

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke

**„Stellenwert der 18-FDG-PET(CT) in der Beurteilung der
Krankheitsaktivität der primären Großgefäßvaskulitiden“**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Janina Marie Ingenhoff

aus

Duisburg

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Pfluger
PD Dr. Johannes Rübenthaler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Michael Czihal

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2021

Meinen Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Großgefäßvakulitiden (Definition und Klassifikation)	1
1.2 Epidemiologie	4
1.3 Ätiologie und Pathogenese	5
1.4 Befallsmuster	6
1.5 Klinisches Erscheinungsbild	8
1.6 Diagnostik	13
1.7 Therapie	22
2. Zielsetzung	26
3. Material und Methoden	28
3.1 Patient*inneneinschluss	28
3.2 Diagnostische Maßnahmen	28
3.3 Bildgebende Verfahren	29
3.4 Scores	30
3.5 Statistische Auswertung.	32
4. Ergebnisse	33
4.1 Patient*innencharakteristika	33
4.2 Klinische Krankheitsaktivität	34
4.3 Entzündungsparameter und Krankheitsaktivität	35
4.4 FDG-PET(CT): Visuelle Analyse	37
4.6 FDG-PET(CT) und laborchemische Entzündungsparameter	40
4.7 FDG-PET(CT) und Krankheitsaktivität	41
4.8 Diagnostische Genauigkeit des FDG-PET(CT) in Relation zur Zeit nach Therapieeinleitung	44
5. Diskussion	46

6. Zusammenfassung	55
7. Literaturverzeichnis	56
8. Abbildungsverzeichnis	65
9. Abkürzungsverzeichnis	67
10. Anhang	68
10.1 ITAS 2010	68
10.2 Danksagung	69
10.3 Lebenslauf	70
10.4 Publikation	72
10.5 Eidesstattliche Versicherung	73

1. Einleitung

1.1 Großgefäßvaskulitiden (Definition und Klassifikation)

Die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu Arteriitis (TAK) werden nach der Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides von 2012 der Gruppe der primären Großgefäßvaskulitiden zugeteilt (1). Die Namensgebung begründet sich darin, dass diese Erkrankungen hauptsächlich die mittelgroßen und großen Arterien, nämlich die Aorta und ihre Abgänge, mit einer chronisch-granulomatösen Entzündung betreffen (2). Bei der TAK sind in erster Linie die Aorta und ihre primären Äste entzündlich verändert. Bei der RZA sind häufig die Äste der A. carotis externa, meist die A. temporalis superficialis, betroffen. Dies führte zum mittlerweile nicht mehr verwendeten Terminus „Arteriitis temporalis“. In bis zu 65 Prozent der Fälle sind neben kranialen Manifestationen ebenfalls die Aorta und ihre extrakranialen Äste involviert (3-5).

Histopathologisch sind die RZA und die TAK kaum voneinander zu unterscheiden, sodass als Kriterium zur Unterscheidung das Lebensalter bei Krankheitsbeginn ausschlaggebend ist, bei jüngeren Menschen unter 40 Lebensjahren wird demnach von einer TAK gesprochen, bei Menschen über 50 Lebensjahren von einer RZA (6). Aufgrund der Gemeinsamkeiten in Hinblick auf Histopathologie, Pathophysiologie und Befallsmuster wird von einigen Autoren diskutiert, dass RZA und TAK altersabhängige Ausprägungen ein und desselben Krankheitsbildes darstellen könnten. Diesbezüglich kann - zum aktuellen Zeitpunkt - jedoch noch keine definitive Aussage gemacht werden (1, 3, 6, 7).

Für die Klassifikation der Großgefäßvaskulitiden wurden 1990 die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) etabliert, ursprünglich zur korrekten Klassifikation von Patient*innen zu Studienzwecken (8-10). Bei drei oder mehr vorhandenen Kriterien in einem/r Patienten/-in kann eine TAK angenommen werden. Diese Klassifikationskriterien erreichen eine Sensitivität von 90,5% bei einer Spezifität von 97,8% (Tabelle 1) (10). Ebenfalls wurden für die RZA vom

ACR Kriterien ausgearbeitet, auch hier kann bei 3 oder mehr zutreffenden Kriterien eine RZA angenommen werden, dies mit einer Sensitivität von 93,5% und einer Spezifität von 91,2% (Tabelle 2) (8).

Tabelle 1, Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) für die Klassifikation der Takayasu Arteriitis [nach (8)]

Kriterium	Definition
Alter bei Krankheitsbeginn < 40 Lebensjahre	Entwicklung von Symptomen oder TAK-assoziiierter Befunde vor dem 40. Lebensjahr
Claudicatio der Extremitäten	Entwicklung oder Verschlechterung einer bewegungsabhängigen Muskelermüdung in mindestens 1 Extremität, vor allem in den oberen Extremitäten
Pulsabschwächung der A. brachialis	Pulsabschwächung 1 oder beider Brachialarterien
Blutdruckdifferenz von >10mmHg	Blutdruckseitendifferenz von >10mmHg des systolischen Blutdrucks der Arme
Flussgeräusche über A. subclavia oder Aorta	Flussgeräusch über 1 oder beiden Aa. subclaviae oder der abdominalen Aorta
Abnormales Arteriogramm	Arteriographische Darstellung von Verengungen oder Verschlüssen der gesamten Aorta, ihrer Hauptäste, großer Arterien der oberen oder unteren proximalen Extremitäten, welche nicht arteriosklerotisch, durch fibromuskuläre Dysplasien oder ähnliches bedingt sind; Veränderungen üblicherweise fokal oder segmental

Tabelle 2, Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) für die Klassifikation der Riesenzellarteriitis [nach (10)]

Kriterium	Definition
Alter bei Krankheitsbeginn $\geq$ 50 Lebensjahre	Entwicklung von Symptomen oder Befunde nach dem 50. Lebensjahr
Neuer Kopfschmerz	Neu aufgetretener oder neuartiger lokalisierter Schmerz in der Kopfregion
Abnormale A. Temporalis	Druckschmerzhaftigkeit der A. temporalis, oder Pulsabschwächung, nicht in Verbindung mit kranialer Arteriosklerose
Erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)	BKS $\geq$ 50mm/Stunde (nach Westergren)
Abnormale arterielle Biopsie	Biopsiepräparat der Arterie zeigt Vaskulitis, charakterisiert durch ein Überwiegen mononukleärer Zellinfiltration oder granulomatöse Entzündung, in der Regel mit multinukleären Riesenzellen

Aufgrund des Fehlens diagnostischer Kriterien werden diese jedoch häufig auch zur Diagnosestellung in der klinischen Praxis genutzt, sind für die klinische Diagnostik jedoch nicht validiert (11). Nicht jeder Patient erfüllt jedoch 3 oder mehr der genannten Kriterien zur Diagnosestellung einer Großgefäßvaskulitis. Gerade bei einer extrakranialen RZA muss die A. temporalis nicht betroffen sein, weshalb auch nicht obligat Kopfschmerzen vorhanden sind. Deshalb ist die Diagnosestellung anhand der ACR Kriterien allein in einigen Fällen nicht möglich. Die Diagnose einer Großgefäßvaskulitis wird heutzutage klinisch in der Regel durch eine Kombination aus Symptomen, Vaskulitis-verdächtigen Befunden in der körperlichen Untersuchung, bestimmten Laborparametern sowie einer bildgebenden Untersuchung gestellt (12).

1.2 Epidemiologie

Die Krankheitsinzidenzen beider Erkrankungen variieren regional. Während die TAK als Erkrankung von Patient*innen vor dem 40. Lebensjahr im asiatischen Raum häufiger auftritt, ist sie in Europa und Nordamerika eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz $<1/100.000/\text{Jahr}$ (9). Die RZA ist im Gegensatz dazu die häufigste Großgefäßvaskulitis mit einer Inzidenz von 5-30/100.000/Jahr, ansteigend mit fortschreitendem Alter ab dem 50. Lebensjahr. Die Prävalenz beträgt bis zu 200/100.000 in den USA und Europa. In Europa ist ein Nord-Süd-Gefälle der Inzidenz zu beobachten (4, 13, 14). Von Großgefäßvaskulitiden sind allgemein Frauen häufiger als Männer betroffen, bei der TAK beträgt das Verhältnis zwischen 4-9:1 (w:m), bei der RZA 2-3:1 (w:m) (2).

Studien zeigten, dass eine Assoziation der TAK mit anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen nicht selten ist. In Fallbeispielen konnte ein gemeinsames, jedoch teilweise zeitversetztes Auftreten von ankylosierender Spondylitis (M. Bechterew) sowie der TAK gezeigt werden. Auch zeichnete sich ein jüngeres Alter bei Erstmanifestation bei Koexistenz beider Erkrankungen ab (15). Da beide Erkrankungen verhältnismäßig seltene Erkrankungen darstellen, scheint ein zufälliger Zusammenhang unwahrscheinlich, jedoch werden für weitergehende Schlussfolgerungen weitere Studien benötigt (16). Ebenso zeigten neuere Studien ein gehäuftes Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, mit Großgefäßvaskulitiden, zumeist einer TAK. Auch hier ergaben sich Hinweise für ein insgesamt jüngeres Erkrankungsalter bei Erstmanifestation der Vaskulitis, wenn eine CED koexistent war (17).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die primären Großgefäßvaskulitiden sind autoimmuner Genese, jedoch ist die Ätiologie bis heute nicht abschließend geklärt. Risikofaktoren für das Auftreten einer RZA scheinen das weibliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter, infektiöse und nicht-infektiöse Umwelteinflüsse, skandinavische Abstammung und genetische Faktoren zu sein. Ein ähnliches Bild ergibt sich für die TAK, jedoch mit einem jüngeren Erkrankungsalter und gehäuft asiatischer Abstammung (14, 18). Als infektiöse Umwelteinflüsse werden virale und bakterielle Infektionen, zum Beispiel Parvo-B19-Virus und Chlamydia pneumoniae, diskutiert, jedoch konnte bisher kein zweifelsfreier Zusammenhang zwischen einer Infektion und der Krankheitsentstehung einer Großgefäßvaskulitis hergestellt werden (14). Eine genetische Komponente wird bei den Großgefäßvaskulitiden angenommen. Verschiedene HLA-Antigene konnten mit der RZA in Verbindung gebracht werden (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 und HLA-DRB1), während die TAK mit HLA-B52 assoziiert zu sein scheint (19, 20).

Auch wenn das Verständnis der Pathologie der primären Großgefäßvaskulitiden in den letzten Jahren stetig gewachsen ist, so ist der genaue Pathomechanismus noch unbekannt. Es wird angenommen, dass die Gefäßwandveränderungen sowohl bei der RZA als auch bei der TAK auf fehlgesteuerten, zellvermittelten Immunreaktionen beruhen, welche durch granulomatöse Infiltrationen der Gefäßwände zu Stenosen und Verschlüssen der Arterien führen (21, 22).

Pathophysiologisch wird eine Aktivierung von dendritischen Zellen in der Adventitia der Gefäße über „toll-like“-Rezeptoren angenommen, worüber anschließend ein T-Zell-vermittelter Entzündungsprozess mit Aktivierung und klonaler Expansion CD-4-positiver T-Lymphozyten eingeleitet wird. Es lassen sich in der akuten Erkrankungsphase in den betroffenen Gefäßwänden zwei Subpopulationen von CD-4-positiven Zellen nachweisen. Zum einen sind dies Interleukin-17-produzierende TH-17-Zellen, welche nach Einleitung einer Immunsuppression mittels Steroiden nicht mehr nachweisbar sind. Zum anderen sind dies die TH1-Zellen, welche Interferon- γ produzieren und nach

Therapieeinleitung mit Steroiden weiterhin im Gewebe persistieren. Somit könnten die TH1-Zellen für eine persistierende subklinische Entzündungsaktivität unter laufender Steroidtherapie ursächlich sein (23). Häufig zeigen sich mikroskopisch mehrkernige Riesenzellen am Übergang zwischen der Media und der Intima der Gefäßwände, welche durch eine Interferon- γ -vermittelte Aktivierung aus Makrophagen entstehen. Letztere rufen zum einen durch die Produktion und Freisetzung von weiteren Interleukinen die systemische Entzündungsreaktion wie auch die lokale Destruktion der Lamina elastica interna hervor. Ebenfalls erfolgt die Produktion und Freisetzung von Wachstumsfaktoren. Dies führt zu einer Proliferation von Myofibroblasten, welche durch die in der Folge entstehende Intimahyperplasie zu entzündlichen Gefäßstenosen führen (23). Das histopathologische Bild beider Erkrankungen weist dabei vergleichbare Veränderungen auf.

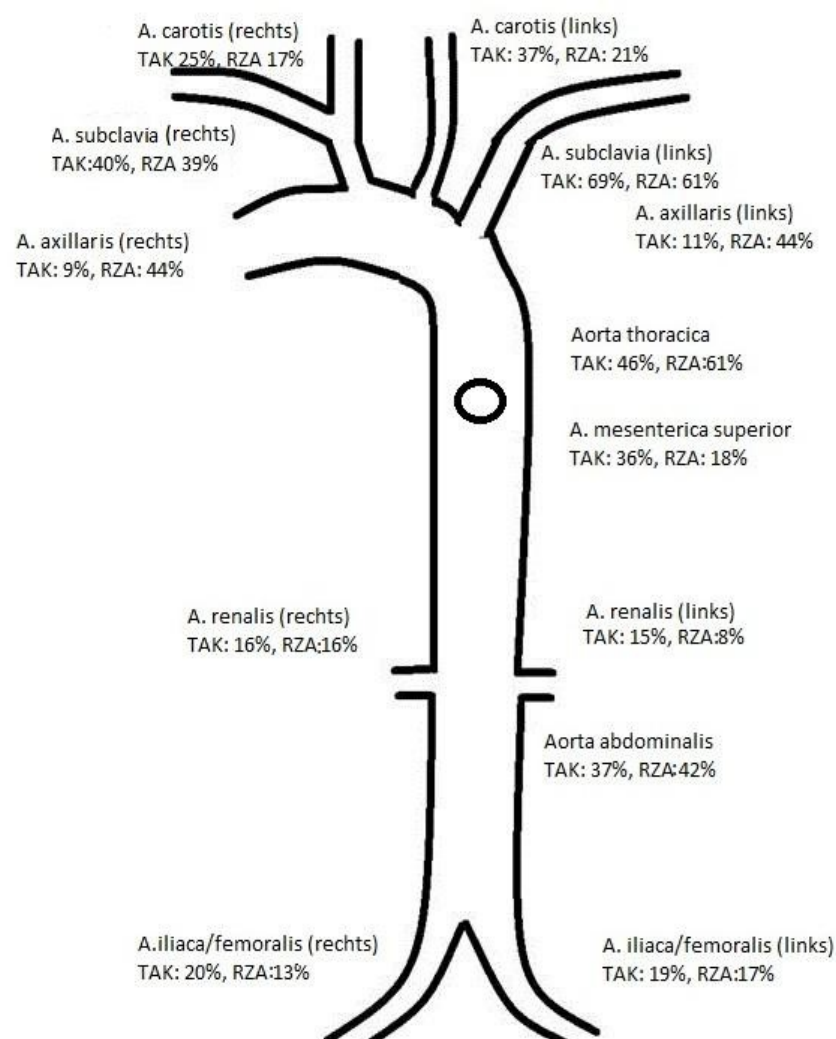
1.4 Befallsmuster

Prinzipiell können bei den Großgefäßvaskulitiden alle großen und mittelgroßen Arterien von der Vaskulitis betroffen sein, jedoch sind einige Lokalisationen, je nach Art der Vaskulitis, häufiger als andere anzutreffen. Ebenfalls zeigt sich eine Differenz in der Länge der Läsionen. Bei der RZA treten häufiger längere betroffene Gefäßabschnitte auf (Läsionslänge im Mittel 15cm) wohingegen bei der TAK häufig kürzere (im Mittel Läsionslänge 4,5cm) Gefäßabschnitte betroffen sind (24). Abbildung 1 zeigt schematisch die prozentuale Häufigkeit der involvierten Gefäße der beiden Großgefäßvaskulitiden.

Das Verteilungsmuster der RZA variiert von einer rein kranialen Beteiligung, klassischerweise bei der mit Befall der Temporalarterien sowie Ästen der Arteria ophthalmica, bis hin zu einer generalisierten Vaskulitis der großen extra- und intrakranialen Arterien (25). Studien haben gezeigt, dass ein extrakraniales Befallsmuster bei an RZA Erkrankten in 50-74% der Fälle zu beobachten ist (13, 26). Am häufigsten sind bei extrakranialen Manifestationen die Aorta selbst, sowie deren proximale Abgänge betroffen, in bis zu 75% der Fälle die A. subclavia sowie der A. axillaris und die proximale A. brachialis. Oftmals zeigen sich bilaterale Gefäßveränderungen (27-29). Ein Befall der A. carotis interna

und der A. vertebralis ist durchaus möglich und eine symptomatische Manifestation in diesen Gefäßterritorien wird in 3-4% der Fälle mit RZA beschrieben. Jedoch wurden bisher nur wenige Fälle identifiziert, in welchen sich die Vaskulitis in den intrakranialen Arterien nach dem Durchtritt durch die Dura mater fortsetzt. Somit ist eine intrakraniale Beteiligung als untypisch zu bezeichnen (30). Bei ca. 9% der Erkrankten finden sich ebenfalls vaskulitische Veränderungen ausschließlich in der unteren Extremität, am häufigsten in den Femoralarterien und ihren Abgängen (31). Seltener können ebenfalls die Mesenterial- und Nierenarterien betroffen sein (3).

Abbildung 1, Vergleichende Darstellung der Häufigkeit des Gefäßbefalls bei Takayasu Arteriitis (TAK) und Riesenzellerarteriitis (RZA) [nach (3)]



Das Verteilungsmuster der RZA ähnelt dem der TAK, jedoch ist bei der TAK die A. temporalis klassischerweise nicht involviert (32). In über 90% der Fälle ist die thorakale Aorta, meist im Aortenbogenbereich betroffen (29). Die häufigste Affektion im Bereich der direkten Aortenabgänge manifestiert sich in der A. subclavia, zumeist linksseitig (bis zu 76% der Fälle). Auch die A. carotis ist in 52% der Fälle involviert, auch hier häufiger im Bereich der linksseitigen A. carotis. Bei bis zu 38% der Patient*innen manifestiert sich eine TAK in der Aorta abdominalis sowie ihren viszerale Abgängen. Im Bereich der Nierenarterien zeigt sich ein vaskulitischer Gefäßbefall bei 26% aller Patient*innen mit einer TAK. Eine Affektion der Iliacalgefäße ist ebenfalls bei ca. 13% der Patient*innen zu beobachten (33, 34).

1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Großgefäßvaskulitiden sind systemisch-entzündliche Erkrankungen. Das Patient*innenalter bei Erstmanifestation unterscheidet sich in der Regel deutlich zwischen TAK und RZA. TAK-Patient*innen sind in der Regel jüngeren Alters (<40 Jahre), während RZA-Patient*innen stets mindestens 50 Jahre alt sind. Teilweise ist die Abgrenzung zwischen TAK und RZA jedoch schwierig, da beide Erkrankungen einige Gemeinsamkeiten in Bezug auf Befallsmuster (Beteiligung insbesondere der thorakalen Aorta und der supraaortalen Arterien) und daraus resultierende klinische Manifestationen haben (35, 36). Die Symptome richten sich aufgrund der systemischen Krankheitskomponente nicht ausschließlich nach dem variablen Ort der Gefäßschädigung.

Bei der TAK können zwei Krankheitsphasen unterschieden werden. In der Anfangsphase („prästenotische“ Phase) der Erkrankung können allein Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit (sogenannte B-Symptomatik), als Reaktion auf das entzündliche Geschehen im Körper, auftreten. Dadurch kann die Diagnosefindung erschwert und gar verzögert werden. Diese Phase kann Monate bis Jahre andauern (37, 38). Im weiteren Krankheitsverlauf („stenotische“ Phase) kommt es, je nach Ausprägung, durch Stenosierungen

und schlimmstenfalls Gefäßverschlüssen zu weiteren Symptomen, welche sich nach der jeweiligen Lokalisation richten und durch die daraus resultierende Gewebsischämie hervorgerufen werden (39).

Obstruktionen der hirnversorgenden Gefäße können zu Symptomen einer cerebralen oder okulären Ischämie führen, häufig belastungsabhängig aufgrund der hämodynamisch bedingten zerebrovaskulären Insuffizienz. Bei Mitbeteiligung der armversorgenden Gefäße kommt es zu Blutdruckunterschieden im Seitenvergleich, sowie zur Pulsabschwächung oder einem kompletten Pulsverlust. Häufiger ist die linke Seite schwerer betroffen als die rechte Seite. Die Beschwerden der Patient*innen äußern sich in diesem Fall als Schwäche oder schnelle Ermüdung des jeweiligen Armes, sowie einem Kälte- oder Taubheitsgefühl (40).

Beim Auftreten einer symptomatischen vaskulitischen Nierenarterienstenose durch Wandveränderungen im Bereich der Aorta abdominalis (sog. midaortic Syndrome) und/oder der Abgänge der Nierenarterien kann es zu einem therapieresistenten arteriellen Hypertonus oder einer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz kommen (41). Eine Inflammation der Mesenterialarterien kann sich durch eine abdominelle Angina mit postprandialem Bauchschmerz manifestieren (42).

Auch können Wandveränderungen im Bereich der Aorta abdominalis ebenso wie Veränderungen im Bereich der Becken-Beinarterien zu einer Claudicatio intermittens führen (43). Seltener sind auch die Pulmonalarterien involviert, was zu pulmonaler Hypertonie mit Dyspnoe, einem unspezifischen Husten, oder Zeichen einer Lungenarterienembolie führen kann (44, 45).

Die kraniale Manifestationsform der RZA mit dem typischen Befall der A. temporalis superficialis führt bei 2/3 aller Patient*innen zu meist temporal, manchmal aber auch okzipital/parietal lokalisiertem, oder generalisiertem, anhaltendem, und der/m Patient*in in dieser Intensität häufig vorher so nicht bekanntem Kopfschmerz. Abbildung 2 zeigt eine sichtbar geschwollene A. temporalis superficialis. Dabei ist die Arterie meist druckschmerzhaft (46, 47).

Abbildung 2, Geschwollener Frontalast der Temporalarterie bei einem Patienten mit kranialer RZA.



Eine Kauclaudicatio als hochspezifisches Syndrom der RZA wird in bis zu 40-50% der Fälle beobachtet und ist ähnlich wie die transiente oder anhaltende Diplopie ein Prädiktor von schwerwiegenden Durchblutungsstörungen des Sehnervs oder der Retina (2). Weitere typische Symptome der kranialen RZA sind Kämm Schmerzen und eine Hyperalgesie/Hypästhesie der Kopfhaut. Selten finden sich auch Kopfhaut-, Lippen- und Zungennekrosen (48, 49). Abbildung 3 zeigt das klinische Bild einer Skalpnekrose bei RZA (50).

Abbildung 3, Ausgedehnte Skalpnekrosen im Okzipitalbereich bei einer Patientin mit RZA



Ophtalmologische Komplikationen sind mit bis zu 37% häufig und treten in der Regel als Frühkomplikationen der RZA vor dem Beginn einer Kortikosteroidtherapie auf. Die häufigste RZA-bedingte okuläre Durchblutungsstörung ist die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), gefolgt vom Zentralarterienverschluss (13, 29). Beide Manifestationen äußern sich bei den Betroffenen mit akut einsetzenden, teils zunächst fluktuierenden, in Bezug auf das betroffene Auge in aller Regel schmerzlosen, Visus- und Gesichtsfeldeinschränkungen bis hin zur kompletten Amaurosis. Ohne medikamentöse Therapie ist innerhalb weniger Tage bis Wochen auch eine Affektion des anderen Auges wahrscheinlich, wohingegen mit der

immunsuppressiven Therapie die komplette Erblindung in aller Regel vermieden werden kann (51). Stenosierungen oder Verschlüsse der A. carotis interna oder der A. vertebralis können zu neurologischen Ausfällen bis hin zum cerebralen Insult führen, typischerweise im Bereich der hinteren Strombahn (30).

Die Symptomatik des Gefäßbefalles bei der extrakranialen RZA ähnelt häufig dem Beschwerdebild der TAK aufgrund des ähnlichen Befallsmusters. Eine Beteiligung der armversorgenden Arterien äußert sich oftmals in einer ischämischen Symptomatik, wie einer Claudicatio der betroffenen Extremität oder einem sekundären Raynaud-Phänomen (35). Bei 40% der Erkrankten tritt ein Pulsverlust oder eine Pulsabschwächung auf. Ebenso häufig ist eine Seitendifferenz des systolischen Blutdrucks von mehr als 15mmHg zu beobachten (5). Darüberhinaus ist die extrakranielle RZA in ihrer nicht stenosierenden Form eine bedeutsame Ursache des Fiebers unklarer Genese bei älteren Patient*innen. Typischerweise ist dann auch die thorakale, seltener die abdominale Aorta betroffen. Diese Beteiligung der thorakalen Aorta verläuft ansonsten in der Regel zunächst klinisch stumm, jedoch kann es im Verlauf zur Ausbildung eines Aneurysmas oder zu einer Aortendissektion kommen, welche nicht selten letal enden (2, 35). Ebenfalls kann jedoch auch die Aorta ascendens betroffen sein. Durch die Inflammation kann sich der Klappenring der Aortenklappe weiten und so zu einer Aortenklappeninsuffizienz führen.

Ein seltener Manifestationsort sind auch die Koronararterien. Hierbei kann es jedoch durch Stenosen und Verschlüsse der Arterien selber, oder der Ostien der Herzkranzgefäße, zu schwerwiegenden Komplikationen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt oder auch dem plötzlichen Herztod kommen (4, 52).

Viele der Patient*innen mit RZA leiden auch unter Muskel- oder Gelenkschmerzen im Sinne einer Polymyalgia rheumatica (PMR). Neuere Studien zeigten, dass 40-60% der Patient*innen mit einer neudiagnostizierten RZA auch die Symptome einer PMR haben. Ebenso können 16-21% der Patient*innen mit einer PMR im weiteren Krankheitsverlauf eine RZA entwickeln (53). Die PMR tritt typischerweise mit einer bilateralen, morgendlich betonten

Muskelsteifigkeit, einhergehend mit Schmerzen betont im Bereich des Nackens, Schulter- sowie Beckengürtels auf. Die Symptomatik tritt vor allem Morgens auf und bessert sich durch Bewegung (54, 55).

1.6 Diagnostik

Die Diagnose einer Großgefäßvaskulitis wird heutzutage durch eine Kombination aus typischen Symptomen, vaskulitis-verdächtigen Befunden in der körperlichen Untersuchung, erhöhten humoralen Entzündungsparametern und Nachweis der vaskulären Inflammation, bzw. deren morphologischen Folgezuständen anhand bildgebender Verfahren gestellt (12). Weiterhin spielt das Alter der Patient*innen zur Unterscheidung zwischen den Großgefäßvaskulitiden eine entscheidende Rolle. Bei Patient*innen, welche jünger als 40 Jahre sind, liegt eine TAK vor, bei Patient*innen älter als 50 Jahre ist eine RZA anzunehmen.

Eine ausführliche Anamnese ist dabei essenziell. Häufig beklagen Patient*innen das Vorliegen einer B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sowie Abgeschlagenheit. Muskel- und Gelenkschmerzen, bzw. Ischämiesymptome im Sinne einer Arm- oder Beinclaudicatio oder ein Raynaud-Phänomen können in der Anamnese wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Großgefäßvaskulitis geben. Weiterhin sollte insbesondere auf neu aufgetretene Kopfschmerzen, Sehverschlechterung sowie eine Kauclaudicatio eingegangen werden. Diese Symptomatik kann Hinweise für eine kraniale Beteiligung bei einer RZA geben.

Bei der körperlichen Untersuchung empfiehlt sich eine seitenvergleichende Erhebung des Pulsstatus hinsichtlich Pulsabschwächung oder Pulsverlust, eine seitenvergleichende Blutdruckmessung an allen Extremitäten zur Dokumentation einer gegebenenfalls vorliegenden Seitendifferenz des Blutdrucks, sowie die Auskultation von Strömungsgeräuschen über den großen Gefäßen: A. carotis, A. subclavia, A. axillaris sowie der Aorta und der A. renalis, sowie an der A. femoralis, da diese Hinweise auf Stenosen liefern können. Ein axilläres

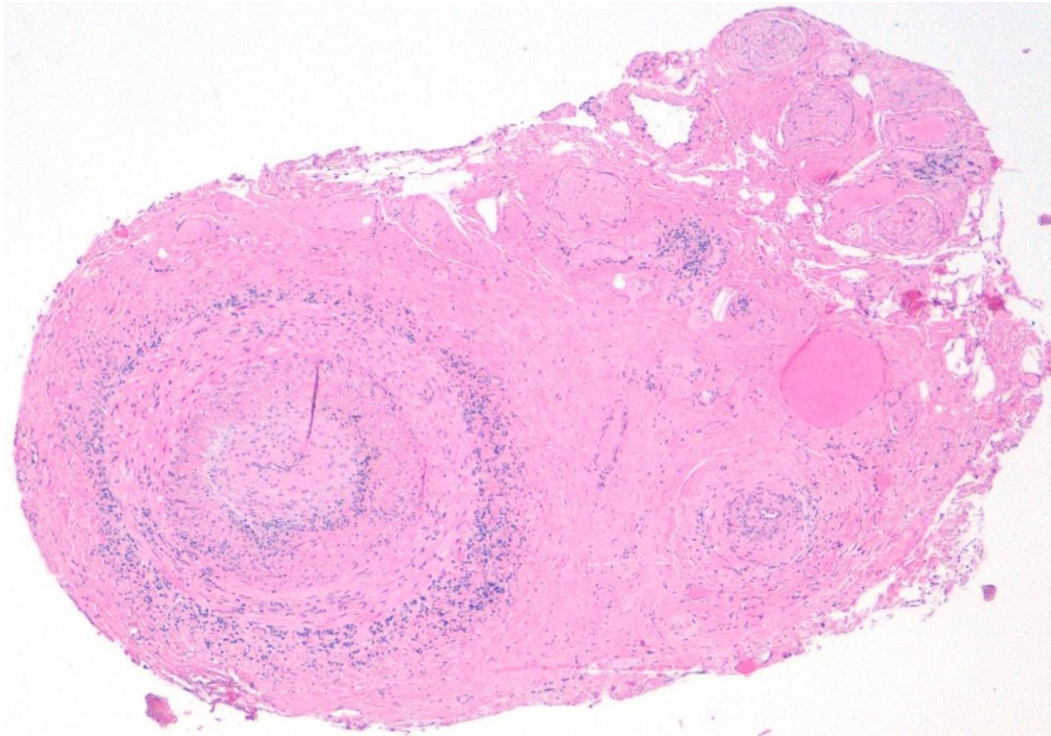
Strömungsgeräusch tritt nahezu ausschließlich bei Großgefäßvaskulitiden auf, weshalb hierauf ein besonderes Augenmerk gelegt werden sollte. Geräusche über den Carotiden oder den großen Beingefäßen hingegen treten häufig auch bei atherosklerotischen Veränderungen auf (13). Bei kranialer Beteiligung der RZA kann die Inspektion und Palpation in Bezug auf Druckschmerz, Verhärtung, Pulsabschwächung oder -verlust der A. temporalis ebenfalls Hinweise liefern. Bei ophthalmologischen Symptomen mit Visuseinschränkung und Sehverlust sollte ebenfalls zeitnah eine augenärztliche Vorstellung erfolgen (2, 12).

Für die Diagnose einer Großgefäßvaskulitis gibt es keine spezifischen Laborparameter. Oftmals zeigen sich jedoch die Entzündungsparameter C-reaktives-Protein (CRP) sowie die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) als Zeichen eines systemischen Entzündungsprozesses deutlich erhöht. (56). Auch unspezifische Blutbildveränderungen im Sinne einer reaktiven Thrombozytose oder einer Anämie aufgrund der chronischen Entzündungsaktivität können vorhanden sein (2).

Als Goldstandard zur Diagnosesicherung einer kranialen RZA galt zuletzt noch die Temporalarterienbiopsie (TAB). Die Mindestlänge des Biopsats sollte wenigstens 10mm, besser jedoch 20mm betragen, um die spezifischen Veränderungen der Gefäßwand in verschiedenen Gefäßabschnitten beurteilen zu können. Falsch-negative Resultate kommen jedoch durch das Vorhandensein von unveränderten neben veränderten Gefäßabschnitten, sogenannten skip-lesions, in bis zu 30% der Fälle vor (57). Abbildung 4 zeigt ein histologisches Präparat nach Temporalarterienbiopsie mit den typischen Riesenzellen bei RZA.

Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt neuerdings neben der klinischen Untersuchung aufgrund der breiten Verfügbarkeit und der hohen diagnostischen Güte eine frühzeitige Bildgebung alternativ zur histologischen Sicherung der Diagnose. Der Behandlungsbeginn der Erkrankung soll durch die Diagnostik keinesfalls verzögert werden (58, 59).

Abbildung 4, Histologisches Präparat eines Temporalarterienbiopsats. Adventitiell betontes Infiltrat von Entzündungszellen und Obliteration des Lumens durch Intimahyperplasie



Studien zeigten, dass entzündlich veränderte Temporalarterien bei der RZA in der Sonographie oftmals ein sogenanntes Halo-zeichen (homogene, echoarme, oftmals konzentrische Wandverdickung) aufwiesen. Die alleinige sonographische Darstellung der Temporalarterien mittels Farbduplexsonographie hatte in Studien eine Sensitivität von bis zu 88% und eine Spezifität bis zu 97% für die Diagnosestellung einer kranialen RZA und ersetzt heute die Biopsie in den meisten Fällen. Durchgeführte Metaanalysen zeigten eine gepoolte Sensitivität von 77% und eine gepoolte Spezifität von 96%. Bei beidseitigem Halozeichen der A. temporalis superficialis stieg die Spezifität auf 100% (59-61). In der TABUL-Studie, einer prospektiven multizentrischen Studie, wurde der Stellenwert der Temporalarterienbiopsie im Vergleich zum Ultraschall der Temporalarterien verglichen. In dieser Studie wies die Temporalarterienbiopsie eine Sensitivität von nur 39% auf, bei einer Spezifität von 100%. Die Ultraschalluntersuchung zeigte im Vergleich eine Sensitivität von 54% bei einer Spezifität von 81% (57).

Im Gegensatz zur RZA gibt es keinen etablierten Goldstandard zur Diagnosestellung der TAK. Aus diesem Grund wird eine detaillierte Darstellung der großen Arterien mittels bildgebender Verfahren empfohlen, welche ebenfalls für die Darstellung affektierter Gefäße der extrakranialen Riesenzellarteriitis nützlich sind. Dafür eignen sich besonders die (Duplex-) Sonographie, kontrastmittelunterstützte Magnet-Resonanz-Tomographie mit Angiographie (MRT/MRA), die computertomographische Angiographie (CTA), sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (62). Nur falls diese Verfahren nicht verfügbar sind, kann eine konventionelle Angiographie durchgeführt werden (60).

Die konzentrische Wandverdickung infolge myointimaler Hyperplasie kann auch in den großen Gefäßen bei extrakranialer RZA sowie bei der TAK (dann „Makkaronizeichen“) dargestellt werden, und hat dann ebenfalls eine Spezifität von nahezu 100% (63). Die häufig befallenen Gefäße A. subclavia, A. axillaris und die proximale A. brachialis, die abdominelle Aorta sowie die Becken- und Beinarterien lassen sich oftmals sonographisch in Bezug auf Gefäßwanddicke, Halozeichen, Stenosen sowie Verschlüsse gut darstellen. Auch können arteriosklerotische Veränderungen von Gefäßen zumeist differenziert werden. Limitiert ist die Sonographie im Bereich der thorakalen Aorta und der abdominalen Aorta im Falle von Darmgasüberlagerung und Adipositas (28). Die Duplexsonographie ist eine weitverbreitete und kostengünstige, jedoch stark untersucherabhängige (z.B. Erfahrung, technisches Können) und geräteabhängige (Qualität des Ultraschallgeräts) Methode zur Diagnostik bei vermuteter Großgefäßvaskulitis sowie zur Verlaufskontrolle unter Therapie. Aufgrund ihrer breiten und schnellen Verfügbarkeit ist sie auch zur Verlaufskontrolle gut geeignet (59). Ein typischer duplexsonographischer Befund mit echoarmer Wandverdickung und bestehender Stenosierung der linken A. axillaris bei einem Studienpatienten mit RZA ist in Abbildung 5 dargestellt. Analog dazu zeigt Abbildung 6 das Makkaronizeichen der A. carotis communis links bei einem Patienten mit TAK.

Abbildung 5, Duplexsonographischer Befund bei RZA: ausgeprägte echoarme konzentrische Wandverdickung der A. axillaris mit resultierend hochgradiger Stenosierung.

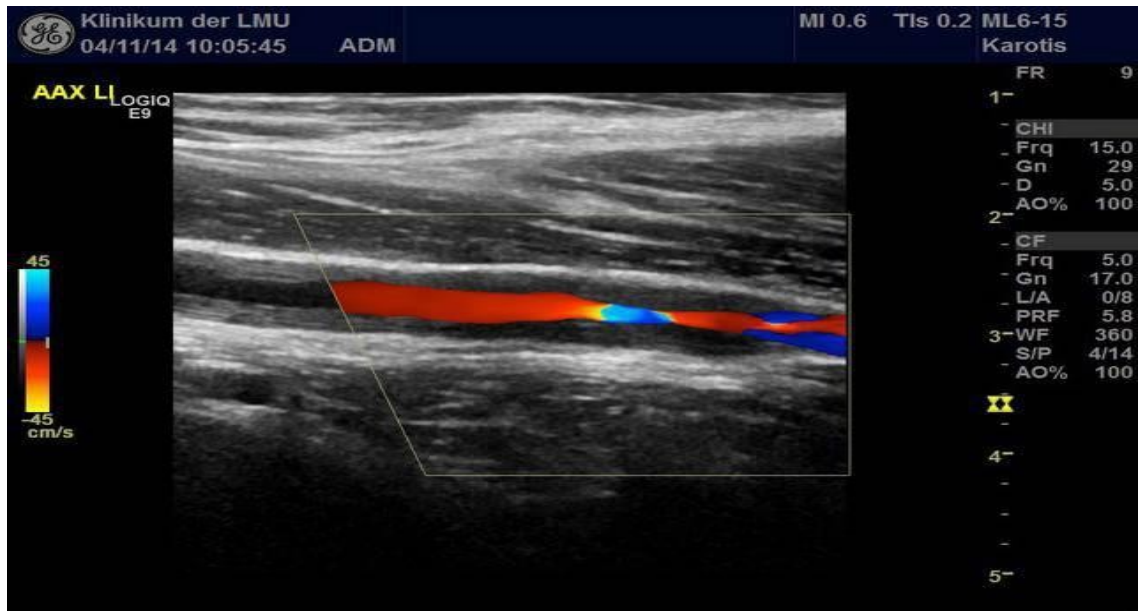
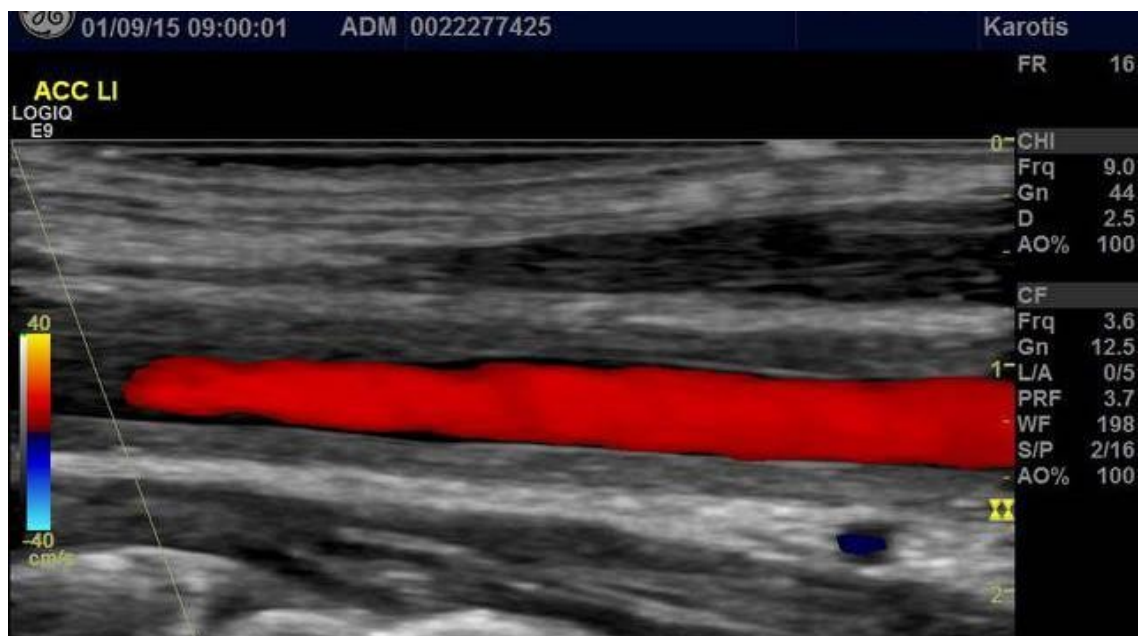


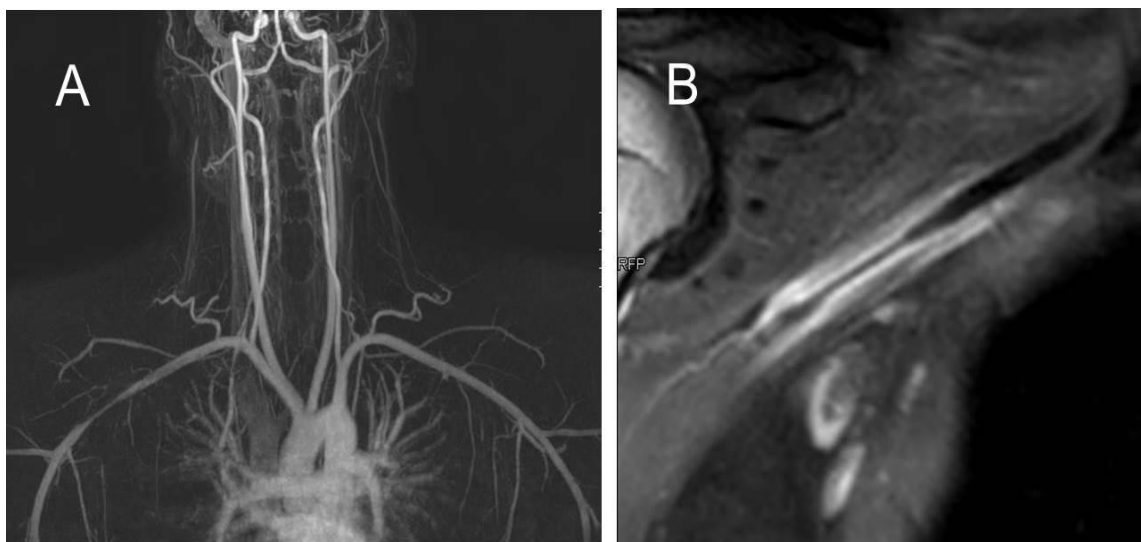
Abbildung 6, Makkaronizeichen bei TAK, konzentrische Wandverdickung mittlerer Echogenität der A. carotis communis.



Die MRT, für gewöhnlich mit Kontrastmittelgabe durchgeführt, hat sich in den letzten Jahren als hilfreiches Diagnostikum bei beiden Formen der Großgefäßvaskulitis etabliert (Abbildung 7). Neben der Lumendarstellung in der

MRA erlaubt die MRT eine hochauflösende Beurteilung der Gefäßwand (Gefäßwandödem, Kontrastmittelaufnahme) und erlaubt dadurch Verlaufskontrollen unter laufender immunsuppressiver Therapie. Ein Vorteil der MRT gegenüber der PET und der CT ist, dass der Patient dabei keiner Strahlenbelastung ausgesetzt wird. In Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung werden unterschiedliche MR-Sequenzen gewählt. Die T1 gewichtete MRT eignet sich sowohl zur weiterführenden Diagnostik bei kranialer Vaskulitis als auch bei extrakranialer Manifestation zur Detektion von inflammatorischem Geschehen im Bereich der Gefäßwände. Die T2-Wichtung ist weniger Sensitiv und artefaktbehaftet (59, 63, 64). Gemäß aktueller EULAR-Empfehlungen sollte die MRT als primäres Diagnostikum bei TAK gewählt werden. Bei der RZA ist eine MRT bei der extrakranialen Verlaufsform sowie zur Detektion einer Aortitis aufgrund der limitierten Aussagekraft einer Sonographie in diesem Bereich sinnvoll (59).

Abbildung 7, MRT bei Großgefäßvaskulitis. Darstellung einer hochgradigen Stenose der A. axillaris bei RZA in der MR-Angiographie (A); Darstellung der kontrastmittelaufnehmenden konzentrischen Wandverdickung in T1-gewichteter Black-blood-Sequenz nach Kontrastmittelgabe (B).



Mittels einer sog. Kardio-MRT kann neben der Form auch die Funktion des Herzens beurteilt werden, sodass diese Untersuchung bei Verdacht auf kardiale Beteiligung im Rahmen einer TAK sinnvoll eingesetzt werden kann (63).

Die CTA ist heute in der medizinischen Regelversorgung an den meisten Standorten schnell und rund um die Uhr verfügbar. Auch die Untersuchungszeit ist wesentlich geringer als bei einer MRA. Dennoch gibt es nur wenige Studien die den Stellenwert einer CTA in der Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden evaluiert haben. Hierbei ergab sich in einer Studie eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 78% (65). Bedacht werden muss hierbei auch die Strahlenbelastung sowie die Notwendigkeit der Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels zur Gefäßdarstellung. Oftmals wird heute bei der Fragestellung einer Großgefäßvaskulitis die CT in einem Hybridverfahren mit der PET kombiniert (59).

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren mit der Möglichkeit, nichtinvasiv metabolische Vorgänge in einem Organismus darzustellen. Dabei werden radioaktiv markierte Glukoseisotope (¹⁸Fluordesoxyglukose, ¹⁸FDG) intravenös appliziert. Diese reichern sich an metabolisch aktiven Stellen im Körper an. Entzündliche Veränderungen, wie sie in den Gefäßen bei der RZA und TAK vorkommen, reichern diesen Tracer, aufgrund einer Überexpression von Glukosetransportern sowie glykolytischen Enzymen, vermehrt an (66). Dies kann in einer 2D Ganzkörperdarstellung visualisiert werden. Die Kombination einer PET mit einer Computertomographie (CT) ermöglicht Rückschlüsse auf den anatomischen Lagebezug hypermetaboler Strukturen. Abbildung 8 zeigt die Inflammation der Aorta thoracica in einer PET (maximum intensity projection) sowie fusioniert in einer PET(CT) (12).

Die Glukoseaufnahme in das Gewebe wird in verschiedenen sogenannten „Regions Of Interest“ (ROI) - bei Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis im Bereich der Wand der großen Arterien - registriert und kann anschließend visuell oder semiquantitativ analysiert werden. Die visuelle Analyse erfolgt in der klinischen Routine nach gültigen Empfehlungen vergleichend gegenüber der Aufnahme des Radiopharmakons in der Leber. Eine etablierte diagnostische Skala, dargestellt in Tabelle 3, umfasst vier Stufen der vaskulären gegenüber der hepatischen Anreicherung. Die Stufen 2 und 3 dieser visuellen Skala sind bei der Analyse der thorakalen Aorta und der supraaortalen

Arterien als spezifischer Anhalt für das Vorliegen einer Großgefäßvaskulitis zu werten (63, 66). Jedoch muss berücksichtigt werden, dass im Bereich der Beinarterien aufgrund deutlicher arteriosklerotischer Veränderungen in einigen Fällen auch eine mit der Leber vergleichbare Anreicherung in der Gefäßwand bei insbesondere älteren Individuen ohne Großgefäßvaskulitis gesehen werden kann (25).

Abbildung 8, PET (maximum intensity projection) bei einer Patientin mit unbehandelter extrakranialer RZA und Befall der thorakalen Aorta sowie bilateral im Bereich der arm- und beinversorgenden Arterien (A); Inflammation der Aorta thoracica im PET(CT) (B)

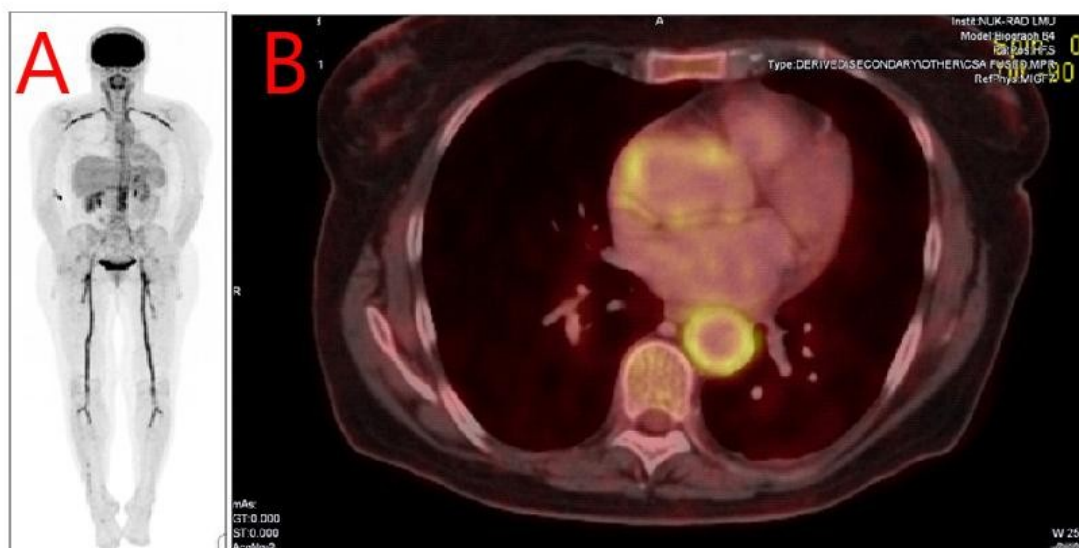


Tabelle 3, Abbildung nach Förster et al. Vasa 2011(25)

0	Keine FDG-Aufnahme
1	Minimale FDG Aufnahme, FDG-Metabolismus geringer als in der Leber
2	FDG-Metabolismus vergleichbar mit dem der Leber
3	Intensive FDG Aufnahme, FDG Metabolismus höher als in der Leber

Bei der semiquantitativen Methode mittels Messung und Interpretation der Standardized Uptake Values (SUV) wird die gemessene Radioaktivität der ^{18}F FDG in dem jeweiligen Gefäßabschnitt im Verhältnis zur injizierten Gesamtradioaktivität pro Körpergewicht gemessen. Bei dieser Methode wird ebenfalls eine vierstufige Skala von 0 bis 3 zur Beurteilung herangezogen. Anschließend kann darauf basierend zusätzlich ein „Total Vascular Score“(TVS) berechnet werden, bei welchem die verschiedenen Gefäßregionen und deren jeweilige Traceraufnahme zu einem Ergebnis zusammengezählt werden (67).

Alternativ können zur semiquantitativen Bestimmung von Aktivitätsvorgängen sog. Target –to –Background –Ratios (TBR) bestimmt werden. Neuere Studien zeigten, dass sich besonders die Target-to-bloodpool-Ratio bei der Diagnostik von Großgefäßvaskulitiden eignet. Hierzu wird ein bestimmtes Target (SUVmax der zu untersuchenden Arterie) ins Verhältnis mit dem mittleren SUV(mean) eines ROI der V. cava superior oder inferior gesetzt. Vorteil dieser Methode ist, dass Effekte durch den Zeitpunkt des Scans nach Tracerapplikation, Dosierung des applizierten Tracers oder des Körpergewichts eliminiert werden. Limitationen dieser Methode entstehen durch Begleiterkrankungen, wie z.B. einen erhöhten Blutzuckerspiegel durch einen Diabetes mellitus oder Insuffizienzen von Leber und Nieren (68).

Insgesamt scheint in den aktuellen Studien die PET vor allem in Kombination mit einer CT ein zuverlässigeres Ergebnis bezüglich der Sensitivität zur Detektion von entzündlichen Gefäßabschnitten sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle unter immunsuppressiver Therapie bei Großgefäßvaskulitiden zu liefern als die MRT, weshalb die neuen EULAR-Empfehlungen dahingehend angepasst wurden (59, 69).

In einer Metaanalyse retrospektiver Studien konnte eine gepoolte Sensitivität von 76% und eine gepoolte Spezifität von 93% ermittelt werden (70). Eine neuere prospektive Studie zeigte eine Sensitivität bzw. Spezifität von 85% bzw. 83% zur Diagnose einer Großgefäßvaskulitis mittels PET(CT) (65).

1.7 Therapie

Aufgrund der autoimmunen Pathogenese der primären Großgefäßvaskulitiden beruht die Therapie in erster Linie auf der medikamentösen Suppression des Immunsystems. Auch heutzutage noch wird eine rasche Remissionsinduktion am effektivsten durch die Gabe von Glukokortikoiden erreicht. Vorrangiges Ziel dieser Therapie ist die Vermeidung von ischämiebedingten Komplikationen, beispielsweise der Erblindung bei der kranialen RZA, sowie der Extremitäten- und Organischämie bei der extrakranialen RZA und TAK. Darüber hinaus geht es um das Erzielen von Symptommfreiheit bzw. -linderung, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen und nicht zuletzt um die Reduktion des Risikos für Spätkomplikationen (insbesondere Aneurysmen der thorakalen Aorta).

Die ganz überwiegende Mehrzahl der Erkrankten spricht zügig mit einem Rückgang der klinischen Symptome, sowie einem Rückgang der laborchemischen Entzündungsparameter auf die Einleitung der Therapie an (71). Die EULAR empfiehlt eine frühzeitige Therapie mit Prednisolon in Höhe von einem Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (mg/kgKG/d), bis maximal 60mg/kgKG/d. Diese Hochdosistherapie sollte für mindestens zwei Wochen bis zu einem Monat durchgeführt werden, bevor eine Dosisreduktion eingeleitet wird (12, 60). Bei Affektion des Auges im Rahmen der kranialen RZA empfiehlt die British Society for Rheumatism (BSR) aufgrund des drohenden, irreversiblen Visusverlusts eine intravenöse Stoßtherapie mit 0,5g bis 1g Methylprednisolon pro Tag für bis zu drei Tage, jedoch kann auch diese umgehend eingeleitete Therapie eine Erblindung nicht in jedem Fall verhindern (72).

Eine Dosisreduktion der Glukokortikoide sollte nur in Abwesenheit von klinischen Symptomen und bei unauffälligen laborchemischen Entzündungsparametern erfolgen, um ein Wiederaufflammen der Vaskulitis möglichst zu vermeiden. Aufgrund dessen soll die Dosisreduktion langsam vollzogen werden, zunächst um 10mg Prednisolon alle zwei Wochen bis eine Dosis von 20mg täglich erreicht ist, anschließend um 2,5mg alle zwei bis vier Wochen bis zur Einnahme von 10mg pro Tag, und abschließend eine

Reduktion der Glukokortikoiddosis um jeweils 1mg alle ein bis zwei Monate, immer unter der Voraussetzung, dass kein Rückfall der Erkrankung auftritt (58, 72). Sollten sich laborchemische oder klinische Hinweise für einen Rückfall ergeben, muss die Steroideinnahme wieder gesteigert werden. Jedoch ist eine dauerhafte Einnahme von Glukokortikoiden oberhalb der Cushing-Schwelle mit vielen Nebenwirkungen, wie beispielsweise einem Steroid-induzierten Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Osteoporose und Katarakt vergesellschaftet. Die Cushing-Schwelle ist abhängig von der Art des verwendeten Glukokortikoids. Zumeist wird Prednisolon eingesetzt. Bei diesem Präparat liegt die Cushing-Schwelle bei ca. 7,5mg Prednisolon pro Tag (12, 72).

Erkrankte, bei welchen die Dosisreduktion der Glukokortikoide erschwert ist, oder welche nach einer Reduktion wiederholt ein Wiederaufflammen der Erkrankung erleiden, können von einer zusätzlichen Medikation mit niedrigdosiertem Methotrexat (MTX), mit einer einmal wöchentlichen Einnahme von 15 bis 25 mg in Kombination mit Folsäure profitieren (72).

Der Gebrauch von biologischen Therapien hat die Therapie bei Großgefäßvaskulitiden in vielen Fällen erleichtert (73). Die Tumornekrosefaktor- α -hemmenden Wirkstoffe Infliximab und Adalimumab konnten allerdings bisher in prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Studien keinen gesteigerten Nutzen bei Patient*innen mit RZA zeigen. In Hinblick auf Komplikationen war in einer Studie unter Infliximab in Kombination mit einem Glukokortikoid eine erhöhte Rate an Infektionen von 71% im Vergleich zu Plazebo in Kombination mit einem Glukokortikoid von 56% auffällig (74). Zuletzt erhielt jedoch der Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab die Zulassung zur Behandlung der RZA. Interleukin-6 (Il-6) ist ein von vielen Zelltypen, vor allem Monozyten und Makrophagen synthetisiertes, pro-inflammatorisches Zytokin, welches bei RZA und der TAK erhöht ist. Tocilizumab blockiert den Il-6 Signalweg. Die Höhe von Il-6 steht in enger Relation mit der Krankheitsaktivität und der Höhe des CRP. In der Zulassungsstudie konnte ein drastischer Nutzen von Tocilizumab sowohl im Einsparen von Glukokortikoiden als auch zur Remissionserhaltung bei Patient*innen mit RZA aufgezeigt werden (75). Weitere Studien sind jedoch im Hinblick auf das Ausschleichen, bzw. das

Absetzen dieser Therapie und die Auswirkung auf potentielle Spätkomplikationen, wie zum Beispiel Aortenaneurysmen, durchzuführen (76).

Neuere Beobachtungsstudien zeigten, dass biologische Therapien bei therapierefraktärer TAK nützlich sein können. In einer Beobachtungsstudie bei 120 TAK-Patient*innen mit persistierender Inflammation unter Glukokortikoidtherapie und einem weiteren Immunsuppressivum konnte in 70-90% der Fälle eine Remission der TAK unter zusätzlicher Gabe der TNF-Inhibitoren Infliximab (am häufigsten angewendet), Etanercept oder Adalimumab erreicht werden. Zusätzlich konnte bei 40% der Patient*innen das Glukokortikoid erfolgreich ausgeschlichen und abgesetzt werden (74). In der ab 2015 durchgeführten doppelblinden, plazebokontrollierten TAKT Studie wurden 36 Patient*innen mit gesicherter TAK eingeschrieben, bei denen innerhalb der letzten 12 Wochen zuvor ein Rezidiv der Erkrankung aufgetreten ist. Eine Remission der TAK wurde durch orale Glukokortikoidgaben erreicht. Jeweils 18 Patient*innen erhielten zusätzlich einmal wöchentlich entweder Tocilizumab oder ein Plazebopräparat subkutan injiziert. Bei allen Patient*innen wurde die Glukokortikoiddosis nach einem Monat wöchentlich um 10% reduziert. Der primäre Endpunkt dieser Studie lag in der Zeit bis zum Wiederauftreten eines Rezidivs der Erkrankung, welcher jedoch nicht erreicht wurde. Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil von Tocilizumab gegenüber Placebo gezeigt werden. Die Dauer bis zum Rezidiv lag in der Tocilizumab-Gruppe bei im Mittel 19 Wochen, in der Placebo-Gruppe bei 12,8 Wochen, sodass bei therapierefraktärer TAK eine additive Tocilizumab- Therapie sinnvoll sein kann (77). Die zuletzt publizierten Follow-up Daten der TAKT Studie bestätigen den Steroid-sparenden Effekt von Tocilizumab. Weitere Sicherheitsbedenken durch die wöchentliche Anwendung von Tocilizumab haben sich nach 96 Wochen nicht gezeigt (78).

Ein Nachteil der Medikation mit Tocilizumab sowohl bei Patient*innen mit TAK als auch mit RZA ist, dass die humoralen Entzündungsparameter, insbesondere das CRP, nicht mehr für die Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden können. Das Monitoring vor allem dieser Patient*innen stellt eine Herausforderung dar. Zuletzt wurden drei Fallberichte mit subklinischer

Krankheitsprogression unter laufender Therapie mit Tocilizumab bei Patient*innen mit TAK veröffentlicht. Bei allen drei Patient*innen war unter laufender Therapie mit Tocilizumab (in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva) keine wesentliche Erhöhung der humoralen Entzündungsparameter zu verzeichnen. Die mit der Krankheitsprogression einhergehende Symptomatik wurde in diesen Fällen mittels kontrastmittelverstärktem Ultraschalls untersucht. Es zeigten sich neu aufgetretene Wandveränderungen in den jeweiligen Gefäßen, sodass daraufhin eine Therapieumstellung erfolgte (79). Eine regelmäßige Bildgebung, z.B. mittels Sonographie oder PET(CT) zur Kontrolle der Krankheitsaktivität ist dementsprechend von potentielltem klinischen Nutzen (74, 79).

2. Zielsetzung

Die Beurteilung der inflammatorischen Aktivität der primären Großgefäßvaskulitiden stellt immer wieder eine klinische Herausforderung dar (59). Dies gilt umso mehr, seitdem zunehmend häufiger der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab in der Therapie dieser Erkrankungen eingesetzt wird. Aufgrund der Blockierung des Il-6-Signalwegs durch Tocilizumab können die humoralen Entzündungsparameter, vor allem das CRP, zur Einschätzung der Krankheitsaktivität nicht mehr herangezogen werden (74).

Daher werden häufig verschiedene bildgebende Verfahren bei einem Verdacht auf Aktivität von RZA und TAK unter laufender immunsuppressiver Therapie eingesetzt, etwa die Duplexsonographie, die MRT und die CT. Wenngleich ein diagnostischer Referenzstandard nicht existent ist, wurde und wird insbesondere der 18-FDG-PET, heute in der Regel fusioniert mit der CT-Bildgebung (PET/CT) als funktionellem bildgebenden Verfahren eine hohe diagnostische Güte in der Diagnostik der vaskulären Inflammation attribuiert (68). Jedoch erbrachten bisherige Studien zur Fragestellung der Aktivitätsbeurteilung der primären Großgefäßvaskulitiden, insbesondere bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität unter laufender immunsuppressiver Therapie, sehr widersprüchliche Ergebnisse (80, 81).

Vor diesem Hintergrund sollen in der vorliegenden retrospektiven Studie auf Basis einer großen Kohorte folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- (1) Wie korrelieren objektive Parameter der vaskulären Inflammation in der 18-FDG-PET mit den humoralen Entzündungszeichen (CRP, BKS)?
- (2) Wie korrelieren objektive Parameter der vaskulären Inflammation in der 18-FDG-PET mit etablierten klinischen Score-Systemen zur Abschätzung der Krankheitsaktivität (NIH-Score, ITAS-Score)?

- (3) Welche diagnostische Güte weisen visuell abgeschätzte und objektiv erfasste Kriterien der vaskulären Inflammation der 18-FDG-PET in der Diskrimination aktive vs. inaktive Großgefäßvaskulitis auf?
- (4) Welchen Einfluss auf die diagnostische Güte der 18-FDG-PET hat die Zeitdauer der immunsuppressiven Therapie bis zum Zeitpunkt der Untersuchung?
- (5) Welches Maß an Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern kann man für die visuelle Analyse der 18-FDG-PET-Studie im Hinblick auf das Vorliegen entzündlicher Aktivität erwarten?

3. Material und Methoden

3.1 Patient*inneneinschluss

In diese retrospektive Studie wurden 80 Untersuchungen bei 62 Patient*innen eingeschlossen, bei denen im Zeitraum zwischen Juli 2004 und Januar 2014 in der Sektion für Angiologie und der Rheumaeinheit der medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München entweder erstmalig eine TAK oder RZA, oder ein Rezidiv bei bereits bekannter Großgefäßvaskulitis diagnostiziert wurde. Die Daten der Patient*innen wurden aus einer elektronischen Datenbank identifiziert und die studienrelevanten Daten aus der elektronischen Patientenakte extrahiert.

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um eine/n Patient*in in die Studie aufzunehmen:

- Zeitintervall von maximal vier Wochen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, bzw. der klinischen Visite bis zur Durchführung einer 18-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie(18-FDG-PET)
- Komplette Informationen zum bisherigen Krankheitsverlauf, der aktuellen Anamnese, Befunde der klinisch-angiologischen Untersuchung, Routinelabor (Blutbild, C-reaktives Protein)
- Komplette Informationen zur korrespondierenden farbduplexsonographischen Untersuchung der supraaortalen Arterien und/oder Schnittbildgebung der thorakalen Aorta und ihrer Äste

3.2 Diagnostische Maßnahmen

Bei jeder/m Patient*in wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Systemische Entzündungszeichen, wie B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Schmerzen (Kopf-, Muskel-, Gelenkschmerzen), ischämische Symptome (Claudicatio der Arme, Beine oder des Kiefers, sowie Angina abdominalis), Vorerkrankungen (arterielle

Hypertonie, Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Krampfleiden, Synkopen, Schwindel) wurden erfragt. Ebenfalls wurde die zu dem Zeitpunkt aktuelle Dauermedikation dokumentiert (Dauer und Dosierung einer Prednisolontherapie, Dosierung von steroidsparenden Agentien).

Bei der standardisierten körperlichen Untersuchung erfolgte eine Auskultation des Herzens in Hinblick auf Herzgeräusche, zudem wurden Pulsstatus, systolischer Blutdruck vergleichend an beiden Armen und Beinen, Strömungsgeräusche über den großen Arterien (A. carotis, A. subclavia, Aorta abdominalis, Becken- und Beinarterien) sowie ein Karotisdruckschmerz erhoben.

Die labortechnische Untersuchung enthielt routinemäßig die Bestimmung des Blutbildes (Hämoglobin, Leukozyten gesamt, Thrombozyten) sowie der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP, Referenzbereich <0,5mg/dl) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS, Referenzbereich <20mm pro 1 Stunde).

3.3 Bildgebende Verfahren

Die farbduplexsonographischen Untersuchungen erfolgten in der angiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV Sektion Angiologie – Gefäßmedizin der LMU München. Sonographisch untersucht wurden bei jeder/m Patient*in, soweit einsehbar, die supraaortalen großen Arterien: A. subclavia, A. axillaris, proximale A. brachialis, A. carotis communis, A. carotis interna und externa. Bei Patient*innen ab dem 50. Lebensjahr erfolgte zudem die Duplexsonographie der Temporalarterien. Neu aufgetretene oder im Vergleich zum Ausgangsbefund progrediente konzentrische, echoarme Wandverdickungen in mindestens einem Gefäßabschnitt mit gegebenenfalls daraus resultierenden Stenosen oder Verschlüssen wurden als typische sonographische Zeichen einer aktiven Großgefäßvaskulitis gewertet (13).

Die PET/PET(CT) Untersuchungen wurden in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Alle PET/PET(CT)s wurden durch zwei erfahrene Nuklearmediziner beurteilt und ausgewertet. Die Auswertung durch die Nuklearmediziner erfolgte verblindet in Bezug auf die klinisch erhobenen Befunde.

Es wurde hierbei die visuelle Einschätzung der Anreicherung vaskulär gegenüber der hepatischen Anreicherung genutzt (SUVmax, Ratio Aorta/Leber). Für die quantitative Analyse wurden vier Abschnitte der Aorta separat ausgewertet: Aorta ascendens, Aortenbogen, Aorta descendens und Aorta abdominalis. Die „Regions of Interest“ (ROI) mit einem Durchmesser von 1cm wurden entlag der Aortenwand entlang der Segmente verschoben um diejenige Stelle der Aortenwand mit der höchsten SUVmax zu detektieren. Die mittlere SUV der Leber (SUVmean) wurde anhand eines 3cm messenden sphärischen „Volume of Interest“ (VOI) im Bereich des rechten Leberlappens gemessen. Zur Bestimmung der Bloodpool SUVs wurden 1 Kubikzentimeter messende VOIs in die Mitte des Gefäßlumens der V. cava inferior, V. cava superior und den rechten Vorhof des Herzens gelegt. In allen PET(CT)s wurden dann die jeweiligen SUVmax der Aorta im Verhältnis zu den SUVmean der Leber sowie des Bloodpools berechnet.

3.4 Scores

Anhand der umfangreichen Daten aus Anamnese, klinischer Untersuchung und Farbduplexsonographie wurde für jede/n Patienten*in zum einen der National Institutes of Health (NIH)-Score, zum anderen der Indian Takayasu's Arteritis Activity Score (ITAS.A/ITAS2010) berechnet. Beide Scores wurden initial zur Aktivitätserschätzung der TAK entwickelt. In dieser Studie, wie auch in wenigen anderen Studien, welche Scores zur klinischen Aktivitätserschätzung nutzen, wurden diese Scores ebenfalls für Patient*innen mit RZA angewendet (82).

Die Zusammenstellung des NIH-Scores ist in Tabelle 4 dargestellt. Der NIH Score ist ein formal nicht validierter, aber häufig in der klinischen Forschung zur Einschätzung der Krankheitsaktivität der TAK angewandter Score. Auch dieser Score wurde von uns, wie der ITAS.A/ITAS2010 Score auf Patient*innen mit RZA angewandt (83).

Tabelle 4, Kriterien zur Bestimmung des NIH-Scores nach Kerr et al. (83)

Systemische Krankheitszeichen (z.B. Fieber, muskuloskeletale Beschwerden, ohne sonstigen Fokus)
Erhöhte BKS
Ischämie- oder Zeichen eines Gefäßprozesses (Claudicatio, Pulsabschwächung/-verlust, Flussgeräusche, Druckschmerz der Karotiden, Blutdruckseitendifferenz an oberer und/oder unterer Extremität)
neuaufgetretene typische angiographischen Gefäßveränderungen

Jeder dieser vier Faktoren hat jeweils einen Punkt als Wert, welcher bei Neuauftreten oder Verschlechterung des bisherigen Zustands vergeben wird. Ab einem Gesamtwert von ≥ 2 (maximal 4) Punkten wird die Erkrankung als aktiv deklariert. Eine komplette Remission der Erkrankung kann in Betracht gezogen werden, wenn 0 Punkte erreicht werden. Bei Erfüllung eines Kriteriums (1 Punkt) kann eine partielle Remission vorliegen.

Der ITAS2010 Score beinhaltet 44 Elemente mit 33 klinischen oder organbezogenen Symptomen. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf dem Herz-Kreislaufsystem. Hierzu zählen Pulsverlust, Claudicatio und arterielle Strömungsgeräusche. Sieben dieser Elemente, darunter kardiovaskuläre Ereignisse, sowie Schlaganfälle und arterielle Hypertonie sind aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz mit einem Punktwert von 2 gewichtet, alle weiteren Elemente ergeben einen Punkt. Zur Berechnung des ITAS.A wird zu den Ergebnissen des ITAS2010 noch ein Punktwert für die Ergebnisse der klinischen Chemie (CRP und BKS) hinzugefügt (Anhang 1). Alle

neuaufgetretenen Läsionen, bzw. solche, die sich in den letzten 3 Monaten verschlechtert haben werden in die Bewertung miteinbezogen. Ab einem Punktwert von 5 ist ein aktives Krankheitsgeschehen anzunehmen (84-86).

Das PGA (Physician global assessment) ist die abschließende Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität auch unter Berücksichtigung des Therapieansprechens nach Intensivierung/Modifikation der immunsuppressiven Therapie.

3.5 Statistische Auswertung.

Mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurden Korrelationen zwischen ordinal- bzw. metrisch skalierten klinischen und laborchemischen Parametern einerseits, und nuklearmedizinischen Parametern andererseits ermittelt.

Die Bestimmung der diagnostischen Güte der verschiedenen Parameter der FDG-PET-Untersuchungen erfolgte anhand von Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurven Analysen und einfacher 4-Felder-Tafeln. Es wurden die Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert der jeweiligen getesteten Parameter gegenüber dem Goldstandard des PGA, also der finalen Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität unter Berücksichtigung des Therapieansprechens ermittelt.

Zur Einschätzung der Übereinstimmung der visuellen Analyse verschiedener nuklearmedizinischer Befunder wurde Cohen's Kappa bestimmt.

Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen werden als metrische Variablen mit Mittelwert +/- der jeweiligen Standardabweichung angegeben, kategoriale Variablen werden in Prozentangaben wiedergegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Patient*innencharakteristika

Insgesamt konnten 80 FDG-PET-Untersuchungen an 62 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Tabelle 5 zeigt die klinischen Hauptcharakteristika von klinisch aktiven sowie inaktiven Patient*innen.

*Tabelle 5: Klinische Hauptcharakteristika von aktiven und inaktiven Patient*innen*

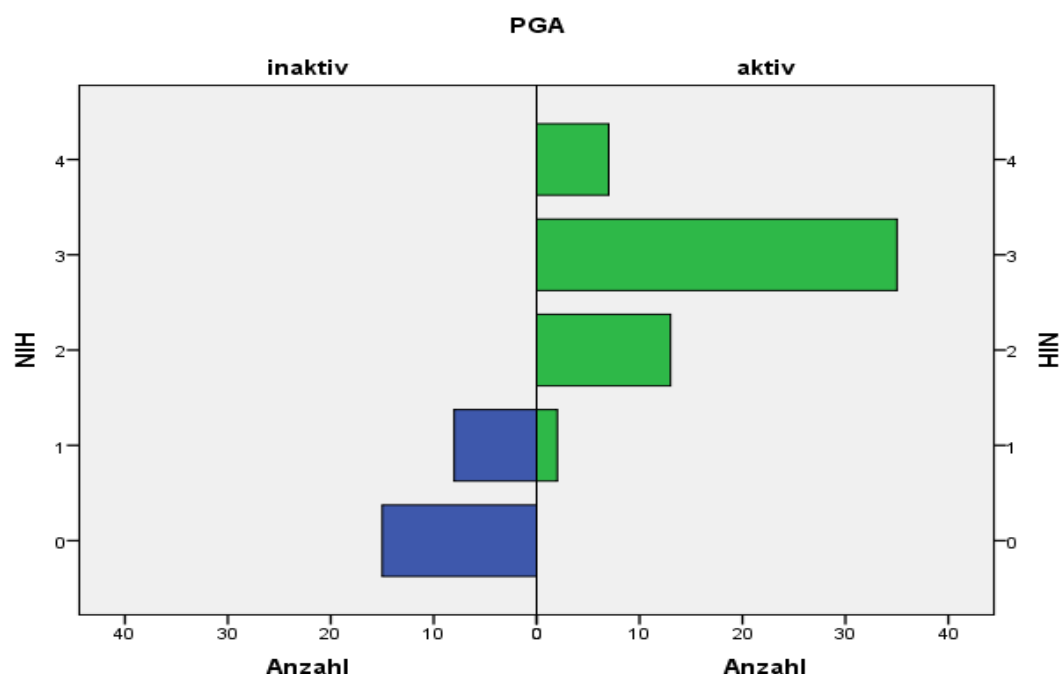
	Aktiv (n = 57)	Inaktiv (n =23)
NIH-Score		
0	0	15
1	1	8
2	14	0
3	35	0
4	7	0
ITAS-2010	6,5 ± 5,4	1,1 ± 1,5
ITAS-A	9,0 ± 5,3	1,9 ± 1,6
CRP (mg/dl)	6,1 ± 5,7	1,1 ± 1,5
BKS (mm/1Std.)	62 ± 42	17 ± 13
Zeit seit Diagnosestellung (Tage)	396 ± 924	1601 ± 1372
Tägliche Prednisolondosis (mg)	71,1 ± 130,5	11,4 ± 9,2
konventionelle DMARDS (Disease modifying anti-rheumatic drugs) (%)	5 (8,8)	15 (65,2)
Biologika (%)	3 (5,3)	5 (21,8)

Im Mittel betrug die Zeit zwischen Diagnosestellung und der FDG-PET-Untersuchung 106 ± 171 Wochen (von 0-787 Wochen). Die Zeit zwischen klinischer Untersuchung und der FDG-PET-Untersuchung betrug im Mittel 7,2 ± 7,1 Tage. Bis auf sechs FDG-PET-Untersuchungen fanden alle Bildgebungen unter Kortikosteroidtherapie statt, mit einer mittleren Tagesdosis von 54 ± 113mg Prednisolon pro Tag. Fünfundzwanzig Prozent der Patient*innen wurden zum Zeitpunkt der FDG-PET-Untersuchung mit konventionellen DMARDS behandelt, weitere zehn Prozent erhielten zu der Zeit eine Biologikatherapie.

4.2 Klinische Krankheitsaktivität

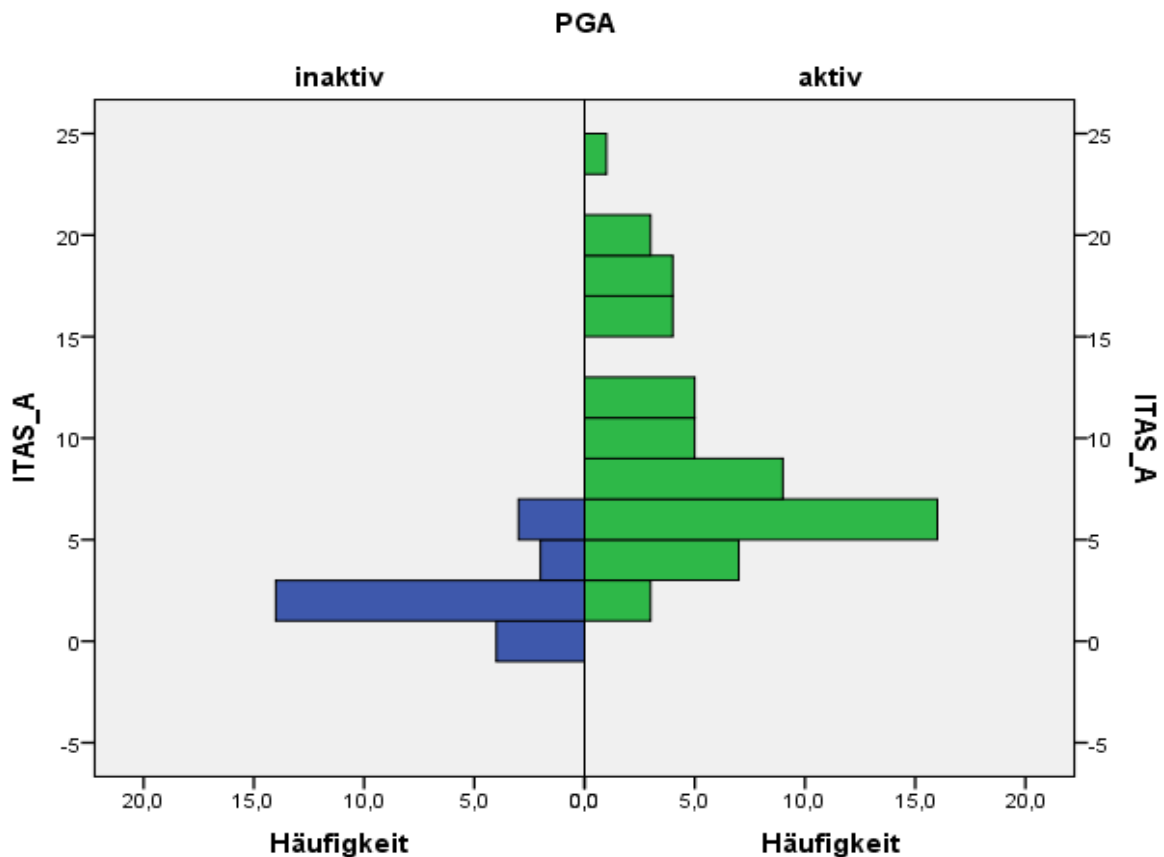
Gemäß der abschließenden klinischen Beurteilung (PGA) wurden 57 Fälle als klinisch aktive Krankheitsverläufe eingestuft, sowie 23 Patient*innen als inaktiv beurteilt. Alle Patient*innen mit inaktiver Erkrankung hatten einen NIH-Score von 1 oder darunter. Bis auf einen Patienten wiesen alle Patient*innen mit aktiver Erkrankung einen NIH-Score von über 2 auf (Abbildung 9). Eine Patientin unter lang andauernder Kortikosteroidtherapie in Kombination mit dem DMARD Methotrexat litt unter rezidivierenden Kopfschmerzen, deutlichem Krankheitsgefühl sowie Muskelbeschwerden, laborchemisch zeigten sich jedoch normwertige Entzündungsparameter. Klinisch wurde das Krankheitsgeschehen trotz eines NIH-Scores von 1 als aktive Erkrankung gewertet. Die Beschwerden der Patientin sistierten abrupt nach einer Erhöhung der Prednisolondosis.

*Abbildung 9: Anteil von als klinisch aktiv (grün) bzw. inaktiv (blau) gewerteter Patient*innen gemäß Physician Global Assessment (PGA) in verschiedenen Kategorien des NIH-Scores.*



Für krankheitsaktive Patient*innen ließ sich im Mittel ein ITAS.A Score von $9,0 \pm 5,3$ berechnen. Im Vergleich dazu zeigte sich bei krankheitsinaktiven Patient*innen ein ITAS.A Score von im Mittel $1,9 \pm 1,6$ ($p < 0,01$) (Abbildung 10).

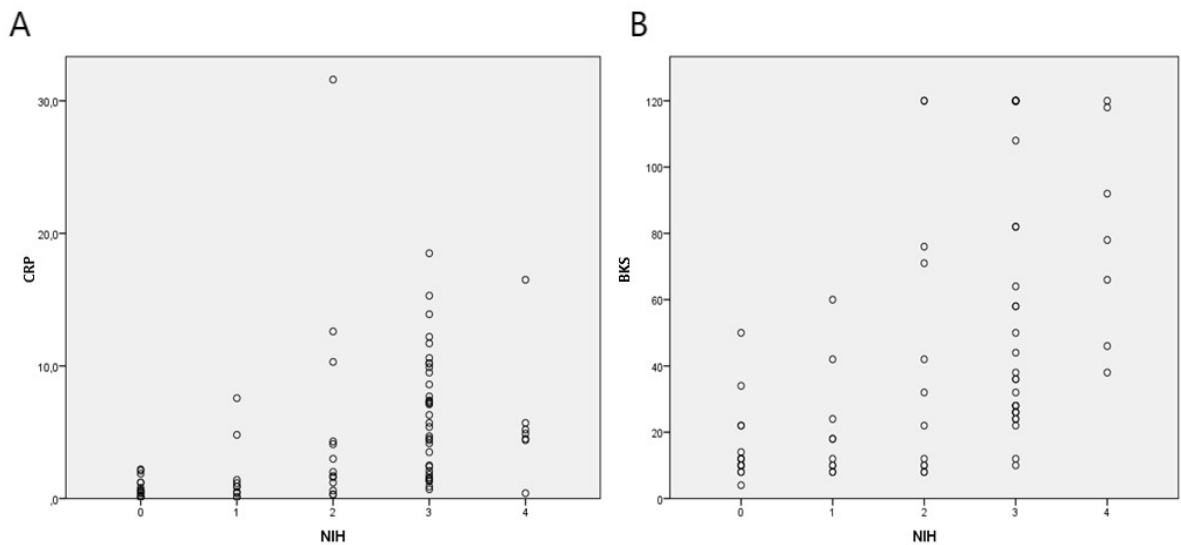
Abbildung 10: ITAS.A Score zur Diskrimination klinisch aktiver (grün) vs. inaktiver (blau) Patient*innen gemäß Physician Global Assessment (PGA).



4.3 Entzündungsparameter und Krankheitsaktivität

Das CRP sowie die BKS zeigten eine mäßige Korrelation mit den ITAS.A Scores (ρ 0,52, sowie 0,47; $p < 0,01$). Die CRP-, bzw. BKS-Werte in Relation zum NIH sind in Abbildung 11 abgebildet. Bei breiter Streuung der Werte über verschiedene Punktkategorien des NIH-Scores zeigte sich eine Tendenz zu höheren Werten der beiden Laborparameter mit zunehmender Anzahl der Punkte des NIH-Scores.

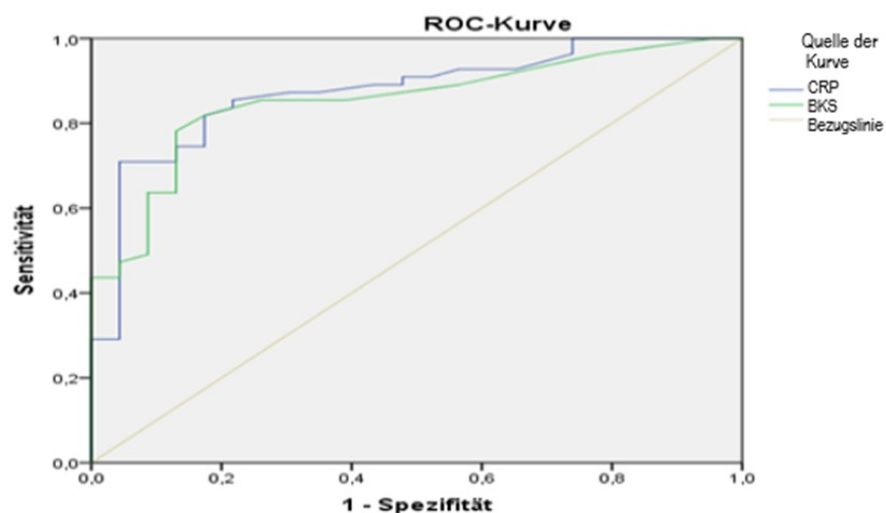
Abbildung 11: CRP-Werte (A) bzw. BKS-Werte (B) in Relation zum NIH Wert der einzelnen Patient*innen.



In der ROC-Kurven-Analyse zeigte sich zur Unterscheidung zwischen klinisch aktiver und inaktiver Erkrankung für das CRP bzw. die BKS eine Fläche unter der Kurve von 0,87 und 0,85 (Abbildung 12).

Bei einem CRP-Grenzwert von 1,3mg/dl konnten eine Sensitivität von 86,4% und eine Spezifität von 100% zur Differenzierung zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung bestimmt werden. Die BKS erreichte bei einem Grenzwert von 35mm/Stunde eine Spezifität von 75% und eine Sensitivität von 72,7%.

Abbildung 12: ROC-Kurve zur Diskrimination von aktiver vs. inaktiver Erkrankung anhand der Werte von BKS (grün) und CRP (blau).



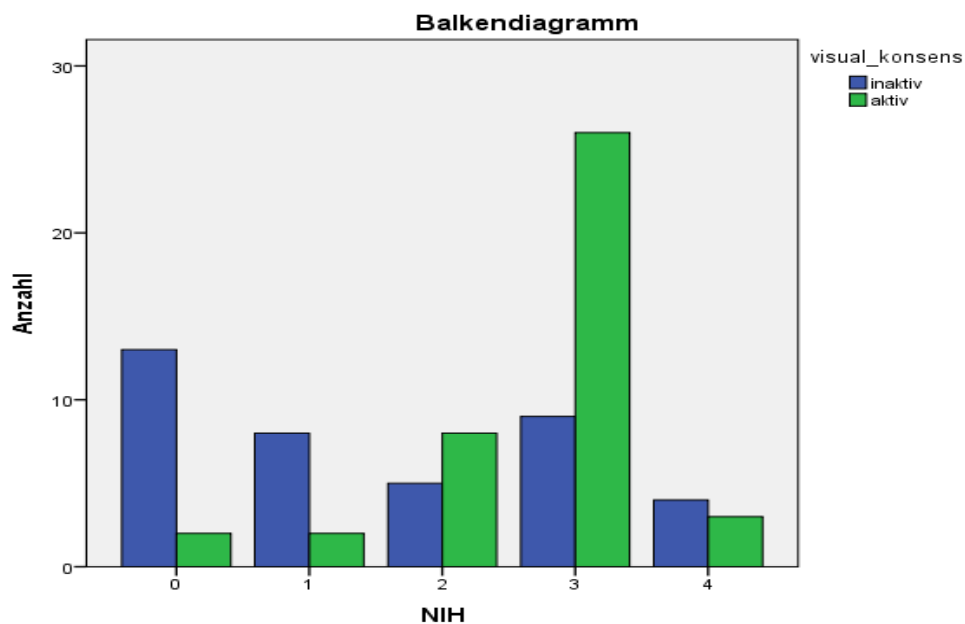
4.4 FDG-PET(CT): Visuelle Analyse

Mittels visueller Analyse wurde ein aktives Erkrankungsgeschehen, charakterisiert durch eine vergleichbar hohe oder höhere FDG-Aufnahme der großen Arterien im Vergleich zur Leber, in 40 Fällen durch Betrachter 1 und in 41 Fällen durch Betrachter 2 angenommen. In lediglich einem Fall wurde die Beurteilung der Krankheitsaktivität diskrepant bewertet. In diesem einen Fall wurde durch den ersten Befunder ein Wert von 2 vergeben (vaskulärer FDG-Metabolismus höher als in der Leber), durch den zweiten Befunder ein Wert von 1 (FDG-Metabolismus vergleichbar mit dem der Leber). In der abschließenden Konsensusfindung wurde die Krankheitsaktivität gemäß FDG-PET(CT) als aktiv eingestuft. Somit zeigte sich eine hervorragende Interobserver-Vereinbarung in Bezug auf die visuelle Beurteilung (Cohen's kappa 0,93).

Abbildung 13 demonstriert die Anzahl an Patient*innen, welche anhand des Konsensus der visuellen Interpretation der FDG-PET-Untersuchung als aktiv Erkrankte eingestuft wurden, in Relation zum NIH-Score.

Mit einer Sensitivität von 68,4% und einer Spezifität von 91,3% konnte die vaskuläre Traceraufnahme, entsprechend oder höher der Traceraufnahme in der Leber, ein aktives Erkrankungsgeschehen nachweisen. Wenn ein aktives Erkrankungsgeschehen lediglich bei einer höheren Traceraufnahme in den Gefäßen im Vergleich zu dessen Aufnahme in der Leber angenommen wird, berechneten wir die Sensitivität mit 43,9% und die Spezifität mit 95,7%.

Abbildung 13: Diskrimination von aktiver (grün) vs. inaktiver (blau) Erkrankung durch visuelle 18-FDG-PET Analyse gegenüber der Anzahl der im NIH Score erreichten Punkte.



4.5 FDG-PET(CT): Semiquantitative Analyse

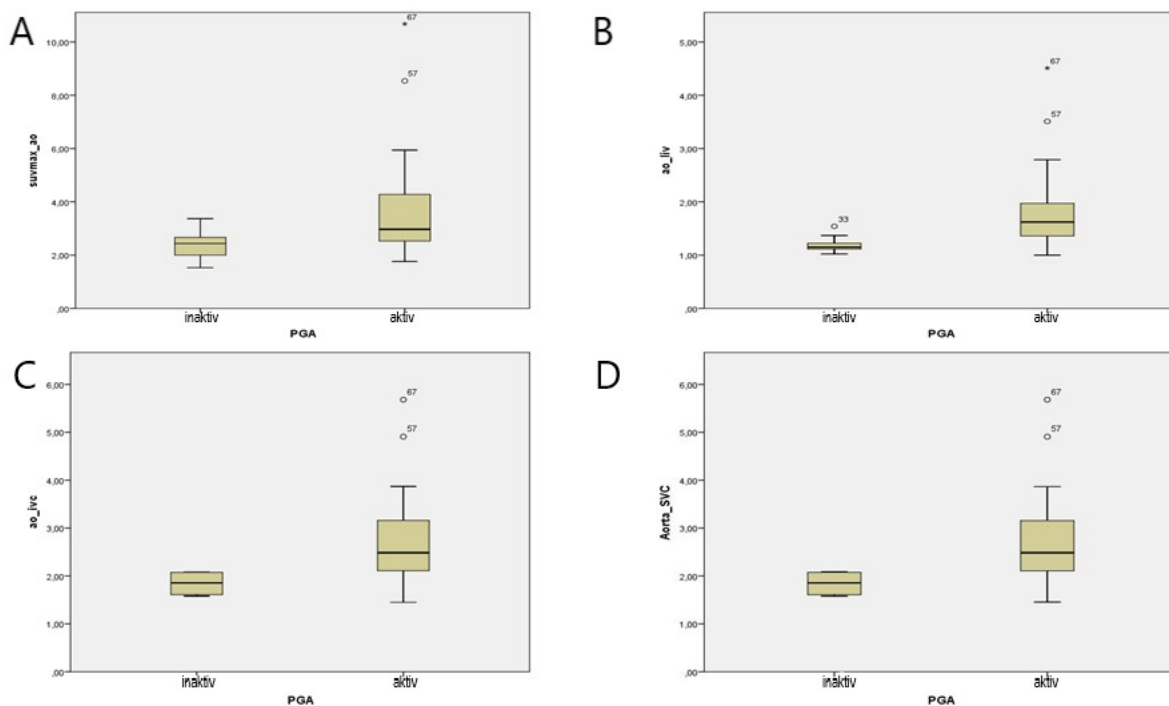
Tabelle 6 zeigt die mittleren SUVmax Werte in verschiedenen arteriellen Regionen, das Verhältnis zwischen Aorta und Leber, sowie die Verhältnisse der Aorta zu verschiedenen Bloodpool-Regionen in den PET(CT)-Untersuchungen. Die Unterschiede in SUVmax, der Aorta-/Leber-Ratio, der Aorta-/VCI-Ratio sowie der Aorta-/VCS-Ratio zwischen Patient*innen mit aktiver vs. inaktiver Erkrankungen sind mittels Boxplots in der Abbildung 14 dargestellt

Tabelle 6, Diagnostische Güte mit zugehörigen Referenzwerten der Ratios von vaskulärer 18-FDG Aufnahme zur 18-FDG-Aufnahme der Leber bzw. zur 18-FDG-Aufnahme der V. cava superior und inferior.

	Aktiv	Inaktiv	Grenzwert	Fläche unter der Kurve	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Aorta/Leber	1,74 ± 0,60	1,18 ± 1,26	1,28	0,9	84,2	82,6
Aorta/VCI	2,76 ± 1,00	1,84 ± 0,27	2,13	0,84	75	100
Aorta/VCS	2,66 ± 1,07	1,68 ± 0,31	1,73	0,88	91,7	75

VCI: Vena cava inferior, VCS: Vena cava superior

*Abbildung 14: Unterschiede in SUVmax (A), der Aorta-/Leber-Ratio (B), der Aorta-/VCI-Ratio (C) sowie der Aorta-/VCS-Ratio(D) zwischen Patient*innen mit aktiver vs. inaktiver Erkrankung.*



AO: Aorta, liv: Leber, IVC: Vena cava inferior, SVC: Vena cava superior

4.6 FDG-PET(CT) und laborchemische Entzündungsparameter

Wir beobachteten eine signifikante, jedoch schwache Korrelation zwischen der SUVmax und dem Entzündungsparameter CRP (Spearman's ρ 0,33, $p < 0,01$), sowie zwischen der SUVmax und der BKS (ρ 0,48, $p < 0,01$). Es konnte jedoch eine stärkere Korrelation zwischen dem Verhältnis der aortalen zur hepatischen 18-FDG-Aufnahme und den Entzündungsparametern gezeigt werden (mit einer Korrelation zum CRP von ρ 0,55, $p < 0,01$, mit einer Korrelation zur BKS: ρ 0,63, $p < 0,01$) (Abbildung 15). In den PET(CT)-Untersuchungen konnten wir keine signifikanten Korrelationen zwischen den laborchemischen Entzündungsparametern und dem Verhältnissen der Aorta zum Bloodpool zeigen (Abbildung 16).

Abbildung 15, Werte von SUVmax (grün) bzw. der Ratio des aortalen zum hepatischen 18-FDG-Uptakes (blau) in Relation zur Höhe des CRP-Wertes.

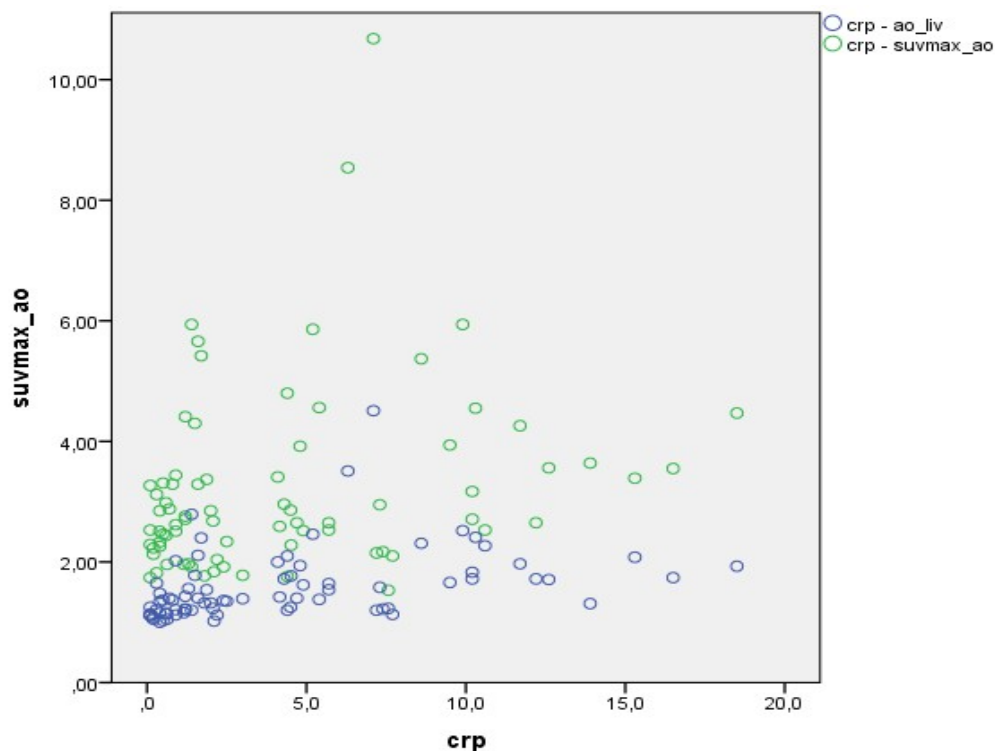
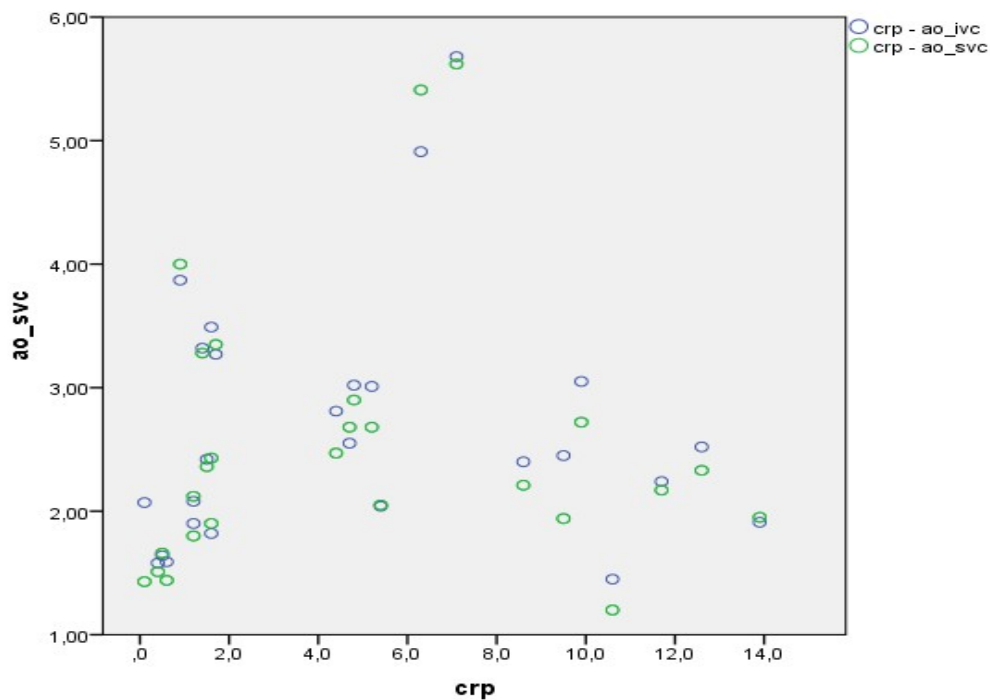


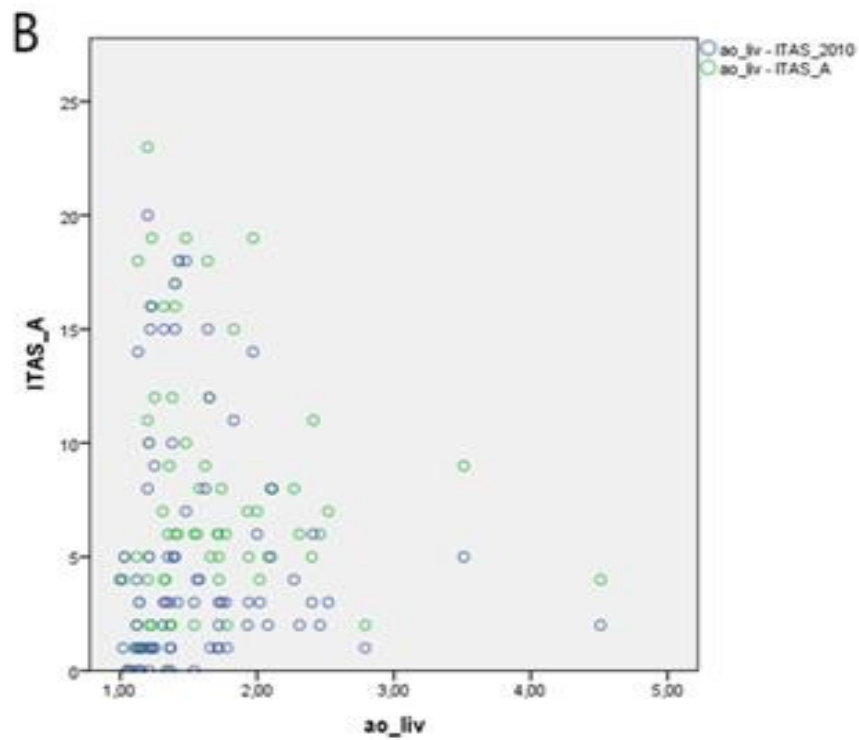
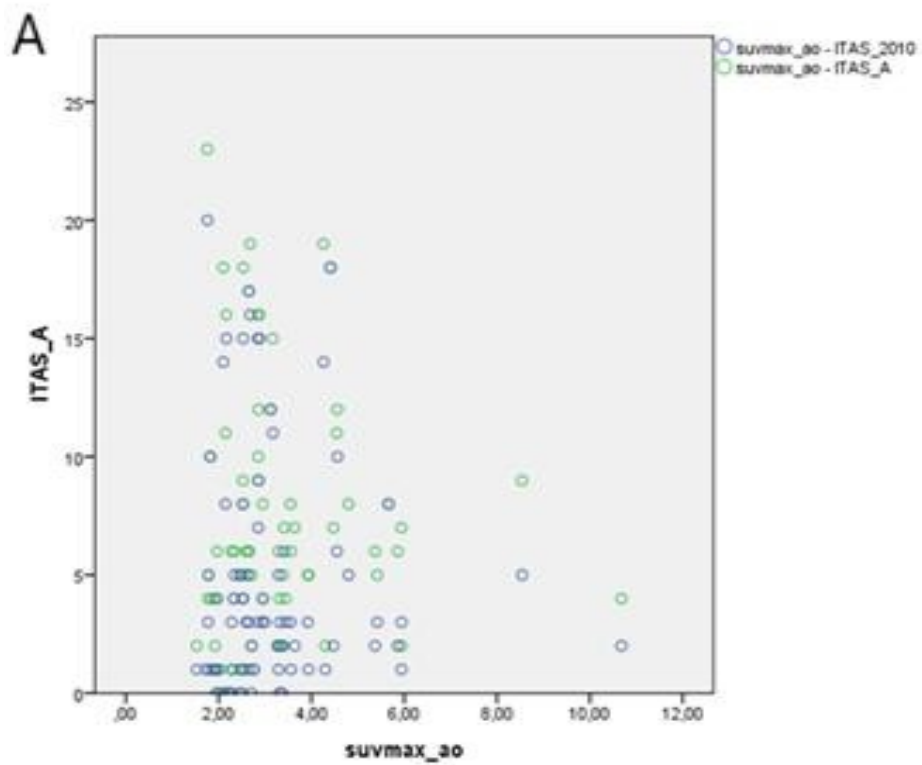
Abbildung 16: Werte der Ratio des aortalen Uptake zum Uptake in der V. cava superior (grün) bzw. V. cava inferior (blau) in Relation zur Höhe des CRP-Wertes.



4.7 FDG-PET(CT) und Krankheitsaktivität

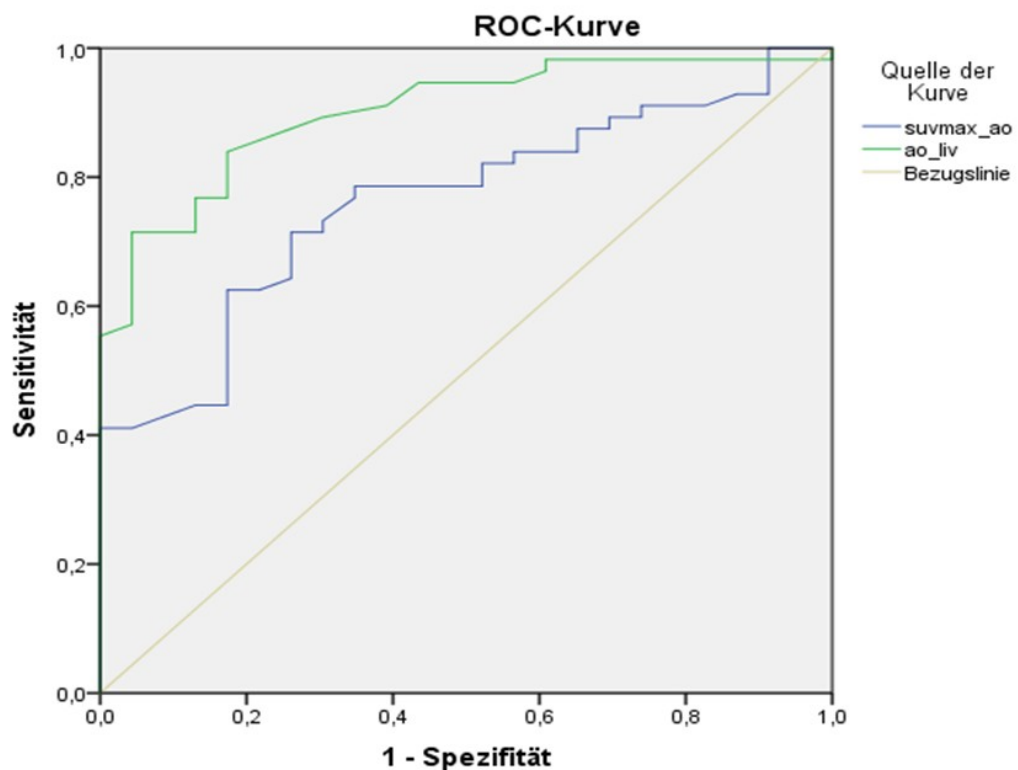
Wir konnten eine signifikante, jedoch schwache Korrelation zwischen der klinischen Krankheitsaktivität, ausgedrückt anhand des ITAS.A Score, mit der SUVmax ($\rho = 0,25$, $p = 0,03$) sowie dem Aorta/Leber-Verhältnis ($\rho = 0,36$, $p < 0,01$) zeigen (Abbildung 17). Zwischen dem ITAS.A und dem Verhältnis Aorta/Bloodpool, konnte keine signifikante Korrelation in der Studie aufgezeigt werden.

Abbildung 17: Werte der SUVmax (A) bzw. der Aorta/Leber-Ratio (B) in Relation zur Höhe des ITAS2010-Score (jeweils blau) bzw. des ITAS.A-Score (jeweils grün).



In der ROC-Kurven-Analyse zur Diskrimination von klinisch aktiver gegenüber inaktiver Erkrankung zeigte sich eine Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) für die SUVmax von 0,76, bzw. das Aorta/Leber-Verhältnis von 0,9. Mit einem Cut-off-Wert von 2,8 erzielte die SUVmax zur Diskrimination zwischen klinisch aktiver gegenüber inaktiver Erkrankung eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 83,6%. Mit einem Cut-off-Wert von 1,3 erzielte dabei das Aorta/Leber-Verhältnis eine Sensitivität von 83%, und eine Spezifität von 82,6% (Abbildung 18).

Abbildung 18: ROC-Kurve zur Diskrimination von aktiver gegenüber inaktiver Erkrankung anhand der SUVmax (blau) und der Ratio der aortalen zur hepatischen 18FDG-Aufnahme (grün).



4.8 Diagnostische Genauigkeit des FDG-PET(CT) in Relation zur Zeit nach Therapieeinleitung

Die bildgebende Diagnostik mittels FDG –PET wurde in 20 Fällen innerhalb von 0-20 Tagen, in 26 Fällen zwischen 10 Tagen und 3 Monaten, bzw. in 34 Fällen nach mehr als 3 Monaten durchgeführt. Die Charakteristika der den drei Subgruppen zugehörigen Patient*innen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

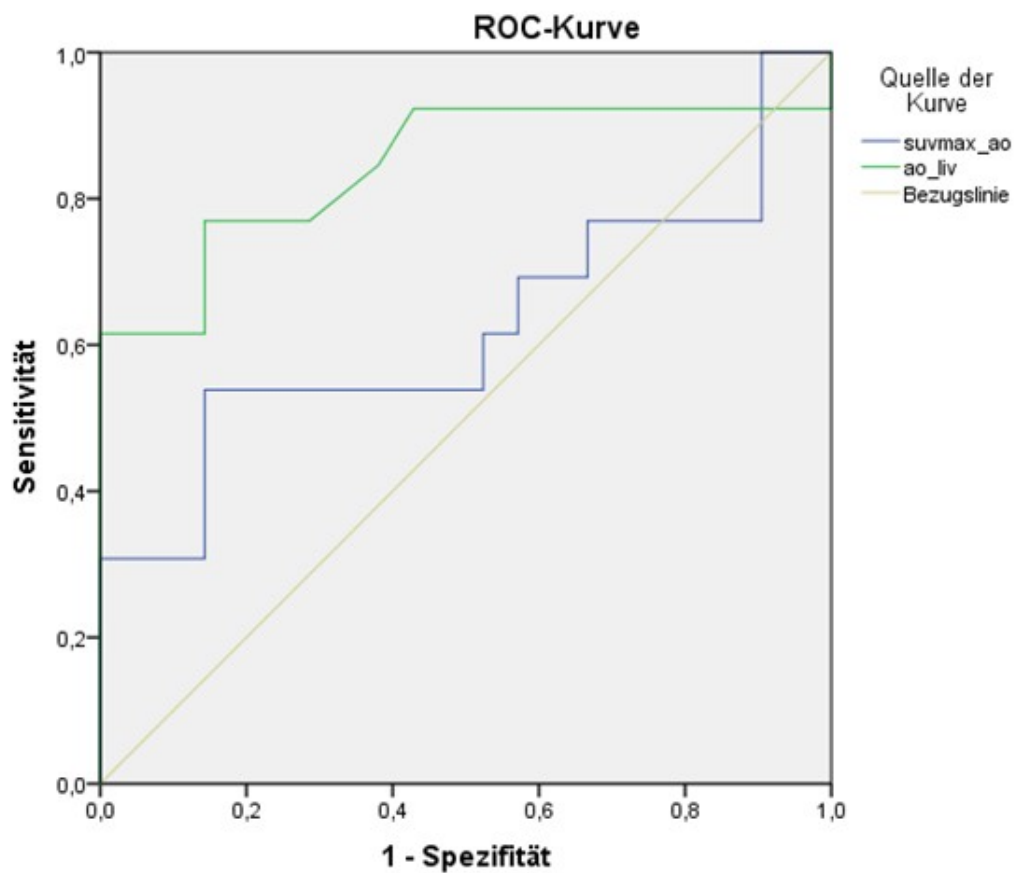
*Tabelle 7: Darstellung der Hauptcharakteristika der Patient*innen zum jeweiligen Zeitpunkt der 18-FDG-PET Untersuchung*

	0-10 Tage	>10 Tage – 3 Monate	>3 Monate
Anzahl der Fälle (aktiv)	20 (20)	26 (24)	34 (13)
Zeit seit Diagnose (Tage)	7 ±10	28 ± 24	1723 ±1304
CRP (mg/dl)	7,4 ± 4,3	6,2 ± 6,9	1,9 ± 2,7
BKS (mm/1Std.)	80 ± 40	57 ± 42	25 ± 25
ITAS.A	10,2 ± 5,9	8,0 ± 5,7	4,2 ± 3,9
SUVmax	3,16 ±1,11	4,06 ± 2,02	2,57 ± 0,77
Aorta/Leber Ratio	1,67 ± 0,39	1,85 ± 0,78	1,32 ± 0,32

Die limitierte Spezifität des visuellen PET-Ratings in der Gruppe der Patient*innen, welche zwischen 10 Tagen und 3 Monaten nach Therapieeinleitung untersucht wurden, ist durch die niedrige absolute Anzahl an Patient*innen mit klinisch inaktiver Erkrankung in dieser Gruppe bedingt (n=2, wobei ein Patient korrekt als inaktiv erkrankt, und ein Patient gemäß PET fälschlicherweise als aktiv-erkrankt eingestuft wurde). Betrachtete man die wichtige Untergruppe der Patient*innen, welche länger als 3 Monate nach Therapiebeginn untersucht wurden, so ergab sich eine Sensitivität und Spezifität der visuellen Einschätzung zur Diskrimination zwischen aktiver und

inaktiver Erkrankung von 54%, bzw. 95%. In dieser Untergruppe von Patient*innen ist die AUC der SUVmax bzw. der Aorta/Leber-Ratio zur Diskriminierung zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung 0,62, bzw. 0,84 (Abbildung 19).

Abbildung 19: ROC Kurve zur Diskrimination zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung 3 Monate nach Therapieeinleitung anhand der SUVmax und des aortalen/hepatischen Verhältnisses der 18FDG-Aufnahme.



5. Diskussion

Die vorliegende Studie, welche bisher eine der größten Studien zur Analyse des Stellenwerts der PET(CT) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität von Großgefäßvaskulitiden ist, zeigte die folgenden Hauptbefunde:

(1) Es gibt nur eine eingeschränkte Korrelation zwischen den etablierten PET-Kriterien und den herkömmlich eingesetzten Entzündungsparametern (CRP, BKS) sowie den verfügbaren klinischen Skalen in der Beurteilung der entzündlichen Aktivität der Großgefäßvaskulitiden.

(2) Bildanalysen basierend auf visueller und semiquantitativer Auswertung der Traceraufnahme in den Gefäßwänden in Relation zur Aufnahme in der Leber bieten eine höhere diagnostische Genauigkeit als verschiedene Aorta-to-bloodpool-Ratios.

(3) Die Sensitivität der PET zur Ermittlung der entzündlichen Aktivität der Großgefäßvaskulitiden sinkt unter langfristig angewendeter Glukokortikoidtherapie, bei jedoch unter Medikation anhaltend hoher Spezifität.

Es herrscht weitestgehend Einigkeit darüber, dass die PET(CT) als diagnostischer Referenzstandard in der Initialdiagnostik von Großgefäßvaskulitiden mit Beteiligung von extrakranialen großen und mittleren Gefäßen anzusehen ist (87). In den aktuellen EULAR-Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden (2018) wurde zur Diagnosestellung einer TAK in erster Linie die Durchführung einer MRT angeraten, da Patient*innen hierbei keiner Strahlenbelastung ausgesetzt sind. Jedoch ist der Einsatz des PET(CT) aufgrund der breiteren Verfügbarkeit alternativ möglich. Für die RZA, in erster Linie jedoch die kraniale RZA, ist die Temporalarterienbiopsie vielerorts noch immer Goldstandard. Die EULAR empfiehlt aktuell jedoch aufgrund ihrer geringen Invasivität und Kosten zunächst die Durchführung einer (Duplex-) Sonographie der Temporalarterien sowie der Aa. axillares zur weiteren Diagnostik. Ein „Halozeichen“, eine echoarme Wandverdickung eines Gefäßabschnittes in dieser Untersuchung,

kann auf das Vorliegen einer RZA hinweisen. Die Aussagekraft der Sonographie sowohl bei der RZA als auch bei der TAK im Bereich der thorakalen und gelegentlich im Bereich der abdominalen Aorta ist jedoch aufgrund der Luftüberlagerung durch die Lunge oder Darmgasüberlagerung abdominell limitiert. In mittels (Duplex-)Sonographie gut einsehbaren Gefäßabschnitten eignet sich dieser jedoch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und geringen Invasivität sowohl zur Primärdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle bei beiden Großgefäßvaskulitiden. Zusammenfassend sollten bildgebende Verfahren, insbesondere Sonographie, MRT und PET(CT) aufgrund ihrer geringeren Invasivität im Vergleich zur TAB in Zentren, welche über diese bildgebenden Techniken verfügen, zur Diagnostik von extrakranialen Manifestationen der RZA bevorzugt angewendet werden (58, 59). Im Jahr 2018 veröffentlichten Slart et al. Empfehlungen zur Anforderung, Durchführung und Interpretation von FDG-PET(CT) Untersuchungen von Patient*innen mit Großgefäßvaskulitiden und PMR mit dem Ziel der Standardisierung der PET(CT) Untersuchungstechnik für zukünftige Studien wie auch den klinischen Einsatz (68). Zur Vorbereitung der Patient*innen wird eine Fastenzeit von 6 Stunden vor der Untersuchung empfohlen. Der Blutzucker der Patient*innen sollte 126mg/dl nicht überschreiten. Eine Kortikosteroidtherapie sollte, falls keine ischämischen Komplikationen drohen, erst nach der Untersuchung eingeleitet werden. Falls eine Therapieeinleitung jedoch unaufschiebbar ist, sollte die PET(CT) innerhalb von maximal 3 Tagen nach Therapiebeginn erfolgen. Zuletzt sollte zur optimalen Verteilung des Biomarkers zwischen Applikation der FDG und Durchführung der PET(CT) mindestens 60 Minuten liegen (68).

Eine kürzlich durchgeführte prospektive Studie von Quinn et al. verglich zwei unterschiedliche PET-Protokolle bei den beiden Formen der Großgefäßvaskulitiden. Bei 79 Patient*innen (44 Patient*innen mit RZA, 35 Patient*innen mit TAK) erfolgten PET-Scans im Abstand von 60 und 120 Minuten nach Injektion von 18-FDG. Eine abnormale Traceraufnahme konnte in einer signifikant höheren Fallzahl (77% vs. 56% der Fälle, $p < 0,01$) in der Aufnahme nach 120 Minuten gesehen werden. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit der verbesserten Standardisierung der

Untersuchungstechniken, um Interpretation und Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu optimieren (88). Darüber hinaus gibt es gegenwärtig keinen generellen Konsens darüber, welche Methode der Bildanalyse bevorzugt wird. Während in den meisten Studien die visuelle Analyse der Traceraufnahme in den Gefäßen in Relation zu jener in der Leber mit befriedigender diagnostischer Genauigkeit angewendet wurde, wandten andere Arbeitsgruppen absolute SUVmax sowie semiquantitative Ratios von vaskulärer Traceraufnahme gegenüber der Traceraufnahme der Leber, alternativ auch die vaskuläre Traceraufnahme gegenüber bloodpool-Traceraufnahme an (89). Studien, welche verschiedene Modi semiquantitativer Auswertungen verglichen, erzielten widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Studien die Bevorzugung der Aorta/Leber Ratio favorisierten (Cut-off-Wert 1,0), wurde in anderen Studien eine Überlegenheit der Aorta/Vena cava superior-Ratio herausgearbeitet (Cut-off 1,5), siehe Tabelle 9 (90-92).

Tabelle 8: Beispielhafte Darstellung verschiedener Studienergebnisse zur Bildanalyse des PET(CT) bei RZA (nach (90-92))

	Semiquantitative Analyse	Visuelle Analyse
Stellingwerff et al. (2015)	a) SUVmax Aortenwand (Cut off 3,12) Sensitivität 83%, Spezifität 73% b) SUVmax Aorta/Leber-Ratio (Cut off 1,03) Sensitivität 72%, Spezifität 92% c) SUVmax Aorta/VCS-Ratio (Cut off 1,65) Sensitivität 72%, Spezifität 92% d) SUVmax Aorta/VCI-Ratio (Cut off 1,60) Sensitivität 67%, Spezifität 95%	a) Gesamteinschätzung: Sensitivität 56(75)%, Spezifität 98% b) Aortale > hepatische FDG-Aufnahme: Sensitivität 83(92)%, Spezifität 91% c) Aortale = hepatische FDG Aufnahme Sensitivität 100%, Spezifität 51% (Steigerung der Sensitivität durch Ausschluss von Patient*innen mit Glukokortikoideinnahme)
Besson et al. (2014)	SUVmax Aorta/Bloodpool-Ratio (Cut off 1,53) Sensitivität 82%, Spezifität 91%	
Hautzel et al. (2008)	SUVmax Aorta/Leber-Ratio (Cut off 1,0) Sensitivität 89, Spezifität 95%	

(VCS: Vena cava superior, VCI: Vena cava inferior)

Zur Auswertung der FDG Aufnahme im klinischen Alltag empfiehlt die European Association of Nuclear Medicine (EANM) in ihren Konsensusempfehlungen primär die Anwendung der vierstufigen visuellen Analyse der gefäßwandständigen Aufnahme des Radiopharmakons eines Gefäßabschnittes vergleichend gegenüber der hepatischen Anreicherung der FDG, dargestellt in Tabelle 3. Die vaskuläre 18-FDG-Anreicherung auf dem Niveau der Leber bzw. oberhalb des Niveaus der Leber (Grad 2 und Grad 3) sind dabei die diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer Großgefäßvaskulitis. Für wissenschaftliche Zwecke hingegen wird die Anwendung der semiquantitativen Methode, ebenfalls anhand der vierstufigen Skala mit Messung der SUVmax der Gefäßwände sowie von Referenzregionen (Lebergewebe, Blut) empfohlen (68). Für die standardisierte Erfassung der vaskulären 18-FDG-Anreicherung kann darüber hinaus der PET-Vascular Activity Score (PETVAS, PET vaskulärer Aktivitätsscore) angewendet werden. Hierzu wird bei Patient*innen mit Großgefäßvaskulitiden für die in Tabelle 8 dargestellten Arterien mittels visueller Analyse die Radiotracer-Aufnahme vergleichend zur Leber bestimmt. Daraus ergibt sich nach Addition der einzelnen Werte ein PETVAS zwischen 0 und 27. Bei einem Cut-off Wert von 8,5 konnte eine Sensitivität von 76,5% bei einer Spezifität von 83,3% ermittelt werden. Je höher der PETVAS-Score, desto häufiger findet sich ein aktives Krankheitsgeschehen. Ein erhöhter PETVAS bei klinischer Remission kann ein zukünftiges Wiederaufflammen der Großgefäßvaskulitis prädictieren. Neuere Studien implizieren, dass dieser Score bei Patient*innen mit TAK eine bessere Einschätzung der Krankheitsaktivität erlaubt als die SUVmax und die Höhe der humoralen Entzündungsparameter BKS und CRP. (93, 94).

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse berechnete eine gepoolte Sensitivität und gepoolte Spezifität der PET(CT) mit visueller Bewertung von der FDG-Aufnahme zur Bestimmung von extrakranialer Entzündung großer Gefäße bei Riesenzellarteriitis von 90% und 98%. Bei der Takayasu Arteriitis zeigte sich eine gepoolte Sensitivität von 84% und eine gepoolte Spezifität von 84% (89). In der von Sammel et al. veröffentlichten Kohortenstudie mit 64 Patient*innen mit vermuteter kranialer RZA wurde ein time-of-flight PET(CT) (Schichtdicke 1mm, Bildgebung vom Scheitel bis zum Zwerchfell) mit der TAB verglichen.

Hierbei zeigte sich eine hohe diagnostische Güte mit einer Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 85%. In dieser Studie konnte erstmals auch die kraniale Manifestationsform bei Patient*innen mit RZA dargestellt werden, was bisher aufgrund der geringeren Auflösungsqualität nicht möglich war (95).

Tabelle 9, Bezüglich der 18-FDG-Aufnahme beurteilte Gefäßregionen zur Berechnung des PETVAS (93)

Arteriell
- Aorta ascendens
- Aortenbogen
- Deszendierende Aorta thoracica
- Aorta abdominalis
- A. carotis rechts
- A. carotis links
- Truncus brachiocephalicus
- A. subclavia rechts
- A. subclavia links

Pro Gefäßregion Vergabe von 0-3 Punkten anhand der 18-FDG-Anreicherung des jeweiligen Gefäßsegments im Vergleich zur Leber (0, keine vaskuläre Anreicherung; 1, Anreicherung geringer als in der Leber; 2, Anreicherung vergleichbar der Leber; 3, Anreicherung stärker als in der Leber); Gesamtzahl im PETVAS: 0-27 Punkte.

Die Rolle der PET(CT) in der Überwachung der Erkrankung, sowie in der Detektion vom Wiederauftreten unter immunsuppressiver Therapie ist hingegen nicht so gut definiert. Studien bei Patient*innen mit TAK erbrachten widersprüchliche Ergebnisse mit Sensitivitäten zwischen 78 und 100%, Spezifitäten zwischen 21 und 100%, mit teilweise keiner oder nur geringer Korrelation zu den humoralen Entzündungszeichen (69, 96, 97). Barra et al. veröffentlichten 2018 eine Metaanalyse zur Beurteilung verschiedener bildgebender Techniken sowohl zur Diagnosestellung einer TAK als auch zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dieser Erkrankung. In die Metaanalyse konnten insgesamt 29 Studien eingeschlossen werden, von welchen zehn die Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels PET(CT) untersuchten. Hierbei ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 74% in Hinblick auf die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit TAK. Bei fünf der eingeschlossenen Studien waren die NIH-Kriterien Referenzmaß zur

Aktivitätsbeurteilung. Sharma et al. (2012) bestimmten in ihrer Studie die Sensitivität der PET(CT) zur Ermittlung der Krankheitsaktivität von TAK-Patient*innen mit 94% und einer Spezifität von 63% verglichen mit dem ITAS.A Score (98, 99).

In den aktualisierten EULAR-Empfehlungen wird die qualitative visuelle Analyse der FDG-Aufnahme insgesamt, verglichen mit der FDG Aufnahme der Leber zur Aktivitätsbeurteilung empfohlen (59). In unserer Studie zeigte die Aorta/Leber-Ratio (Cut-off 1,3; Sensitivität 84% und Spezifität 83%) bessere Ergebnisse als andere Aorta/Bloodpool-Ratios. Diese Herangehensweise wies eine höhere Sensitivität, obgleich geringere Spezifität, auf als die visuelle Einschätzung (Sensitivität 68%, Spezifität 91%). Bemerkenswert ist, dass die akute-Phase-Proteine ähnliche Ergebnisse erzielten wie das hier analysierte bildgebende Verfahren, mit einer Sensitivität und Spezifität des CRP und der BKS von etwa 80%.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine laufende Glukokortikoidtherapie die diagnostische Aussagekraft der PET(CT) in der Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Großgefäßvaskulitiden einschränkt. So konnte gezeigt werden, dass die vaskuläre FDG-Aufnahme nach dreimonatiger Glukokortikoidtherapie deutlich abnahm, eine weitere Abnahme konnte nach insgesamt 6 Monaten Therapie nicht verzeichnet werden. In der genannten Studie von Blockmans et. al zeigte sich bei 11 von 18 Patient*innen mit klinischen Zeichen eines Rezidivs der vorbekannten RZA im Vorfeld eine erhöhte FDG-Aufnahme im Follow-up PET(CT) (100). Eine neuere Fall-Kontroll-Studie zeigte eine Sensitivität und Spezifität von 71%, bzw. 64% hinsichtlich der Unterscheidung von RZA-Fällen unter kurzzeitiger Glukokortikoidtherapie und Kontrollfällen. In dieser Studie wurde jedoch ein wenig etablierter Score zur Auswertung der FDG-Aufnahme in verschiedenen arteriellen Gebieten angewendet (101).

In unserer Studie konnten wir eine Abnahme der Sensitivität bis auf 50% unter langfristiger Glukokortikoideinnahme beobachten. Wenn somit nur jeder 2. Fall mit klinischer Krankheitsaktivität erkannt wird, legt dies für die klinische Praxis

nahe, dass unter einer solchen langfristigen Glukokortikoidtherapie die Sensitivität der PET(CT) für die Erfassung entzündlicher Aktivität unzureichend ist. Da auf der anderen Seite Unsicherheit besteht bezüglich der klinischen Bedeutsamkeit von subklinischer persistierender FDG Aufnahme in großen Gefäßen (aktives Entzündungsgeschehen mit drohenden vaskulären Komplikationen gegenüber physiologischem vaskulärem Remodelling) scheint die PET(CT) nur in eingeschränktem Maße hilfreich in der Ermittlung von klinisch vermuteten Rezidiven. Unter diesem Aspekt muss auch die mit der Untersuchungsmethode einhergehende Strahlenbelastung kritisch beurteilt werden, insbesondere bei den in der Regel im gebärfähigen Alter erkrankten Patientinnen mit Takayasu-Arteriitis. Wirtschaftlich ist nicht zu vernachlässigen, dass die PET(CT) eine verhältnismäßig kostenintensive Untersuchung ist.

Unsere Ergebnisse unterstreichen daher die Notwendigkeit von alternativen Bildgebungen und Strategien in der Erhebung von Krankheitsaktivität unter laufender Immunsuppression. In der Metaanalyse von Duftner et al. wurden verschiedene bildgebende Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung als auch zur Verlaufsbeurteilung von Großgefäßvaskulitiden untersucht. Für die extrakraniale Verlaufsform der RZA konnten hierbei keine Studien zur diagnostischen Güte des MRT gefunden werden. Für die kraniale RZA konnte für das MRT eine gepoolte Sensitivität von 73%, und eine Spezifität von 88% gezeigt werden, gemessen an der klinischen Einschätzung als Referenzstandard. Bezüglich der Diagnosestellung einer TAK war nur eine Studie mit 30 Patient*innen zur MRT verfügbar, hierbei wurde eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% bestimmt (102, 103). Eine kürzlich durchgeführte Studie mit kontrastmittelunterstützter Magnetresonanztomographie mit 1,5 Tesla bei Patient*innen mit TAK konnte keinen Unterschied im LGE (late gadolinium enhancement) zur Unterscheidung zwischen aktiven und inaktiven Patient*innen darstellen (104). Treitl et al. untersuchten in ihrer Studie die Möglichkeit der magnetresonanztomographischen Diagnostik einer Großgefäßvaskulitis der thorakalen Aorta mittels T1-gewichteter 3D-black-blood turbo spin echo MRT Sequenz (3 Tesla). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mittels dieser Methode akkurat vaskulitische Gefäßwandveränderungen intrathorakal

dargestellt werden können. Inwiefern dies auch für die Situation unter etablierter immunsuppressiver Therapie gültig ist, bleibt abzuwarten (105).

Kontrastmittelunterstützter Ultraschall (CEUS) könnte sich aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, sowie der zunehmend breiteren Verfügbarkeit und niedrigen Kosten als alternative Bildgebungsmethode in der Einschätzung der Krankheitsaktivität von Patient*innen mit Großgefäßvaskulitiden herausstellen. In einer kürzlich veröffentlichten Kohortenstudie, welche die Krankheitsaktivität von 31 Patient*innen mit RZA und TAK ermittelte, korrelierte das microbubble-enhancement der A. carotis im CEUS gut mit der FDG Aufnahme im PET(CT) (106). Die 2019 von Lottspeich et al. veröffentlichte Studie von 40 Untersuchungen an 17 TAK-Patient*innen zur Verlaufsbeurteilung bei TAK zeigte eine Sensitivität 69,2% von bei einer Spezifität von 88,9% zur Diskrimination zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung mittels CEUS. Somit scheint der CEUS eine sehr vielversprechende Methode zur Verlaufsbeurteilung von Patient*innen mit TAK zu sein (107). Beurteilbar sind im CEUS jedoch nur vaskulitische Veränderungen der supraaortalen Gefäße. Die thorakale Aorta kann mittels CEUS nicht eingesehen und auf vaskulitische Veränderungen untersucht werden.

Unsere Studie hat verschiedene Limitationen, welche Anlass zur Diskussion bieten. Zunächst, wie fast alle veröffentlichten Studien zu diesem Thema, war die Datensammlung retrospektiv, mit allen potentiell resultierenden Einschränkungen der Datenqualität. Des Weiteren wurden in unserer Studie Patient*innen mit zwei verschiedenen PET(CT) Scannern untersucht. Von 2004 bis Juni 2010 erfolgten die Untersuchungen mit einem einfachen PET-Scanner, welcher ab 2011 anschließend durch einen hybriden PET(CT) Scanner ersetzt wurde. Hierdurch waren die absoluten SUVmax Werte nicht vergleichbar und wurden daher nicht vergleichend analysiert. Anstelle dessen wandten wir semiquantitative Ratios an, welche Ergebnisse unabhängig von den eingesetzten Scannern lieferten. Zuletzt ist auch die fehlende Verfügbarkeit eines diagnostischen Goldstandards in der Erfassung der Entzündungsaktivität der Großgefäßvaskulitiden zu erwähnen. Die histologische Sicherung

vaskulitischer extrakranialer Gefäßveränderungen kann nur in wenigen Fällen erfolgen (in der Regel im Rahmen erforderlicher chirurgischer Eingriffe an der Aorta, bzw. ihrer Äste) (108). Diese Limitation betrifft alle Studien in der Beurteilung der diagnostischen Güte von bildgebenden Verfahren in der Ermittlung der Krankheitsaktivität bei Großgefäßvaskulitiden. Auch die zur Festlegung der klinischen Krankheitsaktivität in klinischen Studien akzeptierten klinischen Scores sind entweder ohne externe Validierung eingeführt worden (NIH-Score) oder wurden lediglich gegenüber dem PGA bzw. den humoralen Entzündungszeichen validiert (ITAS-Score) (83, 84).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass die Methode der PET(CT), obgleich sie eine hohe Spezifität bietet, nur eine eingeschränkte Sensitivität in der Ermittlung von aktivem Krankheitsgeschehen bei Patient*innen mit Großgefäßvaskulitiden aufweist, vor allem, wenn eine langfristige immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden vorangegangen ist. Die Bildanalyse sollte besser auf visueller/semiquantitativer Analyse der Traceraufnahme in den Gefäßwänden im Verhältnis zur Leberaufnahme als auf der Traceraufnahme in den Gefäßwänden im Verhältnis zum zentralvenösen Blut basieren. Angesichts der Ergebnisse dieser Studie ist ein rationaler, zurückhaltender Einsatz der PET(CT) in der Beurteilung der Krankheitsaktivität der Großgefäßvaskulitiden angezeigt. So kann eine unnötige Strahlenbelastung der Patient*innen vermieden werden. Das Potential alternativer Methoden der bildgebenden Bestimmung der Krankheitsaktivität muss in diesem Zusammenhang zukünftig weiter erforscht und ausgeschöpft werden.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Güte der 18-FDG-PET(CT) zur Ermittlung der Krankheitsaktivität der Großgefäßvaskulitiden, Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteriitis, zu bestimmen. Für diese Studie wurden Patient*innen mit einer Großgefäßvaskulitis (Neudiagnose oder unter immunsuppressiver Therapie variabler Zeitdauer), welche zwischen 2004 und Juni 2010 eine 18-FDG-PET-Untersuchung, bzw. ab Juni 2010 ein 18-FDG-PET(CT)-Untersuchung erhalten haben, identifiziert. Zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität wurden verschiedene etablierte Score-Systeme angewendet. Die durchgeführten PET(CT)-Untersuchungen wurden von zwei im Bezug auf die klinische Krankheitsaktivität verblindeten Fachärzten für Nuklearmedizin untersucht. Mittels einer vierstufigen visuellen Graduierung wurde die FDG-Aufnahme der Gefäßwände der größeren Arterien mit jener von Referenzregionen, in erster Linie der Leber, verglichen. Eine FDG-Aufnahme vergleichbar derer der Leber oder höher als die Traceraufnahme der Leber wurde als aktives Krankheitsgeschehen gewertet. Die klinische Krankheitsaktivität wurde mit der mittels 18-FDG-PET(CT) ermittelten vaskulären Radio-Tracer-Anreicherung verglichen. Insgesamt wurden 80 Untersuchungen an 62 Patienten analysiert, mit einem mittleren Zeitabstand zwischen Diagnosestellung und PET(CT) von 106 ± 171 Wochen. 57 Fälle wurden als klinisch aktiv und 23 als klinisch inaktiv eingestuft. Bei einem Cut-off Wert von 1,3 erzielte die Aorta/Leber-Ratio eine Sensitivität von 84,2% bei einer Spezifität von 82,6% (Area under the curve (AUC) 0,9 in der Receiver-Operator-Characteristics-Analyse). Für die visuelle Analyse der vaskulären Anreicherung gegenüber der Leber wurde eine Sensitivität von 68,4% und eine Spezifität von 91,3% bestimmt. Die Sensitivität der 18-FDG-PET(CT) für die Detektion einer aktiven Großgefäßvaskulitis fiel ab einer Behandlungsdauer mit Glukokortikoiden von 3 Monaten oder länger auf 54% ab. Zusammenfassend ist die PET(CT) eine spezifische Methode zur Ermittlung der entzündlichen Krankheitsaktivität von Großgefäßvaskulitiden, weist jedoch einen Mangel an Sensitivität bezüglich aktivem Krankheitsgeschehen bei Patient*innen unter langfristig angewendeter immunsuppressiver Medikation auf. Diese Ergebnisse sind bedeutsam für das klinische Management der Großgefäßvaskulitiden.

7. Literaturverzeichnis

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(1):1-11.
2. Weigand S, Fleck M. [Large vessel vasculitis]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014;73(5):447-55; quiz 56-7.
3. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1329-34.
4. Czihal M, Schrott A, Schulze-Koops H, Hoffmann U. [Inflammatory aortic diseases]. *Der Internist*. 2013;54(5):572-80.
5. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(2):303-9.
6. Polachek A, Pauzner R, Levartovsky D, Rosen G, Nesher G, Breuer G, et al. The fine line between Takayasu arteritis and giant cell arteritis. *Clinical rheumatology*. 2015;34(4):721-7.
7. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? *Medicine*. 2009;88(4):221-6.
8. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(8):1122-8.
9. Herold GuM. *Innere Medizin*. 7. Köln: Herold, Gerd und Mitarbeiter; 2011. p. 666-8.
10. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(8):1129-34.
11. Katsuyama T, Sada KE, Makino H. Current concept and epidemiology of systemic vasculitides. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2014;63(4):505-13.
12. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(21):376-85; quiz 86.
13. Tato F, Hoffmann U. Giant cell arteritis: a systemic vascular disease. *Vascular medicine (London, England)*. 2008;13(2):127-40.
14. Richards BL, March L, Gabriel SE. Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2010;24(6):871-83.

15. Ernst D, Bearlecken N, Ernst Schmidt R, Witte T. Two Subsets of Large Vessel Vasculitis Characterized by the Absence or Presence of Spondyloarthritis or its Associated Diseases. *The open rheumatology journal*. 2016;10:101-8.
16. Gan FY, Fei YY, Li MT, Wang Q, Xu D, Hou Y, et al. The characteristics of patients having ankylosing spondylitis associated with Takayasu's arteritis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(3):355-8.
17. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;45(4):475-82.
18. Penn H, Dasgupta B. Giant cell arteritis. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(4):199-203.
19. Carmona FD, Gonzalez-Gay MA, Martin J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(1):6-18.
20. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2014;17(3):238-47.
21. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochoy G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(1):61-7.
22. Weyand CM, Goronzy JJ. [Pathogenesis of medium- and large-vessel vasculitis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2009;68(2):100-7.
23. Czihal M, Hoffmann U. *Großgefäßvaskulitiden*
Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
24. Koster MJ, Warrington KJ. Classification of large vessel vasculitis: Can we separate giant cell arteritis from Takayasu arteritis? *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2017;46(7-8 Pt 2):e205-e13.
25. Forster S, Tato F, Weiss M, Czihal M, Rominger A, Bartenstein P, et al. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2011;40(3):219-27.
26. Prieto-Gonzalez S, Depetris M, Garcia-Martinez A, Espigol-Frigole G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, et al. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1388-92.
27. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(3):463-70.
28. Czihal M, Piller A, Schroettle A, Kuhlencordt P, Bernau C, Schulze-Koops H, et al. Impact of cranial and axillary/subclavian artery involvement by color duplex

sonography on response to treatment in giant cell arteritis. *Journal of vascular surgery*. 2015;61(5):1285-91.

29. Czihal M, Zanker S, Rademacher A, Tato F, Kuhlencordt PJ, Schulze-Koops H, et al. Sonographic and clinical pattern of extracranial and cranial giant cell arteritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2012;41(3):231-6.

30. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(6):985-9.

31. Berti A, Campochiaro C, Cavalli G, Pepe G, Praderio L, Sabbadini MG, et al. Giant cell arteritis restricted to the limb arteries: An overlooked clinical entity. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(4):352-7.

32. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2013;27(1):107-18.

33. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.

34. Gribbons KB, Ponte C, Carette S, Craven A, Cuthbertson D, Hoffman GS, et al. Patterns of Arterial Disease in Takayasu's Arteritis and Giant Cell Arteritis. *Arthritis care & research*. 2019.

35. Caylor TL, Perkins A. Recognition and management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *American family physician*. 2013;88(10):676-84.

36. Chacko JG, Chacko JA, Salter MW. Review of Giant cell arteritis. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2015;29(1):48-52.

37. Schafer VS, Warrington KJ, Williamson EE, Kermani TA. Delayed diagnosis of biopsy-negative giant cell arteritis presenting as fever of unknown origin. *Journal of general internal medicine*. 2009;24(4):532-6.

38. Erten N, Saka B, Karan MA, Tascoglu C. Takayasu arteritis presenting with Fever of unknown origin: two case reports. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2004;10(1):16-20.

39. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002;41(1):103-6.

40. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). Japanese Circulation Society. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75(2):474-503.

41. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation*. 2012;125(6):813-9.

42. Esato K, Noma F, Kurata S, Oda E, Mohri H. Mesenteric infarction in Takayasu's arteritis treated by thromboendarterectomy and intestinal resection. *The Japanese journal of surgery*. 1982;12(2):130-4.

43. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):3-10.
44. Sheikhzadeh A, Tettenborn I, Noohi F, Eftekharzadeh M, Schnabel A. Occlusive thromboaropathy (Takayasu disease): clinical and angiographic features and a brief review of literature. *Angiology*. 2002;53(1):29-40.
45. Gilmour SM, Dominelli GS, Leipsic JA, Levy RD. Dyspnea due to pulmonary vessel arteritis. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2014;21(3):155-8.
46. Ness T, Auw-Hadrich C, Schmidt D. [Temporal arteritis (giant cell arteritis). Clinical picture, histology, and treatment]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2006;103(4):296-301.
47. Topel I, Zorger N, Steinbauer M. Inflammatory diseases of the aorta: Part 1: Non-infectious aortitis. *Gefasschirurgie : Zeitschrift fur vaskulare und endovaskulare Chirurgie : Organ der Deutschen und der Osterreichischen Gesellschaft fur Gefasschirurgie unter Mitarbeit der Schweizerischen Gesellschaft fur Gefasschirurgie*. 2016;21(Suppl 2):80-6.
48. Kumar R, Gupta H, Jadhav A, Khadilkar S. Bitemporal scalp, lip and tongue necrosis in giant cell arteritis: a rare presentation. *Indian journal of dermatology*. 2013;58(4):328.
49. Tsianakas A, Ehrchen JM, Presser D, Fischer T, Kruse-Loesler B, Luger TA, et al. Scalp necrosis in giant cell arteritis: case report and review of the relevance of this cutaneous sign of large-vessel vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(4):701-6.
50. Valesky EM, Wahle M, Vranes S, Wolter M, Kaufmann R, Meissner M. [Bitemporal scalp necrosis : a very rare manifestation of giant cell arteritis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2012;71(9):806-9.
51. Schmidt WA, Krause A, Schicke B, Kuchenbecker J, Gromnica-Ihle E. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(4):383-5.
52. Godoy P, Araujo Sde A, Paulino E, Jr., Lana-Peixoto MA. Coronary giant cell arteritis and acute myocardial infarction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007;88(4):e84-7.
53. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(4):506-15.
54. Emamifar A, Hess S, Gerke O, Hermann AP, Laustrop H, Hansen PS, et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis-three challenges-consequences of the vasculitis process, osteoporosis, and malignancy: A prospective cohort study protocol. *Medicine*. 2017;96(26):e7297.

55. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* (London, England). 2008;372(9634):234-45.
56. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *American journal of ophthalmology*. 1997;123(3):285-96.
57. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health technology assessment* (Winchester, England). 2016;20(90):1-238.
58. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019.
59. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(5):636-43.
60. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(3):318-23.
61. Neshet G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:73-5.
62. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, Marko J, Civelek AC, Rosenblum JS, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(8):1165-71.
63. Ammirati E, Moroni F, Pedrotti P, Scotti I, Magnoni M, Bozzolo EP, et al. Non-invasive imaging of vascular inflammation. *Frontiers in immunology*. 2014;5:399.
64. Koenigkam-Santos M, Sharma P, Kalb B, Oshinski JN, Weyand CM, Goronzy JJ, et al. Magnetic resonance angiography in extracranial giant cell arteritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2011;17(6):306-10.
65. Quinn KA, Grayson PC. The Role of Vascular Imaging to Advance Clinical Care and Research in Large-Vessel Vasculitis. *Current treatment options in rheumatology*. 2019;5(1):20-35.
66. Papathanasiou ND, Du Y, Menezes LJ, Almuhaideb A, Shastry M, Beynon H, et al. 18F-Fludeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. *The British journal of radiology*. 2012;85(1014):e188-94.
67. Puppo C, Massollo M, Paparo F, Camellino D, Piccardo A, Shoushtari Zadeh Naseri M, et al. Giant cell arteritis: a systematic review of the qualitative and

semiquantitative methods to assess vasculitis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *BioMed research international*. 2014;2014:574248.

68. Slart R. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(7):1250-69.

69. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(4):422-9.

70. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis : A meta-analysis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2016;75(9):924-31.

71. Muto G, Yamashita H, Takahashi Y, Miyata Y, Morooka M, Minamimoto R, et al. Large vessel vasculitis in elderly patients: early diagnosis and steroid-response evaluation with FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT. *Rheumatology international*. 2014;34(11):1545-54.

72. Ponte C, Rodrigues AF, O'Neill L, Luqmani RA. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World journal of clinical cases*. 2015;3(6):484-94.

73. Stagnaro C, Cioffi E, Talarico R, Della Rossa A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33 Suppl 89(2):145-54.

74. Samson M, Espigol-Frigole G, Terrades-Garcia N, Prieto-Gonzalez S, Corbera-Bellalta M, Alba-Rovira R, et al. Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. *European journal of internal medicine*. 2018;50:12-9.

75. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R, et al. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *International journal of rheumatology*. 2013;2013:912562.

76. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):317-28.

77. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(3):348-54.

78. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020.

79. Czihal M, Lottspeich C, Schrötte A, Treitl KM, Treitl M, Leipe J, et al. Relapses in three patients with Takayasu arteritis under tocilizumab treatment detected by

contrast enhanced ultrasound. VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten. 2018;47(2):149-52.

80. Elefante E, Bond M, Monti S, Lepri G, Cavallaro E, Felicetti M, et al. One year in review 2018: systemic vasculitis. Clinical and experimental rheumatology. 2018;36 Suppl 111(2):12-32.

81. Treglia G, Mattoli MV, Leccisotti L, Ferraccioli G, Giordano A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: a systematic review. Clinical rheumatology. 2011;30(10):1265-75.

82. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, Pazzola G, Muratore F, Addimanda O, et al. Imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors in sera from patients with large-vessel vasculitis. Clinical and experimental rheumatology. 2020;38 Suppl 124(2):23-30.

83. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. Annals of internal medicine. 1994;120(11):919-29.

84. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). Rheumatology (Oxford, England). 2013;52(10):1795-801.

85. Batu ED, Sönmez HE, Hazirolan T, Özaltın F, Bilginer Y, Özen S. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and systematic review of the literature. Seminars in arthritis and rheumatism. 2017;46(4):529-35.

86. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. Turkish journal of medical sciences. 2018;48(4):681-97.

87. Salvarani C, Soriano A, Muratore F, Shoenfeld Y, Blockmans D. Is PET/CT essential in the diagnosis and follow-up of temporal arteritis? Autoimmunity reviews. 2017;16(11):1125-30.

88. Quinn KA, Rosenblum JS, Rimland CA, Gribbons KB, Ahlman MA, Grayson PC. Imaging acquisition technique influences interpretation of positron emission tomography vascular activity in large-vessel vasculitis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2020;50(1):71-6.

89. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. Medicine. 2015;94(14):e622.

90. Stellingwerff MD, Brouwer E, Lenssen KJ, Rutgers A, Arends S, van der Geest KS, et al. Different Scoring Methods of FDG PET/CT in Giant Cell Arteritis: Need for Standardization. Medicine. 2015;94(37):e1542.

91. Besson FL, de Boysson H, Parienti JJ, Bouvard G, Bienvenu B, Agostini D. Towards an optimal semiquantitative approach in giant cell arteritis: an (18)F-FDG PET/CT case-control study. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2014;41(1):155-66.

92. Hautzel H, Sander O, Heinzel A, Schneider M, Muller HW. Assessment of large-vessel involvement in giant cell arteritis with 18F-FDG PET: introducing an ROC-analysis-based cutoff ratio. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008;49(7):1107-13.
93. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. (18) F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(3):439-49.
94. Kang F, Han Q, Zhou X, Zheng Z, Wang S, Ma W, et al. Performance of the PET vascular activity score (PETVAS) for qualitative and quantitative assessment of inflammatory activity in Takayasu's arteritis patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47(13):3107-17.
95. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G, Nguyen K, Brewer J, Schrieber L, et al. Diagnostic Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography of the Head, Neck, and Chest for Giant Cell Arteritis: A Prospective, Double-Blind, Cross-Sectional Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(8):1319-28.
96. Lee KH, Cho A, Choi YJ, Lee SW, Ha YJ, Jung SJ, et al. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(3):866-75.
97. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, Archambaud F, Gambotti L, Grimon G, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(4):1193-200.
98. Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(2):175-87.
99. Sharma V, Nagaraj S, Mangat G, Balakrishnan C, Krishna B, Samant R. AB0778 Role of pet scan in the management of patients with takayasu arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;71(Suppl 3):683-.
100. 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 and rheumatism*. 2006;55(1):131-7.
101. Clifford AH, Murphy EM, Burrell SC, Bligh MP, MacDougall RF, Heathcote JG, et al. Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Newly Diagnosed Patients with Giant Cell Arteritis Who Are Taking Glucocorticoids. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(12):1859-66.
102. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD open*. 2018;4(1):e000612.

103. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2000;11(5):481-7.
104. Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, Tezuka D, Ashikaga T, Hirao K, et al. Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *PLoS one*. 2015;10(12):e0145855.
105. Treitl KM, Maurus S, Sommer NN, Kooijman-Kurfuerst H, Coppenrath E, Treitl M, et al. 3D-black-blood 3T-MRI for the diagnosis of thoracic large vessel vasculitis: A feasibility study. *European radiology*. 2017;27(5):2119-28.
106. Germanò G, Macchioni P, Possemato N, Boiardi L, Nicolini A, Casali M, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Carotid Artery in Patients With Large Vessel Vasculitis: Correlation With Positron Emission Tomography Findings. *Arthritis care & research*. 2017;69(1):143-9.
107. Lottspeich C, Dechant C, Köhler A, Tischler M, Treitl KM, Treitl M, et al. Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: Potential Role of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2019;40(5):638-45.
108. Dikkes A, Aschwanden M, Imfeld S, Glatz K, Messerli J, Staub D, et al. Takayasu arteritis: active or not, that's the question. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(10):1818-9.

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1, Vergleichende Darstellung der Häufigkeit des Gefäßbefalls bei Takayasu Arteriitis (TAK) und Riesenzellarteriitis (RZA) [nach (3)]</i>	7
<i>Abbildung 2, Geschwollener Frontalast der Temporalarterie bei einem Patienten mit kranialer RZA.</i>	10
<i>Abbildung 3, Ausgedehnte Skalpnekrosen im Okzipitalbereich bei einer Patientin mit RZA</i>	11
<i>Abbildung 4, Histologisches Präparat eines Temporalarterienbiopsats. Adventitiell betontes Infiltrat von Entzündungszellen und Obliteration des Lumens durch Intimahyperplasie</i>	15
<i>Abbildung 5, Duplexsonographischer Befund bei RZA: ausgeprägte echoarme konzentrische Wandverdickung der A. axillaris mit resultierend hochgradiger Stenosierung.</i>	17
<i>Abbildung 6, Makkaronizeichen bei TAK, konzentrische Wandverdickung mittlerer Echogenität der A. carotis communis.</i>	17
<i>Abbildung 7, MRT bei Großgefäßvaskulitis. Darstellung einer hochgradigen Stenose der A. axillaris bei RZA in der MR-Angiographie (A); Darstellung der kontrastmittelaufnehmenden konzentrischen Wandverdickung in T1-gewichteter Black-blood-Sequenz nach Kontrastmittelgabe (B).</i>	18
<i>Abbildung 8, PET (maximum intensity projection) bei einer Patientin mit unbehandelter extrakranialer RZA und Befall der thorakalen Aorta sowie bilateral im Bereich der arm- und beinversorgenden Arterien (A); Inflammation der Aorta thoracica im PET(CT) (B)</i>	20
<i>Abbildung 9: Anteil von als klinisch aktiv (grün) bzw. inaktiv (blau) gewerteter Patient*innen gemäß Physician Global Assessment (PGA) in verschiedenen Kategorien des NIH-Scores.</i>	34
<i>Abbildung 10: ITAS.A Score zur Diskrimination klinisch aktiver (grün) vs. inaktiver (blau) Patient*innen gemäß Physician Global Assessment (PGA).</i>	35
<i>Abbildung 11: CRP-Werte (A) bzw. BKS-Werte (B) in Relation zum NIH Wert der einzelnen Patient*innen.</i>	36
<i>Abbildung 12: ROC-Kurve zur Diskrimination von aktiver vs. inaktiver Erkrankung anhand der Werte von BKS (grün) und CRP (blau).</i>	36
<i>Abbildung 13: Diskrimination von aktiver (grün) vs. inaktiver (blau) Erkrankung durch visuelle 18-FDG-PET Analyse gegenüber der Anzahl der im NIH Score erreichten-Punkte.</i>	38

<i>Abbildung 14: Unterschiede in SUVmax (A), der Aorta-/Leber-Ratio (B), der Aorta-/VCI-Ratio (C) sowie der Aorta-/VCS-Ratio(D) zwischen Patient*innen mit aktiver vs. inaktiver Erkrankung.</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 15, Werte von SUVmax (grün) bzw. der Ratio des aortalen zum hepatischen 18-FDG-Uptakes (blau) in Relation zur Höhe des CRP-Wertes.</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 16: Werte der Ratio des aortalen Uptake zum Uptake in der V. cava superior (grün) bzw. V. cava inferior (blau) in Relation zur Höhe des CRP-Wertes. .</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 17: Werte der SUVmax (A) bzw. der Aorta/Leber-Ratio (B) in Relation zur Höhe des ITAS2010-Score (jeweils blau) bzw. des ITAS.A-Score (jeweils grün).</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 18: ROC-Kurve zur Diskrimination von aktiver gegenüber inaktiver Erkrankung anhand der SUVmax (blau) und der Ratio der aortalen zur hepatischen-18FDG-Aufnahme-(grün).</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 19: ROC Kurve zur Diskrimination zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung 3 Monate nach Therapieeinleitung anhand der SUVmax und des aortalen/hepatischen Verhältnisses der 18FDG-Aufnahme.</i>	<i>45</i>

9. Abkürzungsverzeichnis

AION	anteriore ischämische Optikusneuropathie
ACR	American College of Rheumatology
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CTA	Computertomographische Angiographie
dl	Deziliter
DMARDS	Disease modifying anti-rheumatic drugs
EULAR	European League against Rheumatism
FDG	Fluordesoxyglucose
Il-6	Interleukin-6
IMT	Intima-Media-Dicke
MRA	Magnetresonanztomographische Angiographie
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positionen-Emissions-Tomographie
PGA	Physician global assessment
PMR	Polymyalgia rheumatica
ROI	Region of interest
RZA	Riesenzellerteriitis
SUV	Standardized uptake value
TAB	Temporalarterienbiopsie
TAK	Takaysu Arteriitis
VOI	Volume of interest

10. Anhang

10.1 ITAS 2010

ITAS2010 – IndianTakayasu’s Arteritis Activity Score			
Tick Box only if abnormality is present and new or worse within the past 3/12.		Name: _____	
Tick box only if abnormality is ascribed to current, active vasculitis.		Unit Number: _____	Visit Date: _____
Investigator: _____			

PRESENT 1. SYSTEMIC None ☐ Malaise/Wt. Loss>2Kg ☐ Myalgia/Arthralgia/Arthritis. ☐ Headache ☐ 2. ABDOMEN None ☐ Severe Abdominal Pain ☐ 3. Genitourinary System None ☐ Abortions ☐	PRESENT 4. RENAL None ☐ Hypertension (Diastole >90) ☐ Systolic >140 ☐ 5. Nervous System None ☐ Stroke ☐ Seizures (not hypertensive) ☐ Syncope ☐ Vertigo/dizziness ☐
---	---

6. CARDIOVASCULAR SYSTEM none ☐ Bruits (see 6a) ☐ Pulse Inequality (See 6 b) ☐ New Loss of Pulses (See 6c) ☐ Claudication (See 6d) ☐ Carotidodynia ☐ Aortic Incompetence ☐ Myocardial Infarct/Angina ☐ Cardiomyopathy/cardiac failure ☐	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">6a. Bruits</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">R</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">L</td> </tr> <tr> <td>Carotid</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>Subclavian</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>Renal</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> </table> 6b. Pulse and BP Inequality ☐ Present 6c. Pulse Loss <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">R</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">L</td> </tr> <tr><td>Carotid</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> <tr><td>Subclavian</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> <tr><td>Brachial</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> <tr><td>Radial</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> <tr><td>Femoral</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> <tr><td>Popliteal</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> <tr><td>Posterior Tibial</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> <tr><td>Dorsalis Pedis</td><td style="text-align: center;">☐</td><td style="text-align: center;">☐</td></tr> </table> 6d. Claudication Arm ☐ Leg ☐	6a. Bruits	R	L	Carotid	☐	☐	Subclavian	☐	☐	Renal	☐	☐		R	L	Carotid	☐	☐	Subclavian	☐	☐	Brachial	☐	☐	Radial	☐	☐	Femoral	☐	☐	Popliteal	☐	☐	Posterior Tibial	☐	☐	Dorsalis Pedis	☐	☐
6a. Bruits	R	L																																						
Carotid	☐	☐																																						
Subclavian	☐	☐																																						
Renal	☐	☐																																						
	R	L																																						
Carotid	☐	☐																																						
Subclavian	☐	☐																																						
Brachial	☐	☐																																						
Radial	☐	☐																																						
Femoral	☐	☐																																						
Popliteal	☐	☐																																						
Posterior Tibial	☐	☐																																						
Dorsalis Pedis	☐	☐																																						

Other Vasculitis items: ESR ☐ CRP ☐ Item scores ☐ = 0 ☐ = 1 ☐ = 2 Scoring ITAS2010 : Add all scores. In CVS , if both boxed circle and circle are ticked, add both (see glossary) . Scoring ITAS.A including acute phase response - for ESR, score ITAS plus: 0 for <20; 1 for ESR 21-39; 2 for ESR 40- 59; and 3 for >60 mm ESR /hr - for CRP score ITAS plus: 0 for CRP <5; 1 for CRP 6-10; 2 for CRP 11-20; and 3 for >20 mg/dl	Physician Global Assessment Active / ☐ Grumbling or persistent / ☐ Inactive ☐ New Imaging Y / N? If Y - specify _____
---	--

ITAS2010 form. M.R Sivakumar, R.Misra, D.Danda & P.A.Bacon - Mar'10
ITAS.A form – ibid Oct 2012

10.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Hoffmann, Leiter der Sektion Angiologie - Gefäßmedizin der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV Campus Innenstadt, für die Themenfindung und die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung.

Meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. M. Czihal, kann ich gar nicht genug dafür danken, dass er mir stets und sehr geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne ihn und seine außerordentliche Hilfe, Unterstützung und Motivation wäre ein Gelingen dieser Arbeit sehr schwierig gewesen. Mit seinem fundierten Fachwissen unterstützte er mich bei der Aufarbeitung der Daten sowie der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Bei der Verfassung der Dissertation stand er mir mit seiner jahrelangen Erfahrung stets zur Seite.

Zuletzt, aber von ganzem Herzen, möchte ich meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern Jörg und Eva Ingenhoff, für die jahrelange und unermüdliche Unterstützung und Motivation danken. Sie haben immer an mich geglaubt, und ohne sie wäre so vieles nicht möglich gewesen.

10.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Janina Marie Ingenhoff

Anschrift:



Geburtsdatum: 03. Oktober 1987

Geburtsort: Duisburg

Familienstand: ledig

Schulbildung

1994-1998: Elisabeth Grundschule, Voerde/Friedrichsfeld

1998-2004: Theodor-Heuss-Gymnasium Dinslaken

2004-2005: Wirt County High School, West Virginia (USA)

2005-2007: Theodor-Heuss-Gymnasium Dinslaken

2007 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

2007-2009 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin am Evangelischen und Johanniter Klinikum Niederrhein

Hochschulstudium

2009-2015 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

August 2011 erfolgreiches Bestehen der 1. Ärztlichen Prüfung

Oktober 2014 erfolgreiches Bestehen der 2. Ärztlichen Prüfung

November 2015 Abschluss des Medizinstudiums mit erfolgreichem Bestehen der 3. Ärztlichen Prüfung

November 2015 Approbation als Ärztin

Promotion

Seit 2013

Dissertation zum Thema „Stellenwert der 18-FDG-PET(CT) in der Beurteilung der Krankheitsaktivität der primären Großgefäßvaskulitiden“ bei Prof. Dr. med. U. Hoffmann, Leiter der Sektion Angiologie - Gefäßmedizin der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV Campus Innenstadt des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München

Facharztweiterbildung für Allgemeinmedizin

01/2016 – 12/2017

Allgemeine Innere Medizin im Evangelischen Krankenhaus Wesel in den Fachabteilungen Kardiologie/Nephrologie bei Dr. med. Rüdiger Schmidt sowie Hämatologie/Onkologie/Gastroenterologie bei Dr. med. Wolfram Kalitschke

01/2018 – 12/2018

Allgemein- und Viszeralchirurgie im Evangelischen Krankenhaus Wesel bei Dr. med. Olaf Hansen

01/2019 – 12/2020

Allgemeinmedizin in der allgemeinmedizinischen Praxis von Herrn Jörg M. Ingenhoff, Alnwicker Ring 2, 46562 Voerde

12.02.2021

erfolgreiche Absolvierung der Facharztprüfung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin

seit 01.07.2021

Niederlassung in allgemeinmedizinischer Einzelpraxis in Voerde

Dinslaken, 16.07.2021

10.4 Publikation

Teile dieser Studie wurden bereits im August 2019 veröffentlicht:

„Diagnostic accuracy of positron emission tomography for assessment of disease activity in large vessel vasculitis“ (Intern Journal of Rheumatic Diseases; Volume 22, Issue 8)

10.5 Eidesstattliche Versicherung

Ingenhoff, Janina Marie

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema: **„Stellenwert der 18-FDG-PET(CT) in der Beurteilung der Krankheitsaktivität der primären Großgefäßvaskulitiden“** 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.

Dinslaken, den 06.12.2021

Janina M. Ingenhoff

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin