 Erblindungen
- 10 Hirninfarkte und 5 TIAs zum Beginn oder während der Erkrankung
- 4 Herzinfarkte
- 5 Gefäßverschlüsse und
- 1 Aortenaneurysma im Rahmen des Krankheitsverlaufs der Patienten.

Dabei waren 47,2% der PET pos, 57,1% der PET neg+AT, 26,7% der PET neg+PMR und 23,1% der PET Enth Patienten von Komplikationen bzw. von Todesfällen betroffen (Tab. 23 und Abb. 17). Insgesamt hatten Patienten mit nachgewiesener Vaskulitis (PET pos und PET neg+AT) signifikant mehr ( $p=0,0147$ ) Komplikationen (49,3%) als die Patienten mit vorherrschender PMR-Symptomatik (PET neg+PMR und PET Enth) (24,4%).

Differenziert man die Komplikationen der Patienten innerhalb der jeweiligen Gruppen in ischämische (zerebrale Ischämie, TIA, Herzinfarkt, arterieller Gefäßverschluss, AION, Erblindung),

dung), infektiöse und sonstige Komplikationen (steroidinduzierter Diabetes mellitus, osteoporosebedingte Frakturen) erhält man die in Tabelle 23 und Abbildung 17 ersichtlichen Verhältnisse. Manche Patienten erlitten sowohl ischämische Komplikationen als auch Infekte in ihrem Therapieverlauf, was in Tabelle 23 und Abbildung 17 mit „beides“ gekennzeichnet wurde. Dabei zeigt sich, dass die Gruppen mit nachgewiesener Vaskulitis signifikant häufiger ischämische Komplikationen aufwiesen als die PMR-Gruppen ( $p=0,0219$ ). Die Todesfälle wurden dabei mit \* markiert und nur in den Fällen mit einberechnet, wenn der verstorbene Patient vorher keine anderen Komplikationen erlitten hatte.

Tab. 23: Art und Häufigkeit von Komplikationen in den jeweiligen Gruppen  
(die Anzahl der \*-Markierung bei den einzelnen Komplikationen entspricht der Anzahl der letalen Verläufe ohne vorherige andere Komplikationen)

Anzahl Patienten mit	PET pos n = 53	PET neg+AT n = 14	PET neg+PMR n = 15	PET Enth n = 26	Gesamt n = 108
ischämischen Kompl.	12* 22,6%	5 35,7%	2* 13,3%	1 3,8%	20 18,5%
infektiösen Kompl.	3 5,7%	2 14,3%	1* 6,7%	1 3,8%	7 6,5%
beidem	3* 5,7%	1 7,1%	1 6,7%	0	5 4,6%
sonstigen Kompl.	7* 13,2%	0	0	4* 5,4%	11 10,2%
<b>Gesamtzahl der Komplikationen je PET-Gruppe</b>	<b>25 47,2%</b>	<b>8 57,1%</b>	<b>4 26,7%</b>	<b>6 23,1%</b>	<b>43 39,8%</b>

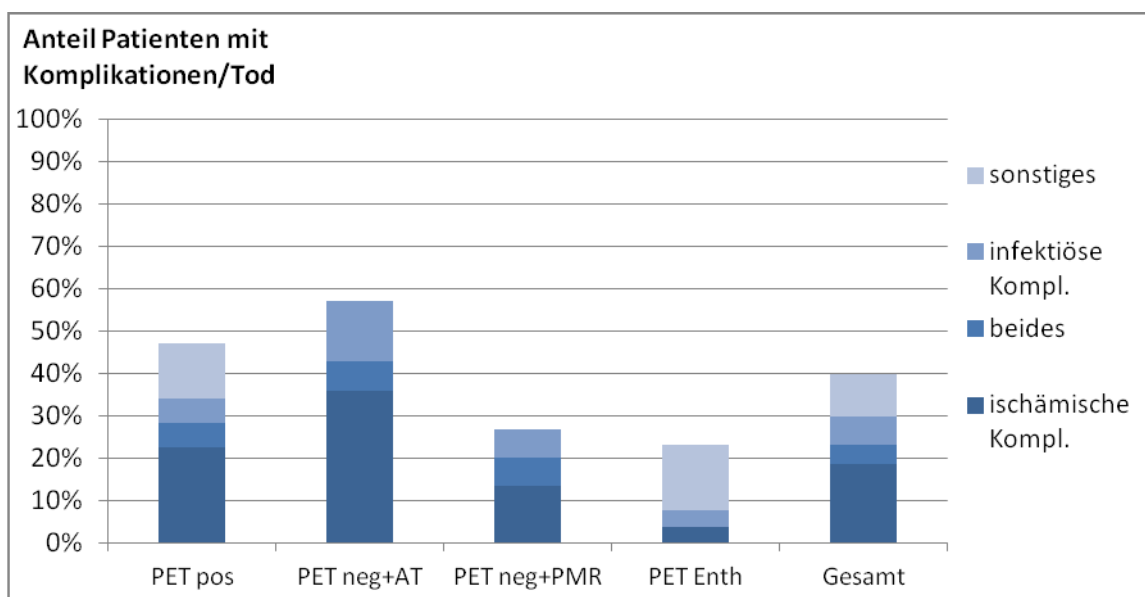


Abb. 17: Prozentualer Anteil der Patienten mit Komplikationen inkl. Todesfällen in den jeweiligen Gruppen

Innerhalb der Beobachtungszeit dieser Studie verstarben insgesamt 6 Patienten nach minimal 2- bzw. maximal 59-monatiger Therapie der RZA (Abb. 18). Davon waren 3 aus der Gruppe PET pos, 2 aus PET neg+PMR und 1 Patient aus PET Enth. Die Todesursachen waren in drei Fällen (2 PET pos, 1 PET neg+PMR) die Folgen von Infektionen, wobei ein Patient (PET pos) die Infektion unter cytostatischer Therapie bei AML erwarb. In zwei Fällen (1 PET pos, 1 PET neg+PMR) waren es Hirninfarkte, davon einer nach einer Lungenembolie und der andere im Rahmen einer kardiogenen Embolie bei Vorhofflimmern. Bei dem Patienten der Gruppe PET Enth war die genaue Todesursache nicht bekannt, da er zuhause verstarb. Dieser Patient sowie der Patient, der im Rahmen der AML verstarb, wurden der Gruppe „sonstige Komplikationen“ zugeordnet.

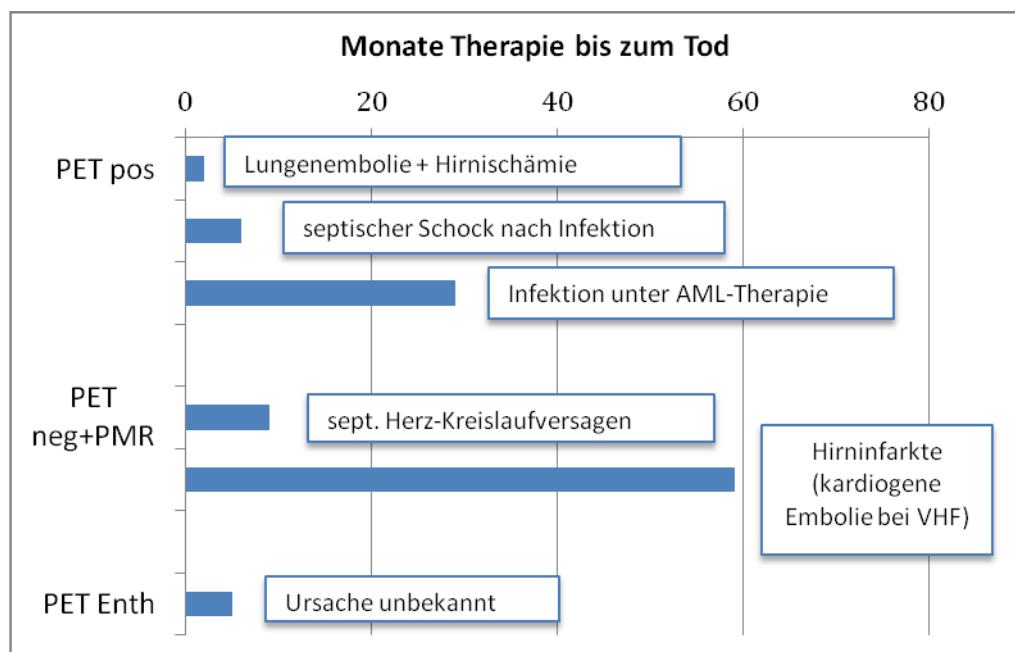


Abb. 18: Therapiedauer bis zum Tod der Patienten und jeweilige Todesursache

## 5. Diskussion

### 5.1. Allgemeines

Die Riesenzellarteriitis hat in Deutschland eine Prävalenz von etwa 3,5 auf 100.000 Einwohner über 50 Jahre und zählt somit zu den häufigsten primären Vaskulitiden (142). Wie bereits beschrieben kann die Diagnosefindung durch das sehr unterschiedliche Beschwerdebild der Patienten erheblich erschwert sein. Eine rasche Diagnosestellung ist vor allem bei der AT und der LV-RZA aufgrund drohender Komplikationen, wie plötzlicher Erblindung, Hirnischämien oder Schäden durch eine Minderperfusion von Gliedmaßen oder Organen, von erheblicher Bedeutung. Während eine AT mittels sonographischer und histologischer Begutachtung der A. temporalis superficialis mit hoher Sensitivität und Spezifität festgestellt werden kann, ist die entzündliche Beteiligung der großen extrakraniellen Gefäße bei der LV-RZA mit diesen Methoden nicht oder nur bedingt erkennbar. Gründe dafür sind vor allem eine zu starke Überlagerung durch Knochen und Lunge im thorakalen Raum sowie die tiefe Lage der Gefäße, die einen sicheren Ausschluss von entzündlichen Veränderungen mittels Sonographie verhindert (17). Eine Biopsie dieser Gefäße kommt in vivo außer bei operativ zu versorgenden Stenosen oder Aneurysmata nicht in Frage. Ein zusätzliches Problem ist, dass diese Form der RZA mit den bisherigen Diagnosekriterien der AT nicht diagnostiziert werden kann, da die typischen Symptome dieser Krankheitsbilder bei den LV-RZA-Patienten oft fehlen.

In den letzten Jahren stellte sich heraus, dass die FDG-PET sehr gut geeignet ist, die Großgefäßvariante der RZA zu erkennen, da sie aktive Entzündungen, die anfangs noch keine morphologischen Veränderungen haben, sichtbar macht. Somit ist durch die Anwendung der PET bei Patienten mit Verdacht auf eine RZA eine frühe Diagnosestellung vor allem der LV-RZA und somit ein rascher Therapiebeginn möglich.

Seit der ersten Beschreibung der Anwendung der FDG-PET bei Patienten mit RZA im Jahr 1999 durch Blockmans et al. gibt es bis heute nur wenige Empfehlungen, wann dieses Verfahren bei Verdacht auf RZA indiziert ist, wie diese Untersuchung unter laufender GC-Therapie bewertet werden kann und was ein positives Ergebnis für den weiteren Krankheitsverlauf bedeutet (21). Im Hinblick auf die hohen Kosten, die beschränkte Verfügbarkeit und die hohe Strahlenbelastung vor allem einer in Verbindung mit einem CT durchgeführten PET-Untersuchung sollte dieses Verfahren mit strenger Indikation gewählt werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es,

- zu erläutern, von welchen Faktoren das PET beeinflusst wird,
- Kriterien zu benennen, wann eine FDG-PET-Untersuchung angezeigt ist, und
- aufzuzeigen, welche Aussagen über den wahrscheinlichen Krankheitsverlauf aus dem Ergebnis dieser Untersuchung zu ziehen sind.



## **5.2. Das PET-Ergebnis beeinflussende Faktoren**

### **5.2.1. Demographische Daten**

An der RZA erkranken in erster Linie ältere Menschen ab dem 50. Lebensjahr mit einem Inzidenzmaximum zwischen 70 und 79 Jahren (69,71,90,110,148,157). Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt dabei laut Literatur zwischen 2:1 und 3:1 (11,24,53,57,134). Bei unserem Patientenkollektiv betrug der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 70 Jahre mit einer Spannbreite von 49 bis 87 Jahren. 65,7 % der Erkrankten waren Frauen (siehe Kap. 4.2.).

In unserer Studie war bei den AT-Patienten mit positivem PET im Vergleich zu den AT-Patienten mit negativem PET-Befund das Verhältnis von Frauen zu Männern mit 3:1 signifikant höher ( $p=0,0267$ ) und das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Erstdiagnose mit durchschnittlich 67 Jahren signifikant niedriger ( $p=0,0025$ ) (siehe Abb. 3). In einigen anderen Studien wurde ebenfalls festgestellt, dass Patienten mit einer Entzündung der großen Gefäße im Vergleich zu anderen RZA-Formen einen früheren Krankheitsbeginn (50-70 Jahre gegenüber 70-80 Jahre bei der klassischen AT) aufweisen und überwiegend weiblich (80-90% gegenüber 60-70% bei AT-Patienten) sind (17,37,165). Somit besteht die Indikation für ein PET vor allem bei Patientinnen < 70 Jahre mit Verdacht auf eine RZA, wobei das Geschlecht „weiblich“ bei der multivariaten Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor war.

### **5.2.2. Symptome und Manifestationsformen**

#### **5.2.2.1. Unspezifische Allgemeinsymptome**

Bei bestimmten Symptomen und Manifestationsformen der RZA findet sich vermehrt ein positiver PET-Befund, also eine Entzündung der großen Gefäße. So war der PET-Befund bei Patienten mit B-Symptomatik zu 61% positiv und somit signifikant häufiger ( $p=0,003$  bzw.  $0,004$  bei bivariater bzw. multivariater Analyse) als bei Patienten ohne B-Symptomatik (Tab. 4 und 5). Patienten mit einem sogenannten okkulten Beginn der RZA hatten sogar zu 73% ein positives PET ( $p=0,0066$ ) (Tab. 7). Dies unterstreicht die sinnvolle Anwendung dieser Untersuchungsmethode gerade bei Patienten mit unspezifischer Allgemeinsymptomatik in Form von Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und allgemeinem Krankheitsgefühl. Zu diesem Schluss kamen auch Janssen et al., die 11 Patienten mit sehr unterschiedlicher klinischer Ausprägung der RZA retrospektiv analysierten (93). Unspezifische Beschwerden werden von verschiedenen Autoren oft als alleiniger Hinweis für eine Beteiligung der großen Gefäße, vor allem der Aorta, beschrieben (31,181). Die Durchführung eines PET bei diesen Symptomen hat außerdem den Vorteil, dass eine ebenfalls als Differenzialdiagnose in Betracht kommende maligne Grunderkrankung, insbesondere Lymphome, damit vorerst ausgeschlossen werden kann. Dies ist in Anbetracht der oftmals gestellten Hypothese des erhöhten Malignom-Risikos bei RZA-Patienten umso mehr von Bedeutung (96,102).

### 5.2.2.2. Myalgische Beschwerden

Laut Literaturangaben klagen 40-50% der RZA-Patienten über Myalgien (37,73,148). In unserer Untersuchung waren es 65,7% (Tab. 2). Wir stellten zwar fest, dass Patienten mit Myalgien im Vergleich zu Patienten ohne myalgische Beschwerden hochsignifikant seltener ( $p < 0,0001$ ) Gefäßentzündungen im PET zeigen, jedoch fanden sich immerhin bei 35% unserer Patienten mit myalgischen Beschwerden im PET Anreicherungen an den großen Gefäßen (Tab. 3). Umgekehrt klagten 47% der PET-positiven Patienten auch über Myalgien (Tab. 2). Von den insgesamt 71 Patienten mit Myalgien hatten die Patienten mit zusätzlicher B-Symptomatik signifikant ( $p = 0,0233$ ) häufiger ein positives PET (19 von 40) im Vergleich zu den Patienten ohne B-Symptomatik (6 von 31) (Tab. 2). Salvarani et al. stellten fest, dass bei PMR-Patienten Symptome einer systemischen Manifestation ein Prädiktor für einen gleichzeitigen okkulten Gefäßbefall im Rahmen der RZA sein kann (150). In unsere Untersuchung bestand kein Zusammenhang zwischen Myalgien bei gleichzeitiger B-Symptomatik und einem positiven PET-Befund (Tab. 4). Dennoch sollte bei Patienten mit Myalgien und zusätzlichen unspezifischen Allgemeinsymptomen die Indikation für eine PET-Untersuchung großzügiger gestellt werden, vor allem da ein positiver Befund im PET gemäß den Empfehlungen der EULAR zur Behandlung der RZA eine höhere Startdosis der GC zur Folge hat (125).

Für diese Indikationsstellung spricht auch Folgendes: Verschiedene Autoren stellten in ihren Untersuchungen fest, dass Patienten, die anfangs nur eine isolierte PMR zeigten, später in bis zu 20% der Fälle eine nachweisbare Gefäßentzündung entwickelten (36,148,150,166). Blockmans et al. fanden bei 11 von 35 Patienten (= 31%) mit der Diagnose einer PMR (negative ATS-Biopsie, kein Kopf- oder Kauschmerz, keine Sehstörungen) Anreicherungen an den Gefäßen im PET (20). Auch 15% unserer Patienten, die eine PMR-Symptomatik zu Beginn ihrer RZA zeigten, hatten einen positiven PET Befund (Tab. 7). Die PMR kann also offensichtlich als häufig vorkommende muskuloskelettale Manifestationsform der RZA angesehen werden.

Einige Patienten mit PMR zeigten wie oben beschrieben eine Entzündung der Gefäße, jedoch fanden sich bei dieser Patientengruppe viel häufiger Anreicherungen, also entzündliche Veränderungen an den Gelenken und Muskelansätzen insbesondere an den Schultern, den Hüften und den Dornfortsätzen der Wirbelsäule. In unserer Untersuchung waren diese Enthesitiden, die schon von Blockmans et al. als typische Veränderungen und Ausdruck von Bursitiden, Synovitiden und Tenosynovitiden beschrieben wurden (20), im PET bei 26 von 41 (63%) Patienten mit vorherrschender PMR zu sehen (Kap. 4.1.). Blockmans fand bei 35 PMR-Patienten Anreicherungen an den Schultergelenken in 94% der Fälle, an den Hüftgelenken in 89% und an den Processus spinosi der Hals- und Lendenwirbel in 51%. Unser vergleichsweise niedriger Anteil an PMR-Patienten mit Enthesitiden im PET könnte durch den hohen Anteil an Patienten mit bereits begonnener GC-Therapie vor der PET-Durchführung bedingt sein. Von den 15 PMR-Patienten ohne Enthesitiden hatten 13 bereits mit der Therapie begonnen (Tab. 15), wohingegen keiner der 35 Patienten in der Studie von Blockmans et al. vor dem PET GC erhalten hatte.

### 5.2.2.3. Ischämische Beschwerden

Die typischen Symptome einer LV-RZA sind Hirnischämien oder Beschwerden durch eine Minderperfusion von Gliedmaßen oder Organen. Sie stellen eine klare Indikation für eine weitere bildgebende Untersuchung, beispielsweise eine PET-Untersuchung, dar. Das Auftreten von zerebralen Ischämien bei RZA wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 3-10% angegeben (11,35,61,152). In unserer Studie hatten 7 von 108 (= 6,5%) Patienten eine TIA oder einen Schlaganfall und 4 Patienten (= 3,7%) eine Armclaudicatio.

Alle 4 Patienten mit Claudicatio an den Armen hatten in unserer Untersuchung einen positiven PET-Befund (Tab. 6). Von den 7 Patienten mit cerebralen Ischämien (TIA, Schlaganfall) waren 6 PET positiv. Somit zeigten 91% der Patienten mit der Großgefäßvariante der RZA Anreicherungen im PET. Die fehlenden 9% beruhen auf einem Patienten mit zerebraler Ischämie aber negativem PET, der bereits mehrere Jahre aufgrund einer vorbestehenden PMR mit GC therapiert worden war und 7 Tage vor der PET-Durchführung bis zu 500 mg GC/die aufgrund neu aufgetretener Sehstörungen erhalten hatte. Diese intensive GC-Therapie könnte also der Grund dafür sein, dass trotz der vorliegenden LV-RZA, die infolge der Entzündung der supraaortalen Arterien bzw. hirnversorgenden Gefäße einen Insult auslöste, der Befund im PET negativ war. Auf die Auswirkungen der GC-Therapie auf das PET-Ergebnis wird im Detail noch im Kapitel 5.2.5. eingegangen.

Schmidt und Blockmans beobachteten eine häufige Beteiligung der Armarterien im Rahmen der RZA (19,166). Schmidt schloss in seiner Studie zur Erweiterung der Diagnostik mittels Sonographie bei LV-RZA die Armclaudicatio als Kriterium mit ein und stellte fest, dass einige Patienten ohne positiven histologischen oder sonographischen Nachweis einer RZA an der ATS einen Halo an den Armarterien zeigten (166). Daraus leitete er ab, dass die Einbeziehung von Symptomen wie die Armclaudicatio, die auf eine Beteiligung der extrakraniellen Arterien hindeuten, bei mehr Patienten eine schnelle Diagnosefindung ermöglicht. Bei Blockmans zeigten 74% von 35 gesicherten RZA-Patienten im PET Anreicherungen an den Armarterien und somit mehr als an irgendwelchen anderen Gefäßen (19). Auf das Fehlen oder Vorhandensein einer entsprechenden Ischämiesymptomatik wurde dabei jedoch nicht eingegangen.

### 5.2.2.4. Klassische Symptome einer Arteriitis cranialis

Betrachtet man die Anteile, die die jeweiligen PET-Gruppen an den klinischen Hauptmanifestationen einnehmen, so stellt sich heraus, dass in unserer Untersuchung sowohl 68% der Patienten mit anfänglicher AT-Symptomatik wie auch mit diagnostisch bestätigter AT ein positives PET aufwiesen ( $p=0,0402$  bzw.  $0,0016$ ) (Kap. 4.3.2.; Tab. 7). Das häufig gleichzeitige Vorliegen einer Entzündung der großen Gefäße bei Patienten mit gesicherter AT wurde auch schon von anderen Autoren beobachtet. In der Studie von Blockmans et al. hatten von 35 Patienten mit AT, davon 33 mit positiver Biopsie und 2 mit AT nach den ACR-Kriterien, 29 einen positiven PET-Befund, also 83% des Kollektivs (19). Eine mögliche Ursache für den bei Blockmans höhe-

ren Anteil an gleichzeitiger Großgefäß-Beteiligung bei gesicherter AT könnte sein, dass im Gegensatz zu unserem Kollektiv keiner seiner Patienten vorher GC erhalten hatte und somit die Sensitivität der PET-Untersuchung nicht beeinflusst wurde. Immerhin hatten in unserer Studie 9 der 14 (64,3%) PET neg AT-Patienten vor der Untersuchung GC erhalten, davon sogar 4 Patienten intravenös in hoher Dosierung (Tab. 15). Dadurch ist nicht sicher differenzierbar, welche Patienten ausschließlich eine alleinige Entzündung der Kopfgefäße im Rahmen der RZA hatten und bei welchen eine gleichzeitige Beteiligung der großen Gefäße durch eine GC-Therapie nur verdeckt wurde. Trotz dieser Datenlage besteht beim Vorliegen einer diagnostisch bestätigten AT keine gesicherte Indikation für ein PET, da ein positives Ergebnis keine therapeutische Konsequenz hätte.

### **5.2.3. Nebendiagnosen**

Anhand der Nebendiagnosen lässt sich in unserer Untersuchung kein Hinweis auf einen möglicherweise positiven PET-Befund erkennen (Tab. 8). Es zeigte sich ein relativ gleichmäßiges Vorkommen an kardiovaskulären Risikofaktoren, kardiovaskulären und zerebralen Begleiterkrankungen und Stoffwechselanomalien. Auffällig war lediglich die geringe Anzahl (1/53) an PET-positiven Patienten mit einer vorbestehenden KHK. Eine geringere Prävalenz der KHK unter den PET-positiven könnte an dem durchschnittlich signifikant früheren Erkrankungsbeginn der RZA in dieser Gruppe liegen. In der Literatur finden sich als mögliche Risikofaktoren für die Wahrscheinlichkeit an RZA zu erkranken vor allem bei Frauen Nikotinabusus und vorbestehende arteriosklerotische Grunderkrankungen (48,115).

### **5.2.4. Entzündungsparameter**

Die Entzündungswerte der Gruppen mit nachgewiesener Vaskulitis (PET pos, PET neg+AT) sind in unserer Studie tendenziell höher als die Werte der Gruppen mit der Diagnose einer PMR, jedoch sind die Unterschiede in keinem Fall statistisch signifikant (Tab. 9 und 10). Auch zwischen den Entzündungswerten der Gruppen PET pos und PET neg+AT lassen sich keine eindeutigen Tendenzen erkennen bzw. keine signifikanten Unterschiede finden. Die Höhe der Entzündungsparameter liefert somit keinen Hinweis auf das Ergebnis der PET-Untersuchung. Auch Schmidt et al. konnten keinen Unterschied in der Höhe der BSG-Werte zwischen Patienten mit Beteiligung der großen Gefäße und RZA-Patienten ohne Großgefäßbeteiligung (in unserer Studie PET neg+AT) feststellen (166). Im Gegensatz dazu fanden Walter et al., dass die höchste Sensitivität der PET-Untersuchung bei hohen Entzündungsparametern erreicht wird (178).

Wir fanden zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes, bei dem das PET durchgeführt und noch bevor mit der GC-Therapie begonnen wurde, bei jeweils einem Patienten der Gruppe PET pos (2%) und PET Enth (4%) Entzündungsparameter innerhalb des Referenzbereichs (Tab. 11). Somit ist zwar bei unauffälligen Entzündungsparametern eine RZA und speziell eine Entzündung

der großen Gefäße eher unwahrscheinlich, kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden. Diese Beobachtung wurde auch schon von anderen Autoren gemacht: Salvarani et al. stellten fest, dass bei bis zu 10% der Patienten mit nachgewiesener RZA eine BSG unter 50 mm/1.h gefunden wird, wodurch bezüglich der Höhe der BSG die ACR-Kriterien nicht erfüllt werden (155). In einer großen Studie mit 764 Patienten, die eine Biopsie der ATS erhalten hatten, wurde eine positive Histologie bei 177 Patienten gefunden. Von diesen hatten 7 Patienten (4%) normale BSG- und CRP-Werte ohne vorhergehende GC-Therapie (103). In einer Metaanalyse zeigten ebenfalls 4% der Patienten mit RZA normale BSG-Werte (168). Desweiteren gibt es zahlreiche kasuistische Fallberichte über Patienten mit gesicherter RZA und normalen Entzündungsparametern, sodass man von etwa 1-5% der RZA-Patienten ausgehen kann, bei denen keiner der Entzündungsparameter erhöht ist und somit kein labordiagnostischer Hinweis für eine RZA vorliegt (11,98).

Betrachtet man die Entzündungswerte von Gruppen, die entsprechend unterschiedlicher Krankheitsausprägungen eingeteilt wurden, lässt sich Folgendes feststellen (Tab. 13): Patienten, die eine B-Symptomatik aufwiesen, hatten signifikant höhere BSG- und CRP-Werte ( $p < 0,04$ , bzw.  $p < 0,000001$ ) zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung als Patienten ohne B-Symptomatik und einen tendenziell höheren mittleren TVS. Die mittleren Entzündungswerte sind bei Patienten mit AT höher, als bei denen ohne AT, jedoch sind diese Unterschiede nicht signifikant. Zwischen den dazugehörigen TVS der zwei Gruppen erkennt man keine Unterschiede. Patienten mit PMR zeigen geringere Entzündungswerte als Patienten ohne PMR, wobei der Unterschied nur zwischen den CRP-Werten signifikant ist. Auch hier zeigt der TVS keinen signifikanten Unterschied. Auch in anderen Arbeiten fand man einen positiven Zusammenhang zwischen positiven Biopsien, also Patienten mit AT, und einer vorhandenen B-Symptomatik mit erhöhten Entzündungsparametern, wohingegen PMR-Patienten niedrigere Entzündungswerte aufwiesen (22,34,103,155). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit positivem PET, einer AT und/oder einer B-Symptomatik die höchsten Entzündungsparameter vorweisen. Der TVS zeigt sich dabei in keinem Fall als signifikanter Parameter.

Beim Vergleich der CRP- und BSG-Werte mit dem TVS als Korrelat für das Ausmaß der entzündlichen Aktivität bei positiven PET-Befunden erkennt man, dass der CRP-Wert und etwas schwächer auch der BSG-Wert mit dem TVS positiv korrelieren (Tab. 12; Abb. 8), d.h. je höher die Entzündungsmarker im Blut sind, umso größer ist die sichtbare entzündliche Aktivität im PET. Die Korrelation der CRP-Werte mit dem TVS ist bei den CRP-Werten, die in einem Abstand von 0-3 Tagen zum Datum der PET-Durchführung erhoben worden sind, und bei denen ohne Zeiteinschränkung sogar signifikant positiv ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,01$ ). Auch in anderen Studien konnte ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der BSG- und CRP-Werte und dem Ausmaß der Gefäßanreicherung im PET gefunden werden (124,178). Bei allen Vergleichen zeigte sich eine stärkere Korrelation des CRP mit den entsprechenden Symptomen oder Befunden als mit der BSG. Auch in der Literatur wird das CRP im Vergleich zur BSG als sensitiver angesehen (34,82).

In einigen Studien konnte dagegen keine Korrelation zwischen den Entzündungsparametern und der FDG-Aufnahme bzw. des Ausmaßes der Entzündungsaktivität im PET gefunden werden (19,22,26). Diese konträren Ergebnisse können durch unterschiedliche Messung und Bewertung der FDG-Anreicherungen im PET verursacht sein, da einige die FDG-Aufnahme an den Gefäßen im Vergleich zu einem Vergleichsgewebe wie der Leber (178) oder der Lunge (124) oder auch ohne Vergleichsgewebe (19,22,26) mittels visuell beurteilter Aufnahmeintensität oder mittels computertechnischer Messeinheiten bewerten. Auch eine unterschiedliche Selektion der Patienten nach ihrer klinischen Symptomatik oder Diagnose (nur PMR-Patienten (124), RZA und Takayasu-Patienten (178)) und eine fehlende (19,22,124) oder vorhandene (26,178) GC-Therapie vor PET-Durchführung könnten zu unterschiedlich stark ausgeprägten oder fehlenden Korrelationen der FDG-Anreicherung mit den Entzündungsparametern führen.

### **5.2.5. Glukokortikoidtherapie**

Beim Vergleich der Gruppen PET pos und PET neg+AT zeigte sich in unserer Studie, dass unter vorhergehender GC-Therapie die Rate an positiven PET-Befunden von 86 auf 69% abnimmt, jedoch nicht signifikant ( $p=0,1314$ ) (Tab. 16). Bei den PMR-Gruppen war der Unterschied signifikant ( $p=0,0072$ ): Die Patienten der PET Enth-Gruppe hatten unter GC-Vortherapie deutlich seltener die PMR-typischen Anreicherungen an den Gelenken und Sehnenansätzen im PET. Weiterhin fanden wir bei den positiven PET-Befunden eine hochsignifikante Abnahme des TVS unter der GC-Therapie (Abb. 11).

Ähnliche Ergebnisse fanden Blockmans et al. (19): Ohne vorhergehende GC-Therapie hatten anfangs 29 von 35 (83%) Patienten Anreicherungen im PET. Nach einer dreimonatigen Therapie waren es noch 14 von 22 (63%) Patienten und nach einer sechsmonatigen Therapie noch 6 von 8 (75%). Die Anreicherungen an den Gelenken im PET bei PMR-Patienten nahmen in seiner Untersuchung nach einer dreimonatigen GC-Therapie ebenfalls signifikant ab (20). Auch der TVS zeigte eine signifikante Abnahme durch die dreimonatige Therapie. Dieser Effekt war jedoch nicht mehr beim Vergleich der TVS-Werte nach 3 und 6 Monaten Therapie erkennbar. Blockmans führte die persistierenden Anreicherungen im PET trotz klinischer Remission auf eine mögliche subklinisch weiter bestehende Gefäßentzündung sowie auf mögliche Mechanismen innerhalb der Gefäßwand zurück, die einem Remodelling der Gefäße entsprechen könnten. Dieses geht mit einem erhöhtem Metabolismus im Vergleich zu gesunder Gefäßwand einher und führt somit analog zur Anreicherung der FDG (20). Auch Moosig et al. konnten eine Abnahme der FDG-Anreicherungen im PET bei Patienten nach dreimonatiger Therapie feststellen (124). Von anfänglich 12 PMR-Patienten mit Anreicherungen an den Gefäßen im PET hatten nach 3 Monaten Therapie und klinischer Remission 3 von 8 Patienten (38%) im Follow-up PET keine FDG-Anreicherungen mehr. Das Ausmaß der Anreicherungen nahm ebenfalls unter GC-Therapie signifikant ab. Auch die Arbeitsgruppen von Scheel (160) und Meller (123) konnten eine Abnahme der FDG-Anreicherungen im PET durch eine GC-Therapie bestätigen. Bei Walter et al. zeigten 10 von 21 PET-Befunden (47,6%) mit und 8 von 9 Befunden

(88,9%) ohne bestehende GC-Therapie pathologische Anreicherungen an den Gefäßen, jedoch wurden keine genauen Angaben zur Therapiedauer vor der PET-Durchführung gemacht (178).

Bei der Betrachtung der Dauer der GC-Therapie vor der PET-Untersuchung fanden wir, dass es mit zunehmender Therapielänge vermehrt zu negativen PET-Ergebnissen kommt. Dies gilt sowohl für den Vergleich der Gruppen PET pos und PET neg+AT wie auch der PMR-Gruppen PET neg+PMR und PET Enth (Tab. 19+20; Abb. 10). Das gleiche Verhalten weist der TVS in der Gruppe PET pos auf, der mit zunehmender Therapielänge in Tagen eine signifikante Abnahme zeigte (Abb. 12). Da die Wahrscheinlichkeit eines positiven PET-Befundes bei 0-7 Tagen GC-Therapie signifikant höher ist als nach über 8 Tagen ( $p=0,0254$ ), ist daraus zu schließen, dass eine PET-Untersuchung idealerweise bis spätestens 7 Tage nach Therapiebeginn erfolgen sollte. Auch die Wahrscheinlichkeit für sichtbare Enthesitiden im PET in den PMR-Gruppen nimmt signifikant nach über 7 Tagen GC-Therapie ab ( $p=0,0062$ ).

In den oben genannten Studien von den Arbeitsgruppen von Blockmans, Meller, Moosig und Scheel (19,123,124,160) wird von einer Reduktion der Anreicherungen im PET nach mindestens dreimonatiger Therapie berichtet. Untersuchungen, die die Auswirkungen der genauen Dauer einer GC-Therapie auf das PET analysieren, sind nach unseren Kenntnissen noch nicht veröffentlicht.

Die GC-Therapie hat somit einen ähnlichen Einfluss auf das PET-Ergebnis wie auf die Sonographie und Histologie der Temporalarterien. Die Abnahme positiver Biopsiebefunde von etwa 80% ohne GC-Therapie auf 60% nach maximal einer Woche Therapie und weiter auf 10-20% nach länger bestehender Therapie ist bereits seit längerem bekannt (2,112). Im Vergleich zur Biopsie vor Therapiebeginn wurden bei der gleichen Person nach 5 Wochen Therapie keinerlei Zellinfiltrationen mehr gefunden. Nach der Therapie waren lediglich noch eine Verdickung der Intima, eine Fragmentierung der Tunica elastica interna und eine Vernarbung der Gefäßwände zu sehen (78). Ähnlich verhält es sich bei der Sonographie der ATS: So beobachteten Schmidt et al. ein Verschwinden des typischen Halos nach durchschnittlich 16 Tagen Therapie (164). In einer anderen Studie zeigte sich sogar eine noch rapidere Abnahme der Sensitivität der Temporalarterien-sonographie von 88% bei Durchführung bis zum ersten Therapietag auf 50% nach bereits zwei und mehr Tagen Therapie (80).

Bezüglich der Kumulativdosen erhielt die Gruppe PET neg+AT im Vergleich zur Gruppe PET pos im Mittel mehr GC (Tab. 17). Dabei zeigte sich desweiteren, dass eine hochdosierte intravenöse GC-Therapie zu signifikant mehr negativen PET-Ergebnissen führte ( $p=0,0303$ ). Ähnlich verhielt es sich beim Vergleich der PMR-Gruppen: PET neg+PMR erhielten im Mittel höhere GC-Dosen als die Patienten der Gruppe PET Enth. Nur ein PMR-Patient erhielt eine GC-Stoßtherapie und zeigte darunter einen unauffälligen PET-Befund. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur ist nicht möglich, da über die Auswirkungen verschiedener GC-Dosen auf die Bildgebung unseres Wissens nach noch nicht berichtet worden ist.

Überraschenderweise zeigte dagegen der TVS eine schwach positive aber nicht signifikante Korrelation ( $r_p=0,262$ ) zur GC-Dosis (Abb. 13). Das widerspricht dem bisher beobachteten An-

sprechen der FDG-Anreicherungen auf eine GC-Therapie. Eventuell beruht dieses unerwartete Ergebnis aber auch auf der geringen Fallzahl von nur 16 Patienten und der breiten Streuung der Werte, bei der einzelne Ausreißer das Ergebnis verfälschen können.

In unserer Studie erhielten 7 PET-positive Patienten im Verlauf nach durchschnittlich 31 Monaten Therapie aufgrund eines Rezidivs eine weitere PET-Untersuchung. In allen Fällen waren dabei noch Anreicherungen im PET zu sehen. Auch die Arbeitsgruppe von Aschwanden stellte mittels Sonographie der großen Gefäße bei 9 von 12 Patienten nach einer sechsmonatigen Therapie immer noch eine entzündliche Veränderung der Gefäße fest, obwohl bei diesen Patienten eine klinische und laborchemische Remission vorlag (6). Schmidt et al. konnten nach einer Therapiezeit von im Mittel 39 Monaten eine Normalisierung der pathologischen Sonographie-Befunde der proximalen Arterien in nur 30% beobachten (166). Somit persistiert offensichtlich in manchen Fällen die entzündliche Aktivität trotz GC-Therapie. In einer Studie, in der bei 8 Patienten mit positiven Biopsien nach 3-9 Monaten Therapie auch die zweite Seite biopsiert wurde, stellte man bei allen Patienten eine weiter bestehende Gefäßentzündung fest (46). Offensichtlich sind sowohl Th17-Zellen als auch Th1-Zellen an der Entzündungsreaktion bei der RZA beteiligt (187). Während die Th17-Zellen eher für die akute RZA-Manifestation mit systemischen Beschwerden verantwortlich sind, bewirken die Th1-Zellen vermutlich die Aufrechterhaltung der Gefäßentzündung. Durch GC werden jedoch nur die Th17-Zellen inhibiert, sodass es unter Therapie zwar zu einer prompten klinischen Besserung der Patienten kommt, die nicht supprimierten Th1-Zellen aber Rezidive und eine Restaktivität der RZA verursachen (187).

### **5.3. Stellenwert des PET im Vergleich zu Sonographie und Biopsie bei der RZA-Diagnostik**

Da die PET-Untersuchung aufgrund des kleinen Kalibers, der oberflächlichen Lage und der Nähe zum stark Glukose anreichernden Gehirn keine Aussage zum Vorliegen einer Entzündung der ATS machen kann (21), muss der Verdacht auf eine AT mittels Sonographie und Histologie der ATS ausgeschlossen oder bestätigt werden. In unserem Kollektiv war die Biopsie in 51% (20/39) und die Sonographie in 43% (23/53) der PET positiven Patienten positiv (Kap. 4.3.5.). Insgesamt konnte bei 27 der 53 PET positiven Patienten die Diagnose einer RZA mittels Sonographie und/oder Histologie der ATS gesichert werden. In einer Studie von Schmidt et al. zeigte sich bei jeweils ca. zwei Drittel der Patienten mit in der Sonographie nachgewiesener LV-RZA eine positive Histologie (67%) bzw. Sonographie (62%) der ATS (166). Lie fand in einer Biopsiestudie sogar bei 67 von 72 LV-RZA-Patienten eine positive Histologie der ATS (111). Der hohe Anteil (93%) an gleichzeitigem Befall von großen Gefäßen und ATS könnte jedoch durch Vorselektion bedingt sein, da bei über 60% der Patienten die Diagnose einer AT vor dem histologischen Nachweis einer Beteiligung der großen Gefäße feststand. Andere Autoren fanden, ähnlich wie wir, bei maximal 50% der LV-RZA Patienten eine positive Biopsie und somit eine gleichzeitige Beteiligung der kraniellen Gefäße (36,93).

Zunehmend wird die Sonographie auch auf andere Hirngefäße sowie die Gefäße am Hals und den Extremitäten ausgeweitet (135). In unserer Studie fanden wir bei 7 Patienten mit positi-



vem PET zwar keinen RZA-typischen Halo an der ATS jedoch an den Carotiden, den Armgefäßen, der A. vertebralis oder der A. occipitalis. Letztendlich verblieben 19 Patienten, die keinerlei Auffälligkeiten in der Sonographie oder Histologie zeigten, jedoch einen positiven Befund in der PET-Untersuchung hatten. Das bedeutet, dass bei etwa einem Drittel unserer Patienten die Diagnose RZA ausschließlich durch die Untersuchung mittels FDG-PET gestellt werden konnte. Somit hat das PET eine entscheidende diagnostische Bedeutung bei den Patienten, bei denen der dringende Verdacht auf eine RZA besteht, der aber sonographisch oder histologisch nicht nachweisbar ist. Diese Ansicht wird auch von verschiedenen Autoren, die sich mit der sinnvollen Anwendung der PET-Untersuchung auseinander setzten, vertreten (12,17,23,93).

Andererseits kann, wie bereits in Kapitel 5.2.2.4. erwähnt, eine mittels Sonographie oder Histologie diagnostizierte AT mit einem positiven PET Befund vergesellschaftet sein, was bedeutet, dass zugleich ein Befall der kraniellen und extrakraniellen Gefäße im Rahmen der RZA vorliegt. Dies war bei ca. zwei Drittel der AT-Patienten unseres Kollektivs der Fall. Die Arbeitsgruppe von Förster konnte mittels Sonographie der extrakraniellen Arterien bei 45% der Patienten mit AT-Symptomatik eine LV-RZA finden (52). Dieser im Vergleich zu unserer Studie eher niedrige Anteil an Patienten mit gleichzeitiger AT- und LV-Variante der RZA könnte durch die Patienten mit ausschließlicher entzündlicher Beteiligung der Aorta und ihrer stammnahen Abgänge bedingt sein, die in der Sonographie aufgrund der tiefen Lage im Brustkorb und der Überlagerung durch Knochen und Lunge nicht darstellbar sind. Gerade im Hinblick auf die von Blockmans et al. gemachte Beobachtung, dass es bei mittels PET nachgewiesenen Aortitiden zu einer signifikanten Erweiterung des Aortendurchmessers im Krankheitsverlauf kommt, kann das Wissen um eine Beteiligung der großen Gefäße mittels der PET-Untersuchung durchaus von Bedeutung sein, auch wenn dies primär nicht zu einer Änderung der Therapie führen würde (18).

## **5.4. Prognostische Aussagekraft der PET-Diagnostik**

### **5.4.1. Therapiedauer**

Sechs (= 11,3%) der PET positiven Patienten, keiner der Gruppe PET neg+AT und somit insgesamt 9,0% (6/67), sowie zusammengenommen 6 von 41 (= 14,6%) Patienten der PMR-Gruppen konnten innerhalb der Beobachtungszeit unserer Studie (1-86 Monate, MW: 30 Monate) die GC-Therapie dauerhaft beenden (Abb. 14). Die mittlere Therapiedauer der Patienten mit beendeter Therapie bei positivem PET-Befund war mit 47,5 Monaten signifikant länger als bei den Gruppen PET neg+PMR (20 Monate) und PET Enth (24,5 Monate) ( $p=0,011$ ). Die längste beobachtete Therapie lief bereits über 7 Jahre bei einem Patienten mit positivem PET und anfänglich okkulten RZA mit B-Symptomatik. Dies zeigt deutlich, dass die Therapie insbesondere bei der RZA mit nachweisbarem Gefäßbefall sehr langwierig ist und mehrere Jahre dauern kann (4,57,98).

In einer Studie von Schmidt et al. mit 106 Patienten, davon 53 mit einer Vaskulitis der Arterien und 53 mit einer kraniellen RZA, konnte bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 50 Monaten die Therapie in 34% der Fälle nach durchschnittlich 42 Monaten beendet werden (165). Auch Hachulla et al. konnten in einer Studie, die sich über den Zeitraum von 1977 bis 1995 erstreckte, bei 133 RZA-Patienten, die mindestens 3 ACR-Kriterien erfüllten, eine mittlere Behandlungszeit von 40 Monaten feststellen (75). 27 der 56 Patienten, die ihre Therapie beenden konnten, erlitten 1 bis 25 Monate später ein Rezidiv. Die Patientengruppen von Schmidt und Hachulla entsprechen unseren beiden Gruppen PET pos und PET neg+AT und zeigen ähnlich lange Therapiezeiten für Patienten mit nachgewiesener Gefäßentzündung. Die im Vergleich zu uns hohe Anzahl an Patienten mit beendeter Therapie, wird durch die bei Hachulla beobachteten häufigen Rezidivfälle relativiert. Bei Schmidt betrug die durchschnittliche Beobachtungszeit nur 50 Monate. Eventuell auftretende Rezidive nach beendeter Therapie konnten daher zum großen Teil nicht mehr erfasst werden.

Das relativ häufige Wiederaufflammen der Erkrankung nach Beendigung der Therapie ist ein bekanntes Phänomen der RZA (57,98). Martinez-Lado et al. berichten, dass es bei 18,4% ihrer Biopsie-positiven RZA-Patienten nach beendeter Therapie zu einem Rezidiv kam (120). In unserer Studie erlitten 8 Patienten (7,4%) des gesamten Patientengkollektives bis zu 3 Jahre nach Therapieende einen erneuten Schub ihrer Erkrankung, wobei es in zwei Fällen zu einem Manifestationswechsel kam. Aus einer anfänglichen PMR-dominierten RZA wurde in einem Fall eine AT-dominierte RZA, im anderen Fall eine LV-RZA. Auch ohne vorherige Therapiepausen wurde bei 4 weiteren Patienten ein Wechsel von PMR zu AT beobachtet, was ebenfalls zur Verlängerung der Gesamttherapiezeit beitrug. Das Phänomen der Manifestationswechsel wird auch von anderen Autoren beschrieben (45,57).

Bezüglich der Therapiedauer bei PMR-Patienten ist meist von 1-2 Jahren die Rede (149). Unsere PMR-Patienten benötigten im Mittel eine Therapie über 21,5 Monate und somit ähnlich lange wie die PMR-Patienten in der Arbeit von Gabriel et al., die eine durchschnittliche Therapiedauer von 22 Monaten beobachteten (56). Delecoeuillerie et al. fanden bei 132 PMR-Patienten eine durchschnittliche Therapiedauer von 26 Monaten, wohingegen Patienten mit AT 31 Monate benötigten; der Unterschied war jedoch nicht signifikant (45). Dies stimmt mit unseren Beobachtungen überein: Von den 6 PMR-Patienten mit beendeter Therapie wurden nur 2 Patienten länger als 2 Jahre therapiert (3 und 3,5 Jahre), wohingegen nur ein Patient der Gruppe PET pos weniger als 3 Jahre Therapie benötigte. Der Nachweis von Gefäßentzündungen mittels PET, Sonographie oder Histologie kann somit als Hinweis auf eine eher länger dauernde Therapie dienen im Vergleich zu reinen PMR-Verläufen. Wie unsere Ergebnisse zeigen (Kap. 4.3.4.3.) gibt die Ausprägung der Entzündung im PET, gemessen anhand des TVS, jedoch keinen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung, d.h. auf die voraussichtlich benötigte Therapiedauer.

### 5.4.2. Rezidiv-Ereignisse

Die oben erwähnten langen Therapieverläufe der RZA-Patienten sind häufig durch zahlreiche Rezidive geprägt, bei denen die reduzierte GC-Dosis wieder erhöht werden muss. In unserem Kollektiv kam es bei 57,4% der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung zu ein oder mehreren Rezidiven (Kap. 4.4.3.). Auch in der Literatur wird berichtet, dass es in etwa der Hälfte der Fälle bei RZA-Patienten zu Rezidiven kommt (4,19,20,75,105,120,137). Als Auslöser werden ein zu rasches Reduzieren der GC-Dosis oder ein zu frühes Unterschreiten der individuell benötigten GC-Dosis genannt.

Wir differenzierten zwischen Major und Minor Rezidiven (siehe Kap. 3.2.6.), die insgesamt bei 27,8% bzw. 43,5% der Patienten auftraten (Abb. 16). Minor Rezidive wurden ähnlich häufig bei Patienten mit Gefäßbefall (41,8%) und alleiniger PMR-Symptomatik (46,3%) beobachtet. Die weitaus gefährlicheren Major Rezidive, bei denen es sich um ischämische Ereignisse oder eine durch die Intensität der Beschwerdesymptomatik erforderliche stationäre Behandlung handelt, ereigneten sich signifikant häufiger in den Gruppen mit nachgewiesener Entzündung der Gefäße (37,3%) als bei Patienten mit ausschließlicher PMR (12,2%) ( $p=0,0072$ ). Andere Autoren nehmen eine solche Unterscheidung nicht vor, jedoch kann das Auftreten von ischämischen Komplikationen als Pendant zu unseren Major Rezidiven herangezogen werden. Delecoeuillerie et al. machten die Beobachtung, dass es bei Patienten mit PMR in keinem Fall zu visuellen oder neurologischen Komplikationen kam, wohingegen diese ischämischen Ereignisse bei 19% der AT-Patienten auftraten (45). Außerdem erlitten in dieser Studie signifikant mehr AT- als PMR-Patienten ein Rezidiv (27% vs. 12%).

Zusammenfassend lässt sich somit folgende Aussage treffen: Patienten mit positivem PET oder mit nachgewiesener AT haben insgesamt nicht mehr Rezidive, aber dafür häufiger die schwerwiegende Major-Form. Somit kann das PET dazu beitragen, die Patienten zu identifizieren, die eine höhere Wahrscheinlichkeit für Major Rezidive und damit auch langwierigere Therapieverläufe haben und bei denen daher eine vorsichtiger GC-Reduktion und engmaschigere Kontrollen indiziert sind.

Wie bereits Blockmans und seine Arbeitsgruppe konnten auch wir innerhalb der PET positiven Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der FDG-Anreicherung im PET (TVS) und der Rezidivhäufigkeit feststellen (Tab. 22) (19,20).

### 5.4.3. Anwendung steroidsparender Therapeutika

Bei nicht ausreichender Suppression der entzündlichen Aktivität wurden in einigen Fällen steroidsparende Therapeutika nämlich Immunsuppressiva und als letzte Möglichkeit Biologika eingesetzt. Dabei wurde in unserer Untersuchung unterschieden, welche Therapeutika vor 2009 und welche danach verabreicht wurden, da ab 2009 neue Therapieempfehlungen der EULAR vorlagen, in denen mit der Evidenzstufe 1A zu einer frühzeitigen zusätzlichen Gabe immunsuppressiver Therapeutika insbesondere von Methotrexat geraten wurde (125). Das

hatte zur Folge, dass bereits bei Diagnosestellung einer RZA vermehrt MTX und seltener auch andere Immunsuppressiva zusätzlich zur GC-Therapie verordnet wurden. Es zeigte sich, dass deren Anwendung bei den Patienten mit positivem PET im Vergleich zum restlichen Kollektiv am häufigsten nötig war, nämlich bei 54,7% bzw. vor 2009 51,2% der PET positiven Patienten ( $p=0,0007$ ; vor 2009:  $p=0,0014$ ) (Abb. 15).

In einem Review zur Therapie bei RZA wird eine Häufigkeit von 41-48% für die Anwendung steroidsparender Therapeutika bei RZA-Patienten angegeben (107). Die etwas geringere Anwendungshäufigkeit könnte darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Studie auch PMR-Patienten eingeschlossen wurden, die bei uns nur in 19,5% bzw. vor 2009 in 20,7% der Fälle eine additive immunsuppressive Therapie erhielten.

Auch der Wechsel der immunsuppressiven Therapeutika bei 10 PET positiven Patienten mit bis zu 6 verschiedenen Pharmaka verdeutlicht, dass sich die Therapie der RZA bei den Patienten mit PET-positiver Entzündung der großen Gefäße häufig dadurch schwierig gestaltet, dass die Entzündungsaktivität durch alleinige Gabe von GC nicht adäquat supprimiert werden kann.

Da, insbesondere vor 2009, normalerweise bei Erstdiagnose nicht unmittelbar steroidsparende Medikamente eingesetzt wurden, sondern dies erst bei Auftreten eines Rezidivs oder der fehlenden Möglichkeit der GC-Reduktion erfolgte, sehen wir deren Einsatz als Hinweis für schwierige Therapieverläufe. Eine derartige Bewertung der Anwendung GC-sparender Therapeutika ist nach unserem Wissen bisher in keiner anderen Studie erfolgt.

#### **5.4.4. Komplikationen und Todesfälle**

Bei etwa 40% unseres Patientenkollektivs kam es zu Komplikationen oder zum Tod (Tab. 23, Abb. 17). Dieser hohe Anteil macht deutlich, wie schwerwiegend die RZA verlaufen kann. Patienten mit nachgewiesenem Gefäßbefall (PET pos und PET neg+AT) hatten signifikant mehr Komplikationen (49,3%) ( $p=0,0147$ ), insbesondere auch mehr ischämische Komplikationen (31,3%) ( $p=0,0219$ ), als die PMR-Patienten (PET neg+PMR und PET Enth) (insgesamt 24,4%, ischämisch 9,8%), was auch Delecoeuillerie et al. feststellten (45).

Die immer wieder berichtete erhöhte Inzidenz an Aortenaneurysmata und -rupturen (50,64,130,159) konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden. Nur bei einem Patienten fand sich 11 Monate nach der Erstdiagnose der RZA ein entzündlich bedingtes Aortenaneurysma, das operativ versorgt wurde und auch histologisch den Befund einer RZA erbrachte. Bei den restlichen Patienten kann aufgrund von fehlendem Screening und fehlender Langzeitbeobachtung keine Aussage über diese schwerwiegende Komplikation gemacht werden. Blockmans et al. stellten einen Zusammenhang zwischen erhöhter FGD-Aufnahme im PET und dem Aortendurchmesser bei RZA-Patienten fest (18): Patienten, die im PET eine starke Anreicherung an der Aorta zeigten, hatten signifikant größere Aortendurchmesser im Follow-up, sodass dem PET hierfür ein prognostischer Nutzen zugeschrieben werden kann. Kermani et al. konnten in einer Studie sogar nachweisen, dass eine Aortenbeteiligung bei RZA-

Patienten mit einer 2,6-fach erhöhten Mortalität gegenüber der gleichaltrigen Vergleichspopulation einhergeht (104). Daher sollten in regelmäßigen Abständen bildgebende Verfahren zur Verlaufsbeurteilung des Aortendurchmessers durchgeführt werden, um rechtzeitig nötige Interventionen durchführen zu können und einer eventuell tödlich endenden Ruptur zuvorzukommen.

GC-bedingte Nebenwirkungen, also schwerwiegende Infekte, steroidinduzierter Diabetes mellitus und osteoporosebedingte Frakturen, zeigten sich insgesamt bei ca. 21% unseres Kollektivs und zwar bei 24% der Patienten mit nachgewiesener Gefäßentzündung und 17% der PMR-Patienten, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist. Delecoeuillie et al. fanden in einer 1988 publizierten Studie einen signifikant höheren Anteil an steroidbedingten Nebenwirkungen bei Patienten mit Gefäßbeteiligung (53%) im Vergleich zu PMR-Patienten (8%) (45). In Arbeiten aus den Jahren 1994 bzw. 1997 berichteten Nesher et al. von GC-bedingten Nebenwirkungen bei 58% der AT-Patienten und Gabriel et al. bei 65% der PMR-Patienten (56,127). Die hohen Nebenwirkungsraten in diesen Untersuchungen könnten durch die früher höher dosierte Therapie und die damals seltene Anwendung steroidsparender Therapeutika, aber auch durch die längeren Beobachtungszeiten im Vergleich zu unserer Studie begründet sein.

Bezüglich der Mortalität bei RZA-Patienten wird sowohl von erhöhter (127,159), gleicher (129) und verringerter Mortalität (5) berichtet. Aus unserem Patientenkollektiv verstarben 6 Patienten, wovon 3 ein positives PET hatten und die anderen 3 zur PMR-Gruppe gehörten (Abb. 18). 3 der 6 Todesfälle sind möglicherweise durch eine RZA-bedingte Komplikation bedingt (siehe Kap. 4.4.4.). Da uns eine altersentsprechende Vergleichsgruppe fehlt, kann keine Aussage über die Mortalität bei RZA-Patienten gemacht werden.

## 6. Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mittels Fluor-18-Deoxyglucose (FDG) bei Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA), um mit den daraus gewonnenen Erkenntnissen eine zielgerechtere Diagnostik und Therapie dieser komplikationsreichen Erkrankung durchführen zu können.

Zu diesem Zweck wurden die Krankenakten von 108 Patienten ausgewertet, die seit der Inbetriebnahme eines PET-Gerätes am Klinikum Augsburg im November 2002 bis zur Beendigung der Datensammlung im Jahr 2010 eine FDG-PET-Untersuchung erhielten und bei denen die Diagnose einer RZA von einer Fachärztin für Innere Medizin/Rheumatologie entsprechend den ACR-Kriterien gestellt wurde. Bei allen Patienten wurde das FDG-PET nochmals von einem Facharzt für Nuklearmedizin beurteilt und das Ausmaß der entzündlichen Aktivität mit Hilfe des von Blockmans et al. vorgeschlagenen Total Vascular Score (TVS) bewertet (19).

53 der 108 Patienten zeigten Gefäßanreicherungen im PET (PET pos), 14 hatten eine Arteriitis temporalis (AT) jedoch ein negatives PET (PET neg+AT). Bei den 41 Patienten mit der Symptomatik einer Polymyalgia rheumatica (PMR) fanden sich im PET keine Entzündungen an den Gefäßen, jedoch bei 26 PMR-spezifische Anreicherungen an den Hüft- und Schultergelenken (Enthesitiden) (PET neg+PMR, PET Enth).

Unsere Auswertungen ergaben, dass ein PET in folgenden Fällen indiziert ist:

1. Bei Patienten mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und allgemeinem Krankheitsgefühl.  
Hier findet sich, vor allem wenn es sich um Patienten <70 Jahren handelt und Sehstörungen vorliegen, signifikant häufiger ein positiver PET-Befund als Hinweis auf eine bestehende RZA. Zugleich kann mit Hilfe des PET eine ebenfalls differentialdiagnostisch in Betracht kommende maligne Grunderkrankung vorerst ausgeschlossen werden.
2. Bei Verdacht auf eine Großgefäß-RZA (LV-RZA), die sich durch Hirnischämien oder Beschwerden aufgrund einer Minderperfusion von Gliedmaßen oder Organen manifestiert. Hier hat sich das PET als sehr sensitives diagnostisches Verfahren erwiesen.
3. Bei Patienten mit dringendem Verdacht auf eine RZA, bei denen jedoch die Ultraschalluntersuchung der craniofacialen Gefäße und/oder die Histologie der A. temporalis superficialis (ATS) unauffällig sind.  
Bei etwa einem Drittel unserer Patienten konnte die Diagnose einer RZA mit entzündlicher Beteiligung der Gefäße ausschließlich mit dem PET gestellt werden.

Die Höhe der Entzündungsparameter (CRP, BSG) lässt nicht auf das Ergebnis der PET-Untersuchung schließen, jedoch besteht eine signifikant positive Korrelation zum TVS, also zum Ausmaß der Gefäßentzündung im PET. Allgemein zeigt sich eine höhere Entzündungs-

aktivität bei Patienten mit nachgewiesener Entzündung der Gefäße im Vergleich zu Patienten mit ausschließlicher PMR-Symptomatik.

Bei zwei Drittel der Patienten mit AT ergab der PET-Befund einen gleichzeitigen Befall der Aorta und deren abgehenden Ästen, sodass auch bei der klassischen AT eine gleichzeitige Beteiligung der großen Gefäße vorliegen kann und somit auch deren Komplikationen auftreten können.

Bezüglich der Glukokortikoid(GC)-Wirkung auf das PET-Ergebnis wurden folgende Ergebnisse gefunden:

1. Durch eine bereits vor Durchführung der PET begonnene GC-Therapie nimmt die Wahrscheinlichkeit für ein positives PET von ursprünglich 86% auf 69% ab ( $p=0,1314$ ). Bei einer Therapiedauer von 0 bis maximal 7 Tagen ist die Wahrscheinlichkeit für ein positives PET jedoch signifikant höher als bei einer länger dauernden Therapie ( $p=0,0254$ ), sodass eine PET idealerweise bis maximal 7 Tage nach Beginn der GC-Therapie durchgeführt werden sollte.
2. Der TVS nimmt mit zunehmender Therapiedauer vor der PET-Durchführung signifikant ab ( $p<0,002$ ).
3. Eine hochdosierte GC-Stoßtherapie führt zu signifikant mehr negativen PET-Befunden ( $p=0,0303$ ).
4. Hinsichtlich der Dosis einer oral verabreichten GC-Therapie lassen sich keine Abhängigkeiten erkennen.

Zeigen sich im PET Hinweise auf eine Gefäßentzündung, so lässt sich bezüglich der Prognose des Krankheitsverlaufs Folgendes feststellen:

1. Es kann grundsätzlich zu sehr langen Therapieverläufen kommen, da Patienten mit positivem PET signifikant längere Therapieverläufe aufwiesen als PMR-Patienten ( $p<0,011$ ).
2. PET-positive Patienten benötigen signifikant häufiger steroidsparende Therapeutika wie Methotrexat oder andere Immunsuppressiva im Vergleich zum restlichen Kollektiv ( $p=0,0007$ , vor 2009  $p=0,0014$ ).
3. Im Vergleich zu PMR-Patienten treten bei Patienten mit nachgewiesener Vaskulitis gehäuft schwerwiegende Rezidive mit erneutem Aufflammen der Beschwerden, Krankenhausaufenthalten und ischämischen Ereignissen auf, die meist eine erneute Therapieeskalation erfordern und somit die Therapiezeit verlängern ( $p=0,0072$ ).
4. Bei fast der Hälfte der Vaskulitis-Patienten kommt es zu Komplikationen, wobei die ischämischen Komplikationen (Hirnschämie, Herzinfarkt, Erblindung) signifikant und die GC-bedingten Nebenwirkungen (Osteoporose-bedingte Frakturen, Infektionen, steroidinduzierter Diabetes mellitus) nur tendenziell im Vergleich zu PMR-Patienten erhöht sind.
5. Es verstarben nicht mehr PET-positive Patienten als Patienten ohne Gefäßanreicherungen.

Aufgrund unserer Ergebnisse erscheint folgendes Procedere bei der Diagnostik der RZA sinnvoll:

1. Bei Patienten mit klassischer AT-Symptomatik sollte zunächst eine Sonographie der craniofacialen sowie der extrakraniellen Gefäße wie der A. subclavia und axillaris und eine Biopsie der ATS durchgeführt werden. Falls sowohl Sonographie als auch Biopsie unauffällige Befunde liefern, aber weiterhin der dringende Verdacht auf eine RZA besteht, sollte ein FDG-PET durchgeführt werden. Unauffällige Laborparameter sollten nicht zum definitiven Ausschluss der Diagnose RZA führen.
2. Bei reiner PMR-Symptomatik ohne B-Symptomatik oder allgemeinen unspezifischen Krankheitssymptomen erscheint eine Sonographie der Gefäße nach ausführlicher Anamnese und Untersuchung als Diagnostik vor Therapiebeginn ausreichend zu sein.
3. Bei Verdacht auf eine okkulte RZA mit überwiegenden Allgemeinsymptomen und B-Symptomatik ist nach Durchführung einer Sonographie die PET-Untersuchung als nächstes diagnostisches Mittel durchzuführen, da das PET auch Aussagen zur bestehenden Differenzialdiagnose einer malignen Erkrankung machen kann.
4. Bei bestehenden Arm- oder Hirnischämien ist bei negativen Befunden in der Sonographie eine PET-Diagnostik dringend indiziert.
5. In allen Fällen sollte darauf geachtet werden, dass idealerweise das PET bis maximal 7 Tage nach Beginn der Glukokortikoid-Therapie durchgeführt wird, da anschließend nur noch etwa die Hälfte der PET-Befunde positiv sind.
6. Ein positives PET sollte als Hinweis für einen schwierigen und wahrscheinlich länger-dauernden Therapieverlauf und als Aufforderung zu vorsichtigen Reduktionsschemata und regelmäßigen klinischen und laborchemischen Kontrollen angesehen werden.



## Literaturverzeichnis

1. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O'Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 1994;120:987-92
2. Allison MC, Gallagher PJ. Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1984;43(3):416-7
3. Andersen T. Arteritis temporalis (Horton) (a symptom of a generalized vascular disease) a survey and a case with glaucoma. *Acta Med Scand* 1947;128:151-78
4. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long-term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1986;220(5):465-9
5. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long-term survival in giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. A follow-up study of 90 patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand* 1986;220(4):361-4
6. Aschwanden M, Kesten F, Stern M, Thalhammer C, Walker UA, Tyndall A, Jaeger KA, Hess C, Daikeler T. Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1356-9
7. Baldursson O, Steinsson K, Bjornsson J, Lie JT. Giant cell arteritis in Iceland: an epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1007-12
8. Barber HS. Myalgic syndrome with constitutional effects. *Polymyalgia rheumatica*. *Ann Rheum Dis* 1957;16:230-7
9. Barrier J, Pion P, Massari R, Peltier P, Rojouan J, Grolleau JY. Epidemiologic approach to Horton's disease in the department of Loire-Atlantique: 110 cases in 10 years (1970–1979). *Rev Med Interne* 1983;3:13-20
10. Bas-Lando M, Breuer GS, Berkun Y, Mates M, Sonnenblick M, Nesher G. The incidence of giant cell arteritis in Jerusalem over a 25-year period: annual and seasonal fluctuations. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1 Suppl 44):S15-7
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. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, Agostini D. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(9):1764-72
13. 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
14. Birkhead NC, Wagener HP, Schick RM. Treatment of temporal arteritis with adrenal corticosteroids: Results in 55 cases in which lesion was proven at biopsy. *JAMA* 1957;163:821-7

15. Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K, Hetzel A, Uhl M, Vaith P, Langer M. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2574-8
16. Bley TA, Uhl M, Carew J, Markl M, Schmidt D, Peter HH, Langer M, Wieben O. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1722-7
17. Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:19-28
18. Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loeckx D, Heye S, De Ceuninck L, Marchal G, Bobbaers H. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology* 2008;47:1179-84
19. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131-7
20. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology* 2007;46:672-7
21. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, Bobbaers H, Mortelmans L. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatic using positron emission tomography. *Rheumatology* 1999;38:444-7
22. 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
23. Blockmans D. PET in vasculitis. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1228:64-70
24. Boesen P, Sorensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county: a prospective investigation, 1982–1985. *Arthritis Rheum* 1987;30:294-9
25. Bongartz T, Matteson EL. Large vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:10-7
26. Both M, Ahmadi-Simab K, Reuter M, Dourvos O, Fritzer E, Ullrich S, Gross WL, Heller M, Bähre M. MRI and FDG-PET in the assessment of inflammatory aortic arch syndrome in complicated courses of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1030-3
27. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-7
28. Breuer GS, Neshet G, Neshet R. Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2009;36:794-6
29. 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;43:241-2

30. Bruce W. Senile rheumatic gout. *Brit Med J* 1888;2:811-3
31. Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 1981;24:1414-8
32. Campell RC. *Statistische Methoden für Biologie und Medizin*. Stuttgart New York: Thieme 1971
33. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001;44:2933-5
34. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L, Padula A, Boiardi L. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:17-24
35. Caselli RJ, Daube JR, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988;38:352-9
36. Caspary L, Schellong S. Large vessel vasculitis. *Internist (Berl)* 2009;50:958-63
37. Caspary L. Vasculitides of large vessels. *Vasa* 2011;40:89-98
38. Catanoso M, Pipitone N, Magnani L, Boiardi L, Salvarani C. New indications for biological therapies. *Intern Emerg Med* 2011;6 Suppl 1:1-9
39. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, Planchon B, El Kouri D, Connan L, Dupond JL, De Wazieres B, Dien G, Duhamel E, Grosbois B, Jeco P, Le Strat A, Capdeville J, Letellier P, Agron L. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol* 2000;27:1484-91
40. Czihal M, Förster S, Hoffmann U. Imaging diagnostics of large vessel vasculitis. *Radiologe* 2010;50:855-60
41. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Barraclough K, Bourke B, Fulcher J, Hollywood J, Hutchings A, Kyle V, Nott J, Power M, Samanta A. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:186-90
42. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, Bachta A, Dejaco C, Duftner C, Jensen HS, Duhaut P, Poór G, Kaposi NP, Mandl P, Balint PV, Schmidt Z, Iagnocco A, Nannini C, Cantini F, Macchioni P, Pipitone N, Amo MD, Espígol-Frigolé G, Cid MC, Martínez-Taboada VM, Nordborg E, Direskeneli H, Aydin SZ, Ahmed K, Hazleman B, Silverman B, Pease C, Wakefield RJ, Luqmani R, Abril A, Michet CJ, Marcus R, Gonter NJ, Maz M, Carter RE, Crowson CS, Matteson EL. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012;71:484-92
43. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:136-8
44. Dejaco C, Wagner AD. The pathogenesis of large vessel vasculitis. *arthritis+rheuma* 2010;30:193-8

45. Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen de Lara A, Paolaggi JB. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann Rheum Dis* 1988;47:733-9
46. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-Cell Responses in Giant Cell Arteritis. *Circulation* 2010;121:906-15
47. Duhaut P, Bosshard S, Calvet A, Pinede L, Demolombe-Rague S, Dumontet C, Loire R, Seydoux D, Ninet J, Pasquier J, Aymard M. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. *J Rheumatol* 1999;26:361-9
48. Duhaut P, Pinede L, Demolombe-Rague S, Loire R, Seydoux D, Ninet J, Pasquier J. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors: a multicenter, prospective case-control study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1960-5
49. Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark: association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol* 1996;23:112-9
50. Evans JM, Bowles CA, Bjornsson J, Mullany CJ, Hunder GG. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1539-47
51. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502-7
52. Förster S, Tato F, Weiss M, Czihal M, Rominger A, Bartenstein P, Hacker M, Hoffmann U. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa* 2011;40:219-27
53. Franzen P, Sutinen S, von Knorring J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study, 1984–1988. *J Rheumatol* 1992;19:273-6
54. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, Campanella V, Acciai C, Filippou G, Chellini F, Cosentino R, Marcolongo R. Evidence for synovitis in active polymyalgia rheumatica: sonographic study in a large series of patients. *J Rheumatol* 2002;29:123-30
55. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999;42:1255-8
56. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of anti-inflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997;40:1873-8
57. Gerber NJ. Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis. In: Miehle W, Hrsg. *Rheumatologie in Praxis und Klinik*. Stuttgart New York: Thieme 2000
58. Gilmour JR. Giant-cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol* 1941;53:263-77

59. Goder G. Durchblutungsstörungen des Auges und Biopsie der Arteria temporalis. VEB Georg Thieme, Leipzig 1968
60. 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;84:269-76
61. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, Uriarte E. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998;41:1497-504
62. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:249-56
63. Gonzalez-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Gil E, Rodríguez-Ledo P, Ollier WE. Visual manifestations of giant cell arteritis: trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:283-92
64. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pineiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:335-41
65. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Rivas MJ, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis in northwestern Spain: trend over an 18 year period. *Ann Rheum Dis* 2001;60:367-71
66. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Vazquez-Caruncho M, Dababneh A, Hajeer A, Ollier WE. The spectrum of polymyalgia rheumatica in northwestern Spain: incidence and analysis of variables associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol* 1999;26:1326-32
67. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:729-49
68. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:833-45
69. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in Northwestern Spain, 1988–1997: clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:292-308
70. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloy JA, Llorca J. Predictors of positive temporal artery biopsy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Eur J Intern Med* 2010;21:51
71. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloy JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, Martin J, Llorca J. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:61-8
72. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, Llorca J. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009;61:1454-61

73. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:289-93
74. Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatic and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol* 1997;24:1739-43
75. Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais AL, Bouroz-Joly J, Perez-Cousin M, Hatron PY, Devulder B. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:171-6
76. Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10:561-72
77. Han JW, Shimada K, Ma-Krupa W, Johnson TL, Nerem RM, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel wall-embedded dendritic cells induce T-cell autoreactivity and initiate vascular inflammation. *Circ Res* 2008;102:546-53
78. Harrison RJ. Steroid treatment in giant cell arteritis. *Br Med J* 1979;1(6168):954
79. Hartung J. Statistik. München: Oldenbourg 1995
80. Hauenstein C, Reinhard M, Geiger J, Markl M, Hetzel A, Treszl A, Vaith P, Bley TA. Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1999-2003
81. Haugeberg G, Paulsen PQ, Bie RB. Temporal arteritis in Vest Agder County in southern Norway: incidence and clinical findings. *J Rheumatol* 2000;27:2624-7
82. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol* 1997;123:285-96
83. Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:445-9
84. 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;146:621-30
85. Holl-Urich K, Noack F, Feller AC. Vasculitis: histopathology and differential diagnosis. *Z Rheumatol* 2009;68:320-8
86. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932;7:700-1
87. Horton BT, Magath TB. Arteritis of the temporal vessels: Report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1937;12:548-53
88. 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;33:1122-8
89. Hunder GG, Valente RM. Giant cell arteritis: Clinical aspects. In: Hoffman GS, Weyand CM, eds. *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. New York, Basel: Marcel Dekker 2002;425-41

90. Hunder GG. Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69:SI179-82
91. Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Med Clin North Am* 1997;81:195-219
92. Hutchinson J. Diseases of the arteries. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch Surg (Lond)* 1890;1:323-9
93. Janssen SP, Comans EH, Voskuyl AE, Wisselink W, Smulders YM. Giant cell arteritis: heterogeneity in clinical presentation and imaging results. *J Vasc Surg* 2008;48:1025-31
94. Jantzen G. Der blinde Harfner auf dem Grabrelief des Paatenemheb. Eine frühe künstlerische Darstellung der Arteriitis temporalis? *Materia Medica Nordmark* 1968;20:689-94
95. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11
96. Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1158-63
97. Kaiser H. Jacques E. Forestier (1890-1978) -the versatile. *Z Rheumatol* 2002;61:743-50
98. Kaiser H. Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica. In: Klingelhöfer J, Conrad B, Hrsg. *Neurologie für die Praxis*. München: Medizin & Wissen 2002
99. Kaiser H. Giant cell arteritis: the story. *Z Rheumatol* 2006;65:54,56-61
100. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:417-22
101. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 2005;142:359-69
102. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, Hunder GG, Gabriel SE, Ytterberg SR, Matteson EL, Warrington KJ. Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:149-54
103. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, Warrington KJ. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:866-71
104. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1989-94
105. Kesten F, Aschwanden M, Gubser P, Glatz K, Daikeler T, Hess C. Giant cell arteritis - a changing entity. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13272

106. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum* 2003;49:594-8
107. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Looock J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(1 Suppl 70):S114-29
108. Küker W, Gaertner S, Nägele T, Dopfer C, Schöning M, Fiehler J, Schöning M, Fiehler J, Rothwell PM, Herrlinger U. Vessel Wall Contrast Enhancement: A Diagnostic Sign of Cerebral Vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:23-9
109. Leistungs- und Referenzwertverzeichnis des Klinikum Augsburg, Stand 08.04.2011, Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Umwelthygiene, Medizinisches Versorgungszentrum: Fachgebiet Laboratoriumsmedizin
110. Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3-10
111. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathological documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:422-31
112. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1074-87
113. Lie JT. Temporal artery biopsy diagnosis of giant cell arteritis: lessons from 1109 biopsies. *Anat Pathol* 1996;1:69-97
114. Lucien M, Mathieu L, Verain M. Artérite nodulaire de la tête et du cou. *Arch Maladies du coeur* 1939;32:603
115. Machado EB, Gabriel SE, Beard CM, Michet CJ, O'Fallon WM, Ballard DJ. A population-based case-control study of temporal arteritis: evidence for an association between temporal arteritis and degenerative vascular disease? *Int J Epidemiol* 1989;18:836-41
116. 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;31:745-9
117. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789-97
118. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? *Medicine (Baltimore)* 2009;88:221-6
119. Mandell BF. General approach to the diagnosis of vasculitis. In: Hoffmann GS, Weyand CM, eds. *Inflammatory diseases of blood vessels*. New York, Basel: Marcel Dekker 2002;239-54



120. Martinez-Lado L, Calviño-Díaz C, Piñeiro A, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Lopez-Díaz MJ, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:186-93
121. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, Mola EM, Bonilla G. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008;67:625-30
122. 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;54:3310-8
123. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, Conrad M, Vosshenrich R. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:730-6
124. Moosig F, Czech N, Mehl C, Henze E, Zeuner RA, Kneba M, Schröder JO. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:870-3
125. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23
126. Nesher 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;50:1332-7
127. Nesher G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients. *J Rheumatol* 1994;21:1283-6
128. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:376-86
129. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ* 1989;299(6698):549-50
130. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complications (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:3522-31
131. Nuenninghoff DM, Matteson EL. The role of disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S29-34
132. Opherk C, Peters N, Dichgans M. Vaskulitis und genetisch bedingte Mikroangiopathien. *Internist* 2009;50:1200-9

133. Paulley JW. An arthritic rheumatoid disease. *Lancet* 1956;2:946-8
134. Petursdottir V, Johansson H, Nordborg E, Nordborg C. The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to cyclic fluctuations. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1208-12
135. Pfadenhauer K, Behr C. The contribution of ultrasound of the craniocervical arteries to the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Ophthalmol* 2007;1:461-70
136. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:403-8
137. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8
138. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation* 2008;118:1276-84
139. Rao K, 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
140. Regan MJ, Wood BJ, Hsieh YH, Theodore ML, Quinn TC, Hellmann DB, Green WR, Gaydos CA, Stone JH. Temporal arteritis and Chlamydia pneumoniae: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. *Arthritis Rheum* 2002;46:1056-60
141. Reinhard M, Schmidt D, Hetzel A. Colour-coded duplexsonography in giant cell arteritis – potentials and limitations. *Dtsch Arztebl* 2005;102: A 3414-3420
142. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53:93-9
143. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1396-402
144. Rodriguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Echevarria-Mayo JE, Rossello-Urgell J, Solans-Laqué R, Huguet-Redecilla P, Stone JH, Vilardell-Tarres M. No detection of parvovirus B19 or herpesvirus DNA in giant cell arteritis. *J Clin Virol* 2004;31:11-5
145. Saam T, Habs M, Cyran CC, Grimm J, Pfefferkorn T, Schüller U, Reiser MF, Nikolaou K. Neue Aspekte der MRT-Bildgebung zur Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden sowie der primären Angiitis des zentralen Nervensystems. *Radiologe* 2010;50:861-71
146. Saam T, Habs M, Pollatos O, Cyran C, Pfefferkorn T, Dichgans M, Dietrich O, Glaser C, Reiser MF, Nikolaou K. High-resolution black-blood contrast-enhanced T<sub>1</sub> weighted images for the diagnosis and follow-up of intracranial arteritis. *BJR* 2010;83:e182-4
147. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 6. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 1984
148. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-71
149. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:705-22

150. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008;372(9634):234-45
151. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum* 2004;51:264-8
152. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, Pipitone N, Catanoso MG, Restuccia G, Ghinoi A, Boiardi L. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:250-3
153. Salvarani C, Farnetti E, Casali B, Nicoli D, Wenlan L, Bajocchi G, Macchioni P, Lo Scocco G, Grazia Catanoso M, Boiardi L, Cantini F. Detection of parvovirus B19 DNA by polymerase chain reaction in giant cell arteritis: a case-control study. *Arthritis Rheum* 2002;46:3099-101
154. 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;123:192-4
155. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45:140-5
156. 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 or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:631-9
157. Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F, Mantovani W, Rossi F, Castri C, Capozzoli N, Baricchi R, Boiardi L, Chiaravalloti F, Portioli I. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991;34:351-6
158. Salvarani C, Macchioni PL, 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;5:205-15
159. Schaufelberger C, Bengtsson BA, Andersson R. Epidemiology and mortality in 220 patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1995;34:261-4
160. Scheel AK, Meller J, Vosschenrich R, Kohlhoff E, Siefker U, Müller GA, Strutz F. Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1507-10
161. Schmidt D, Schulte-Mönting J. Letter to the Editor. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1193
162. Schmidt D. Cranial arteritis - An Overview. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003;220:579-617
163. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Caspary L, Stiegler H. Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis). In: Dierkesmann R, Fleig WE, Heidrich H, Heimpel H, Koch KM, Meyer J, Müller OA, Specker C. Hrsg. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin: Leitlinien. München: Elsevier, Urban & Fischer 2006
164. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42

165. Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1406-8
166. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:96-101
167. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13156
168. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002;287:92-101
169. Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS. The epidemiology of giant cell arteritis: report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum* 1983;26:1214-9
170. Sonnenblick M, Nesher G, Friedlander Y, Rubinow A. Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study. *Br J Rheumatol* 1994;33:938-41
171. Sproul EE. A case of „temporal arteritis“. *New York State J Med* 1942;42:345-7
172. Tatò F, Hoffmann U. Giant cell arteritis: a systemic vascular disease. *Vasc Med* 2008;13:127-40
173. Tovilla-Canales JL. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:73-9
174. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R, Zwerina J, Harari O, Stone JH. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol* 2013;2013:912562
175. Wagner AD, Gérard HC, Freseman T, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Hudson AP, Zeidler H. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2000;43:1543-51
176. Wagner AD, Goronzy JJ, Weyand CM. Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis. Evidence for two components of the disease. *J Clin Invest* 1994;94:1134-40
177. Wagner N. Vaskulitis - Klassifikation und Immunpathogenese. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006;154:859-864
178. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:674-81
179. Watts RA, Scott DG. Classification and epidemiology of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11:191-217
180. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis. Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041-8
181. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-15

182. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-9
183. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of medium- and large-vessel vasculitis. *Z Rheumatol* 2009;68:100-7
184. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994;121:484-91
185. Weyand CM, Hunder NN, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. HLA-DRB 1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:514-20
186. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy JJ. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:457-66
187. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN-gamma and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:43-9
188. Weyand CM. The Dunlop-Dottridge Lecture: The pathogenesis of giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2000;27:517-22
189. Zerizer I, Tan K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, Al-Nahhas A. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol* 2010;73:504-9

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops danke ich für die Annahme meiner Doktorarbeit und für die Möglichkeit, diese an der Ludwig-Maximilians-Universität München einreichen zu können.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Jutta Weinerth und Herrn Dr. med. Karl Pfadenhauer für die stets engagierte und freundliche Betreuung und Unterstützung.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Christian Hrdina für die Mitbeurteilung der PET-Befunde sowie den Herren Dr. rer. oec. Hans-Georg Ruf und York Hilger für die Unterstützung bezüglich der statistischen Methoden und Auswertungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, durch deren ideale und materielle Unterstützung mein Studium und diese Arbeit erst möglich waren.

## Eidesstattliche Versicherung

**Brem Gerlinde Roswitha**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Bewertung der Aussagekraft der Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie bei Riesenzellerteritis**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand