

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Ricke

***Evaluation quantitativer und qualitativer
Auswertungsmethoden der 3D-Black-Blood-3T-MRT
zur Evaluation der Krankheitsaktivität von
Großgefäßvaskulitiden im Vergleich zu standardisierten
klinischen Scores***

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

vorgelegt von

Lisa Wiederer
aus

El Paso, Texas

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Marcus Treitl

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Jennifer Linn
Prof. Dr. Marco Düring
Prof. Dr. med. Christoph Trumm

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

PD Dr. med. Karla Maria Treitl
Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

13.02.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung.....	8
1.1 Einteilung der Vaskulitiden.....	8
1.2 Epidemiologie, klinisches Erscheinungsbild, Pathophysiologie und Therapie der Großgefäßvaskulitiden.....	10
1.2.1 Riesenzellarteriitis.....	11
1.2.2 Takayasu Arteriitis.....	13
1.3 Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden	15
1.3.1 Diagnose Kriterien.....	15
1.3.2 Laborbefunde.....	16
1.3.3 Biopsie der Temporalarterien bei Riesenzellarteriitis.....	17
1.3.4 Klinische Verlaufsbeurteilung anhand von Scoring-Systemen....	17
1.4 Bildgebende Verfahren bei Großgefäßvaskulitis	18
1.4.1 Sonographie.....	20
1.4.2 Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie	22
1.4.3 Magnetresonanztomographie.....	23
1.5 Zielsetzung	25
2 Methoden	26
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	26
2.2 Einschätzung der Krankheitsaktivität	27
2.2.1 Neu aufgetretene klinische Symptomatik	27
2.2.2 NIH und ITAS.A	28
2.2.3 Sonographische Untersuchung	30
2.2.4 Anthropometrische Daten.....	31
2.2.5 Finales Assessment.....	31
2.3 MRT-Sequenz und Ablauf der MRT-Untersuchung.....	31
2.4 MRT-Bildanalyse	34
2.5 Statistische Auswertung.....	37
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Anthropometrische Daten.....	38
3.1.1 Epidemiologische Daten	38
3.1.2 MRT-morphologischer Befall der unterschiedlichen Gefäßsegmente	40
3.2 Krankheitsaktivität.....	43
3.2.1 ITAS.A und NIH-Score	43
3.2.2 CRP und BSG.....	46
3.3 Quantitative Auswertung der MRT-Befunde.....	52

Inhaltsverzeichnis

3.4	Qualitative Auswertung der MRT-Befunde	59
3.4.1	Auswertung der gesamten Kohorte	59
3.4.2	Auswertung der Befunde bei Patienten mit TA und RZA	61
3.5	Semi-quantitative Auswertung der MRT-Befunde	62
4.	Diskussion	65
4.1	Diskussion der Methoden	65
4.1.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	65
4.1.2	Einschätzung der Krankheitsaktivität	67
4.1.3	MRT-Sequenz und Bildanalyse	68
4.2	Diskussion der Ergebnisse	71
4.2.1	MRT-morphologischer Befall der unterschiedlichen Gefäßsegmente	71
4.2.2	Krankheitsaktivität	72
4.2.3	Quantitative Auswertung der MRT-Befunde	73
4.2.4	Qualitative Auswertung der MRT-Befunde	74
4.2.5	Semi-quantitative Auswertung der MRT-Befunde	74
4.3	Limitationen	76
5.	Zusammenfassung	77
6.	Literaturverzeichnis	80
7.	Eidesstaatliche Versicherung	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Einteilung der Vaskulitiden	9
Abbildung 2	Häufigkeit der verschiedenen Symptome bei RZA.	12
Abbildung 3	Doppler-Ultraschall der A. axillaris mit Halo-Zeichen einer Patientin mit RZA der A. carotis mit Macaroni-Sign einer Patientin mit TA.....	21
Abbildung 4	Darstellung der Großgefäßvaskulitis im PET/CT	23
Abbildung 5	Darstellung der Großgefäßvaskulitis im 3D T1w BB-MRT.	36
Abbildung 6	Qualitative Auswertung der Gefäßsegmente bei Patienten mit TA und RZA.....	41
Abbildung 7	Quantitative Auswertung der Kontrastmittelaufnahme (im Vergleich zum Lebergewebe) der einzelnen Gefäßsegmente bei Patienten mit RZA und TA	42
Abbildung 8	Verteilung der Messergebnisse für das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme der Leber und des Muskels im Vergleich zu allen Gefäßen in den vier verschiedenen visuellen Grading Kategorien 0-3.	62
Abbildung 9	Verteilung der Messergebnisse für das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme der Leber im Vergleich zu allen Gefäßen in den vier verschiedenen visuellen Grading Kategorien 0-3 bei aktiver und inaktiver Krankheit.....	63
Abbildung 10	Verteilung der Messergebnisse für das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme der Leber im Vergleich zu allen Gefäßen in den vier verschiedenen visuellen Grading Kategorien 0-3 bei RZA und TA	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Sonderkategorien und Beispiele zugehöriger Vaskulitiden der CHCC..	10
Tabelle 2	Diagnosekriterien der RZA und TA, festgelegt durch die "American School of Rheumatology"	16
Tabelle 3	EULAR Empfehlung für die bildgebende Diagnostik bei Großgefäßvaskulitiden, *cMRT = kraniales MRT	19
Tabelle 4	Ein- und Ausschlusskriterien	26
Tabelle 5	Bewertung der klinischen Symptomatik. "+" = positiver Befund, "-" = wird nicht als positiver Befund gewertet	28
Tabelle 6	Erstellung des ITAS.A	29
Tabelle 7	Sonographische Kriterien für die Diagnose der TA und RZA	30
Tabelle 8	MRT Parameter der T1w-mVISTA-Sequenz	33
Tabelle 9	Kriterien der konzentrischen Kontrastmittelaufnahme (CCE) und der konzentrischen Wandverdickung (CWT)	35
Tabelle 10	Semi-quantitative Auswertung	37
Tabelle 11	Epidemiologische Daten der Patienten mit TA und RZA	40
Tabelle 12	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die quantitative Auswertung der Kontrastmittelaufnahme (im Vergleich zum Lebergewebe) aller Gefäßabschnitte zwischen den Patientengruppen mit RZA und TA unterschied.	43
Tabelle 13	Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels ITAS.A und NIH Score	44
Tabelle 14	Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis mittels ITAS.A und NIH Score	45
Tabelle 15	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand des ITAS.A und NIH Scores unterschied.	45
Tabelle 16	Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels CRP und BSG, Ø = Durchschnitt	46
Tabelle 17	Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels CRP und BSG bei MRT Untersuchungen, die während der Einnahme von Tocilizumab durchgeführt wurden	47
Tabelle 18	Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels CRP und BSG bei MRT Untersuchungen, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurden	48
Tabelle 19	Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis mittels CRP und BSG.	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 20	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von CRP und BSG unterschied.	49
Tabelle 21	Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen, die während der Einnahme von Tocilizumab erfolgten, mittels CRP und BSG.....	50
Tabelle 22	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von CRP und BSG bei Einnahme von Tocilizumab unterschied.	50
Tabelle 23	Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurden.	51
Tabelle 24	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von CRP und BSG zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus und einer MRT Untersuchung, die im zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurde, unterschied.	51
Tabelle 25	Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis durch die quantitative Auswertung der MRT-Befunde. „max. KM Leber/Muskel“ = Maximales Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel; „sum. KM Leber/Muskel“ = Summe des Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel...	53
Tabelle 26	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus unterschied	54
Tabelle 27	Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen unter Therapie mit Tocilizumab durch die quantitative Auswertung der MRT-Befunde.	55
Tabelle 28	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus bei Einnahme von Tocilizumab unterschied	56
Tabelle 29	Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen zur globalen Untersuchung stattfanden.	57
Tabelle 30	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kon-trastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus die im zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurde, unterschied.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 31	Anzahlen von richtig positiven, falsch positiven, richtig negativen und falsch negativen Ergebnissen aller Untersuchungen.....	59
Tabelle 32	Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädikativer Wert und Negativ Prädikativer Wert beim Vergleich der qualitativen und quantitativen Bewertung in den Gruppen der Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus bei der Untersuchung.....	60
Tabelle 33	Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädikativer Wert und Negativ Prädikativer Wert beim Vergleich der qualitativen und quantitativen Bewertung in den Gruppen der Patienten mit TA.....	61

1 Einleitung

Die Vaskulitis beschreibt eine Entzündung der Gefäßwände, wobei von Arterien über Kapillaren bis zu Venen alle Blutgefäße betroffen sein können. Es handelt sich dabei um autoimmunologische Prozesse, beziehungsweise eine Typ III Allergie vom Immunkomplex-Typ (1). Durch die Präzipitation von Immunkomplexen und den als fremd erkannten Oberflächenmerkmalen der Gefäßwand wird das Komplementsystem aktiviert. Somit wird eine humorale Immunantwort getriggert und durch die Freisetzung gewebetoxischer Enzyme kommt es zur Inflammation. Es folgt eine Gewebeschädigung des vom betroffenen Gefäß versorgten Organs durch Minderperfusion oder eine relative Abflussstörung. Da die gesamten durchschnittlich 95.000 km des menschlichen Gefäßsystems theoretisch von Vaskulitiden betroffen sein können und es sich dabei um einen multisystemischen Prozess handelt, erfordern Diagnose und Therapie der unterschiedlichen Krankheitsformen einen multidisziplinären Ansatz (2).

1.1 Einteilung der Vaskulitiden

Vaskulitiden lassen sich nach verschiedenen Kriterien kategorisieren, z.B. nach der Größe der betroffenen Gefäße, dem histologischen Infiltrat-Typ (neutrophil, lymphozytär etc.), der Krankheitsausbreitung (einzelner Organbefall versus systemisch) und dem pathophysiologischen Mechanismus (Immunkomplex-Ablagerungen, Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)) (3). Auch eine Einteilung anhand der Ätiopathogenese ist möglich: als primär werden Vaskulitiden mit idiopathischem autoimmunologischem Ursprung bezeichnet. Der Ursprung der sekundären Vaskulitis liegt hingegen in einer Grunderkrankung, wie z.B. einer Infektion, Kollagenose oder einer Erkrankung des rheumatoiden Formenkreises (4). 2012 wurde die Nomenklatur der primären Vaskulitiden in der "Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis" (CHCC) festgehalten, wobei die Kategorisierung nach Gefäßgröße festgelegt wurde (Abb. 1).

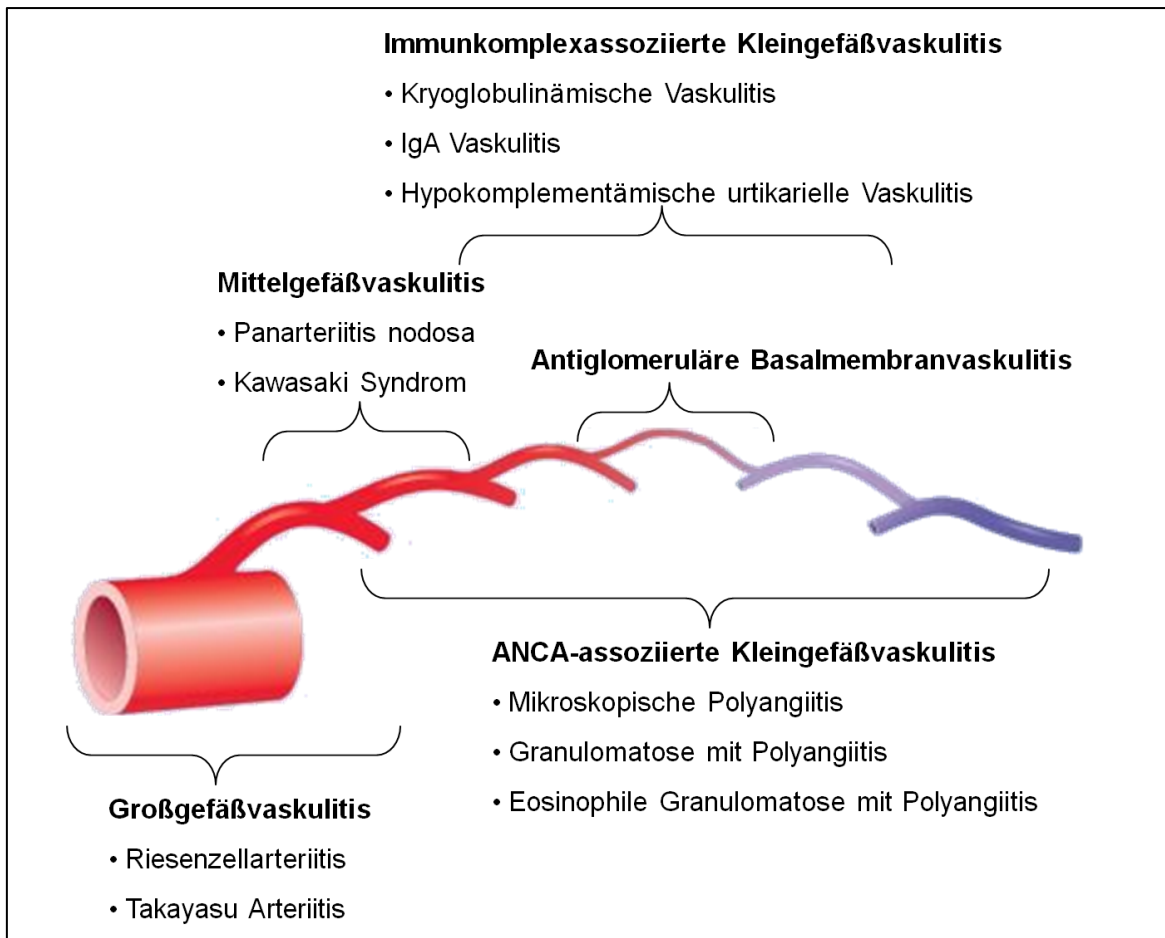


Abbildung 1 Einteilung der Vaskulitiden (nach Schwarz et al. [8])

Die Kategorie "große Gefäße" beinhaltet die Aorta und ihre Abgänge. Zu den "mittelgroßen Gefäßen" zählen organversorgende Arterien und deren Ausläufer. "Kleine Gefäße" beschreiben intraparenchymatöse Arterien und Kapillarkomplexe (5). Hinzu kommen die Kategorien derer Vaskulitiden, die Gefäße verschiedener oder sogar aller Kaliber befallen (Tab. 1). Arterien sind von Vaskulitiden weitaus häufiger betroffen als Venen, weswegen sich die CHCC ausschließlich auf diese bezieht (6).

Kategorie	Vaskulitis Beispiele
Vaskulitiden variabler Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> • Morbus Behçet • Cogan-Syndrom
Vaskulitiden einzelner Organe	<ul style="list-style-type: none"> • Kutane leukozytoklastische Angiitis • Kutane Arteriitis • Primäre Vaskulitis des zentralen Nervensystems • Isolierte Aortitis
Vaskulitiden bei systemischen Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis im Rahmen von Lupus erythematoses • Vaskulitis im Rahmen einer rheumatischen Arthritis • Vaskulitis im Rahmen einer Sarkoidose
Vaskulitiden assoziiert mit einer wahrscheinlichen Ätiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Cryoglobulinämische Vaskulitis im Rahmen einer Hepatitis C-Infektion • Vaskulitis im Rahmen einer Hepatitis B-Infektion • Aortitis im Rahmen einer Syphilis-Infektion • Immunkomplex-Vaskulitis assoziiert mit Medikamenten • ANCA-assoziierte Vaskulitis im Rahmen einer bestimmten Medikation • Vaskulitis im Rahmen einer malignen Grunderkrankung

Tabelle 1 Sonderkategorien und Beispiele zugehöriger Vaskulitiden der CHCC (nach Jenette et al. [6])

1.2 Epidemiologie, klinisches Erscheinungsbild, Pathophysiologie und Therapie der Großgefäßvaskulitiden

Zu den Großgefäßvaskulitiden gehören die Takayasu-Arteriitis (TA) und die Riesenzellarteriitis (RZA) (7). Betroffene Gefäße sind hierbei unter anderem die Aorta und ihre Abgänge, wobei ein zusätzlicher Befall kleinerer peripherer Arterien nicht ausgeschlossen ist (5, 6). Fraglich bleibt, ob RZA und TA möglicherweise eine Manifestation derselben Grunderkrankung sein könnten, da sie sich in ihrem histologischen Bild nicht unterscheiden (8).

1.2.1 Riesenzellarteriitis

Epidemiologie:

Die RZA wurde zwar 1890 erstmals von Jonathan Hutchinson beschrieben, erlangte aber erst durch die 15 Jahre später veröffentlichten Publikationen von Bayard Taylor Horton Aufmerksamkeit und wurde daher bis zum CHCC 2012 als Morbus Horton betitelt. Die heutige Bezeichnung der Erkrankung „Riesenzellarteriitis“ beschreibt die histopathologische Morphologie der Gefäßwandveränderungen (9). Die früher verwendete Bezeichnung "Arteriitis temporalis" ist nicht mehr gängig, da bei nur etwa 67 % der Patienten tatsächlich ein Befall der Temporalarterien besteht (10). Die Ätiologie der Krankheit wird unter anderem von genetischen und umweltlichen Faktoren beeinflusst, sodass sich zum Beispiel eine höhere Inzidenz der RZA im Norden Europas zeigt und das weibliche Geschlecht als größter Risikofaktor gilt.

Die RZA ist die häufigste Form der Vaskulitis mit einer geschätzten Prävalenz von > 90/100.000 Männern und >300/100.000 Frauen in den USA mit einem Lebensalter > 50 Jahren, wobei die Inzidenz mit dem Alter zunimmt (11, 12). Im Gegensatz zur TA sind Asiaten, Ureinwohner Amerikas und Amerikaner mit afrikanischer Herkunft seltener von der RZA betroffen. Bei ausbleibenden Komplikationen ist die Lebenserwartung nicht herabgesetzt. Kommt es allerdings zu Komplikationen, z.B. einem Aortenaneurysma, ist die Mortalität bis zu 16-fach erhöht (13). Nueninghoff et al. fanden bei 11 % der Patienten mit RZA ein thorakales Aortenaneurysma, wovon die Hälfte eine Dissektion aufwies. Die Mortalität der Patienten mit Dissektion lag bei 78 % und damit bis zu siebenfach höher als bei Patienten mit Typ-A-Dissektion ohne Grunderkrankung (14, 15).

Klinisches Erscheinungsbild:

Die klinische Symptomatik ist variabel, wobei die häufigsten Symptome Schmerzen im Bereich des Kopfes und Gesichtes sind (Abb. 2). Der systemisch progrediente Verlauf führt zu B-Symptomatik, Fatigue und Übelkeit (16). Prädilektionsstellen für einen Befall sind die Äste der Karotiden sowie die Aa. vertebrales mit häufig symmetrischem Befallsmuster beider Körperhälften. Über zwei Drittel der Betroffenen beklagen den pathognomonischen Schläfenkopfschmerz, der auf eine Therapie mit Analgetika nur ungenügend anspricht (17). Weitere Symptome sind Schmerzen der Kopfhaut, prominente, druckdolente Temporalarterien und Claudicatio der Kiefermuskulatur (18).

Visuelle Phänomene zeigen sich bei fast 50 % der Patienten, zum Beispiel plötzliche Visusminderung bis zum kompletten Visusverlust oder eine Diplopie (19). Die Amaurosis fugax wird bedingt durch die Stenosierung der Aa. ciliares posteriores, welche den Bulbus oculi dorsal des Äquators und den N. opticus am Discus versorgen, und tritt bei etwa

einem Drittel der Patienten auf (20). Der Visusverlust bei Patienten mit RZA ist ein absoluter Notfall und erfordert eine sofortige hochdosierte Steroidstoßtherapie, um eine permanente Schädigung des N. opticus zu vermeiden und einer Amaurosis fugax des zweiten Auges vorzubeugen (21). In der Fundoskopie des betroffenen Auges zeigen sich im Anfangsstadium eine blasse und ödematöse Schwellung der Papille sowie Cotton-Wool-Spots und diffuse Einblutungen. In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich eine konzentrische Wandverdickung und eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwände der kurzen hinteren Ziliararterien. Mittels 3D-T1w-Black Blood-MRT können diese Pathologien früher erkannt werden als in der Fundoskopie, sodass dem Risiko eines Visusverlustes vorgebeugt werden kann (22).

Seltener kommt es zu einer zerebrovaskulären Insuffizienz, vestibulären und audiometrischen Einschränkungen oder Infarkten der Kopfhaut (23, 24). Symptome bezogen auf extrakranielle Arterien treten bei circa 20 % der Patienten auf, z.B. einer Aortenklappeninsuffizienz, von Aortenaneurysmen oder -Dissektionen, von peripheren Neuropathien und respiratorischen Einschränkungen (25). Das "Aorten-Bogen-Syndrom" beschreibt eine Claudicatio der Arme mit Hämatomen über den aus dem Aortenbogen abgehenden Gefäßen und einen Pulsus parvus et tardus. Schmerzen und Steifigkeit des Schultergürtels, des Halses und der Hüftpartie ähnlich der Polymyalgia rheumatica (PMR) werden bei etwa der Hälfte der Patienten beschrieben (18).

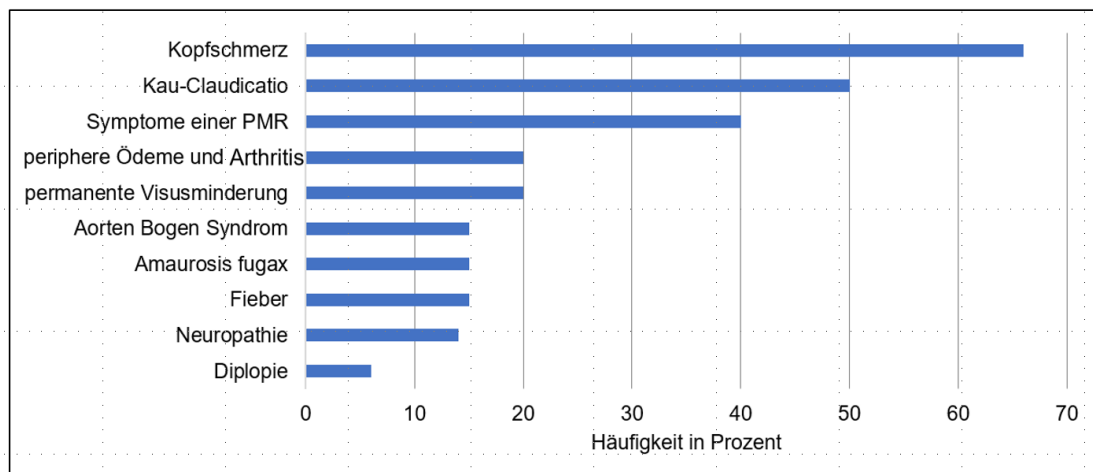


Abbildung 2 Häufigkeit der verschiedenen Symptome bei RZA nach Salvarani et al [38].

Pathophysiologie:

TA und RZA zeigen eine granulomatöse Entzündung der Vasa vasorum. Intrakranielle Arterien sind selten befallen, da sie keine Vasa vasorum besitzen (26). Histologisch lassen sich Riesenzellen an der Intima-Media-Grenze bei aktivem Krankheitsverlauf nachweisen (5). Eine Assoziation mit HLA-DR4 bietet Anhalt für die Annahme, dass sich aus dieser Beziehung die spezifischen epidemiologischen Lokalisationen der Krankheit ergeben (27, 28). Zudem ist HLA-DR4 als genetische Variante ebenfalls ein pathophysiologischer Aspekt der PMR, welche bei bis zu 40-60 % der Patienten mit Riesenzellarteriitis vergesellschaftet auftritt. Klinisch kann zwischen der klassischen Temporalarteriitis und der generalisierten Großgefäß-RZA unterschieden werden. Während bei der Temporalarteriitis der Befall kranialer Gefäße im Vordergrund steht, beschreibt die generalisierte Großgefäß-RZA ein diffuses Befallsmuster extrakranieller Arterien (29). Im Gegensatz zum früheren Krankheitsverständnis der RZA wird heute davon ausgegangen, dass der Anteil an Patienten mit extrakranieller Ausprägung signifikant höher ist als angenommen (30).

Therapie:

Die Basistherapie der RZA wird mit oral verabreichten Glukokortikoiden durchgeführt, wobei die Dosierung unter der Cushing-Schwelle gehalten werden sollte, da bei Patienten mit cushingoiden Nebenwirkungen eine Verminderung der Compliance beobachtet wird (31). Bei Exazerbation der Erkrankung mit Visusverlust wird eine hochdosierte Glukokortikoid-Stoßtherapie empfohlen (32). Bei Beendigung der Therapie kommt es gehäuft zu Rezidiven, sodass eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist (33, 34). Patienten mit Diabetes mellitus und Osteoporose weisen ein höheres Rezidivrisiko auf. Zudem besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen der Glukokortikoid Therapie. Die Zusammenschau dieser Problematik erschwert die adäquate Rezidiv- und Basistherapie (31). Die medikamentöse Therapie kann durch Biologicals, Methotrexat und andere Immunsuppressiva unterstützt, jedoch nicht ersetzt werden (35).

1.2.2 Takayasu Arteriitis

Epidemiologie:

Erstmals beschrieben wurde die Takayasu Arteriitis von Mikito Takayasu, einem japanischen Ophthalmologen, im Jahr 1908 (3). Betroffene sind bei Beginn der Krankheit in der Regel jünger als 50 Jahre und weiblich (36). Eine erhöhte Prävalenz wird in Ostasien und dem mittleren Osten beobachtet (37). In Deutschland ist die Inzidenz niedrig mit 0,4-1,0 pro Millionen Einwohner, wobei eine signifikante Dunkelziffer vermutet wird, da sich

die Diagnostik der TA bei diffuser und unspezifischer Symptomatik häufig schwierig zeigt (38). In der Regel liegt die Mortalität bei circa 3-15% und steigt bezogen auf das Individuum mit dem Auftritt neuer Manifestationen an (39, 40). Weitere Einflussfaktoren sind Organmanifestationen und Spätfolgen, z.B. Herzinsuffizienz bei arteriellem Hypertonus und koronarer Herzerkrankung, sowie Aneurysmen großer Gefäße, Stenosierung der Aa. renales und zerebrovaskuläre Insuffizienz. Auf Grund verbesserter Diagnose- und Therapiemöglichkeiten ist die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 83 % in der 70ern auf 96,5 % in den 90ern gestiegen (41).

Klinisches Erscheinungsbild:

Bei über 20 % der Patienten zeigen sich Symptome bereits vor dem 18. Lebensjahr (42). Ein chronischer Verlauf der Erkrankung ist typisch und betrifft vor allem die Aorta sowie deren proximale Abgänge, die Koronargefäße, Nieren- und Pulmonalarterien (43). Klinisch zeigt sich zunächst meist ein Prodromalstadium mit Fieber, Gewichtsverlust und Übelkeit ähnlich der Symptomatik von Patienten mit RZA (44). Durch die disseminierte Entzündung kommt es außerdem zu anämischen Tendenzen und Fatigue (45). Ein symmetrischer Befall der Aa. subclaviae und Aa. carotides wird bei 60-90 % der Betroffenen verzeichnet (8, 37). Die distalen Pulse können uni- oder bilateral vermindert oder nicht messbar sein, ebenso wie der Blutdruck, wodurch sich die Bezeichnung „pulseless disease“ etabliert hat (39). Mit zunehmenden Stenosierungen kommt es zur Minderperfusion der betroffenen Extremitäten und zum klinischen Bild der Claudicatio. Ein Befall der hirnversorgenden Gefäße führt zu progredienter Benommenheit, Sehstörungen und Schwindel. Durch Bewegung des betroffenen Körperteils kommt es zur weiteren Einengung der befallenen Gefäße und Aggravation der Claudicatio (21). Zum Beispiel bedingt die Elevation des Armes eine Kompression der A. brachialis im Sulcus bicipitalis brachii medialis oder A. subclavia gegen das Schlüsselbein.

Pathophysiologie:

Der HLA-B52 Serotyp, welcher in Asien vorherrscht, ist sowohl mit der TA als auch der ulcerösen Colitis assoziiert, was die Überschneidung der beiden Krankheiten bei über 6 % der Patienten erklärt (46, 47). Die Entzündungsmediatoren verursachen zunächst die Inflammation des Endothels und eine ödematöse Schwellung. In Folge der gesteigerten Permeabilität durchwandern verschiedene Entzündungszellen und -Mediatoren, z.B. Zytokine und Interleukin 6, die Gefäßwandschichten bis zur Adventitia (48). Die elastischen Eigenschaften der Gefäßwand können dann nicht mehr aufrechterhalten werden. Es kommt zu Stenosierungen der betroffenen Gefäße und sekundär, in Folge des gesteigerten intraluminalen Drucks, entwickeln sich Gefäßdilatationen und Aussackungen

aller Wandschichten. Histologisches Korrelat sind Granulome aus Riesenzellen, die von den Vasa vasorum ausgehen (49).

Therapie:

Eine kausale Behandlung ist nicht möglich, sodass bei bis zu 90 % der Patienten im Verlauf eine chirurgische oder endovaskuläre Gefäßrekonstruktion erforderlich wird (50). Medikamentös kommen Glukokortikoide in Kombination mit Methotrexat zum Einsatz, die in der Regel keine vollständige Remission erzielen, sodass es bei etwa 80 % zu einem rezidivierenden Verlauf kommt (51, 52). Im Falle einer Remission kann die Steroiddosis reduziert werden, wobei es durch eine Dosisreduktion unterhalb der Cushingschwelle bei über 70 % zum Rezidiv kommt (53). Eskaliert kann mit Cyclophosphamid oder einem TNF α -Rezeptor-Antikörper werden (44, 54). Der Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab zählt derzeit nicht zu den First-line Medikamenten, zeigte aber in mehreren Fällen bereits erfolgreiche Ergebnisse (55, 56).

1.3 Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden

1.3.1 Diagnose Kriterien

1990 wurden zuletzt die Diagnosekriterien von der "American School of Rheumatology" festgelegt (Tab. 2). Zur Diagnosestellung der RZA müssen nach diesem Schema mindestens drei der fünf aufgeführten Kriterien erfüllt sein, bzw. drei der sechs Kriterien für die Diagnose der TA. Sensitivität und Spezifität für RZA und TA sind mit jeweils 93,5 % und 90,5 % bzw. 91,2 % und 93,5 % angegeben (57, 58).

Die Kriterien werden derzeit überarbeitet. Hinzu kommen vermutlich weitere Kriterien, z.B. eine Amaurosis fugax, assoziierte PMR und eine Claudicatio der Kiefermuskulatur bei der RZA (59). Die *European League Against Rheumatism* (EULAR) empfiehlt bei der Überarbeitung der Diagnosekriterien folgende Aspekte zu beachten (60):

- Einen histologischen Befund per Biopsie zu erhalten, ist nicht bei jeder Form der Großgefäßvaskulitis möglich und ist wesentlich vom Befall des untersuchten Gewebes abhängig. Bei einem diffusen Befallsmuster, wie es die RZA aufweist, sollte eine histopathologische Untersuchung daher kein Diagnosekriterium bedingen.
- Dem klinischen Erscheinungsbild und laborparametrischen Biomarkern sollten eine größere Rolle in der zukünftigen Diagnosestellung zugeschrieben werden.

- Sonographie- und MRT-Befunde können andere bildgebende Verfahren mit höherer Strahlenbelastung ersetzen und spielen eine zentrale Rolle in der Diagnostik von Großgefäßvaskulitiden.

Kriterien	Riesenzellerteriitis	Takayasu-Arteriitis
Alter bei Erstmanifestation	< 50 Jahre	< 40 Jahre
Kopfschmerz	Neuaufgetretener Kopfschmerz: Lokalisation oder Schmerzart sind zuvor selten oder nicht aufgetreten	Kein Kriterium
Körperliche Untersuchung	Schmerz bei der Palpation der Temporalarterie oder verminderter Puls ableitbar (unabhängig von arteriosklerotischen Veränderungen)	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderter Puls einer oder mehrerer Arterien des Arms • Entwicklung und Verschlechterung der Claudicatio einer oder mehrerer Extremitäten • Blutdruckdifferenz von > 10 mmHG des systolischen Druckes zwischen beiden Armen • Strömungsgeräusch über einer der beiden Aa. subclaviae oder der abdominalen Aorta
Laborwerte	Erhöhte BSG < 50 mm/h	Kein Kriterium
TAB	Pathologischer Befund der TAB: Infiltrationen mononukleärer Zellen oder granulomatöse Entzündung des Gefäßes, eventuell Vorhandensein von Riesenzellen	Kein Kriterium
Angiographie	Kein Kriterium	Einengung oder Verschluss der Aorta und/oder ihrer Abgänge und/oder der großen Gefäße der oberen-/unteren Extremität (unabhängig von arteriosklerotischen Veränderungen)

Tabelle 2 Diagnosekriterien der RZA und TA, festgelegt durch die "American School of Rheumatology" [60].

1.3.2 Laborbefunde

Spezifische Biomarker zur Detektion der RZA sind derzeit nicht bekannt. Bei über 95 % der Patienten mit RZA kommt es zu einer Erhöhung von Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktivem Protein (CRP) im Serum bzw. zu einer Thrombozytose, wobei diese Parameter unspezifisch sind, und keinen Rückschluss auf Lokalisation und Grad der Infektion zulassen (61). Walvick et al. konnten beweisen, dass ein erhöhtes CRP und eine Thrombozytose einen höheren Stellenwert besitzen als die BSG, da diese auch normwertig sein kann (62).

Baerlecken et al. zeigten, dass 92 % der Patienten mit RZA und/oder PMR Antikörper gegen Ferritin aufweisen (63). Bei anderen Immunkomplex-Erkrankungen ist die Anzahl Antikörper-positiver Patienten wesentlich geringer, weshalb eine Assoziation zwischen Ferritin-Antikörpern und RZA bzw. PMR plausibel zu sein scheint. Der schnelle Abfall der Anti-Ferritin-Antikörper-Spiegel nach Therapiebeginn mit Glukokortikoiden unterstützt diese Annahme. Eine mögliche Ursache für die Produktion von Anti-Ferritin-Antikörpern ist eine primär bakterielle Infektion. In einigen Studien wurde beobachtet, dass die Anti-Ferritin-Antikörper die infizierten Zellen vor zytotoxischen Substanzen und Apoptose schützen können (59).

Die Entstehung entzündlicher Granulome basiert auf proinflammatorischen Zytokinen, wie dem Tumor-Nekrose Faktor- α , Interferon- γ und den Interleukinen (IL) -6, -12 und -18. Bei Großgefäßvaskulitiden zeigt sich ein erhöhter Serum-Spiegel des IL-6 bei Patienten mit aktivem Krankheitsstatus im Vergleich zu denen in Remission (64). Da IL-6 auch bei anderen Erkrankungen mit granulomatösen Veränderungen erhöht sein kann ist die Spezifität aber eingeschränkt, weswegen IL-6 vor allem in der Verlaufsbeurteilung verwendet wird.

1.3.3 Biopsie der Temporalarterien bei Riesenzelleriitis

Die Biopsie der Temporalarterien (TAB) hat eine Sensitivität von nur 15-40 % und eine Spezifität von 100 % (65). Der histologische Befund zeigt nur bei etwa 50 % der Patienten das typische Bild mit Lymphozyten, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen (16). Auf Grund des segmentalen Befallsmusters der RZA kann die TAB zu falsch negativen Ergebnissen führen (66). Die Aussagekraft der Biopsie steigt mit der Länge des Biopsates und lässt erst ab 5 mm Länge eine zuverlässige histologische Beurteilung zu, wobei das Maximum der Sensitivität bei 20 mm erreicht wird (67). Vorteilhaft ist, dass die TAB selbst nach bis zu vier Wochen Glukokortikoid-Therapie noch aussagekräftig sein kann (68). Sie geht allerdings mit den generellen Risiken eines oberflächlichen Eingriffs einher und führt zu Narben im Gesicht.

1.3.4 Klinische Verlaufsbeurteilung anhand von Scoring-Systemen

In der Verlaufsbeurteilung von Großgefäßvaskulitiden kommen diverse Scoring-Systeme zur Einordnung der Krankheitsaktivität zum Einsatz. Die Kriterien des *National Institute of Health* (NIH) umfassen eine positive Symptomatik, erhöhte Entzündungswerte und neue vaskulitische Läsionen in der Bildgebung. Jedes Item erhält nach diesem Scoring-System jeweils einen Punkt. Ab einem Score von zwei Punkten ist von einem

aktiven Krankheitsgeschehen auszugehen (69). Ein weiteres klinisches Assessment Tool ist der *Indian Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS2010), der Symptome der möglicherweise betroffenen Organsysteme, vor allem des kardiovaskulären Systems, abfragt. Alle Symptome werden mit einem Punkt bewertet, wobei Symptome mit besonderer klinischer Relevanz zwei Punkte bekommen. Dazu gehören zum Beispiel Strömungsgeräusche, asymmetrische Pulsqualität oder Pulsverlust und Claudicatio. Der erweiterte ITAS Score umfasst zudem die CRP- und BSG-Spiegel. Bei einem Score ab fünf Punkten ist von einem aktiven Krankheitsstadium auszugehen (70).

1.4 Bildgebende Verfahren bei Großgefäßvaskulitis

Die Empfehlungen der EULAR sind, dass eine TAB bei eindeutigem radiologischem Befund und passender Klinik nicht mehr zur Diagnosestellung der RZA notwendig ist (Tab.3) (71). Außerdem wird der Diagnostik mittels Sonographie eine große Rolle zugeschrieben, wobei technisch keine Darstellung aller Gefäße möglich ist, sodass das die MRT dadurch weiterhin nicht ersetzt werden kann. Das F18-2-Fluor-2-Desoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET/CT) wird bei TA zwar weiterhin empfohlen allerdings ist hierbei zu beachten, dass die meisten Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch sehr jung sind und die Strahlenbelastung wiederholter PET/CT-Untersuchungen daher nicht vertretbar ist, sodass auch hier die Bildgebung mittels MRT im Vordergrund stehen sollte (72).

	Takayasu-Arteriitis	Riesenzellarteriitis
Erst- diagnose	Eine radiologische Bildgebung sollte möglichst früh im Diagnoseprozess erfolgen, aber die Therapie nicht verzögern	
		Bei klinischem Verdacht und radiologischen Hinweisen kann auf invasive Diagnostik verzichtet werden.
Verlaufs- beurteilung	Bei Patienten mit Verdacht auf einen Krankheitsschub können bildgebende Verfahren zur Bestätigung oder Ablehnung der Arbeitshypothese verwendet werden. Bei Patienten in Remission sollte keine routinemäßige Bildgebung erfolgen.	
	Die Sonographie ist zur Verlaufsbeurteilung geeignet	Ein cMRT* ist zur Darstellung kranialer Arterien als Alternative geeignet, wenn eine Sonographie nicht möglich ist oder keine eindeutigen Ergebnisse erbringt
PET/CT	PET und CT werden nicht zur Beurteilung intrakranieller Gefäße empfohlen.	
	PET und CT stellen zur Beurteilung extrakranieller Arterien eine Alternative zum MRT dar	
Sonographie	Die Sonographie hat einen eingeschränkten Nutzen in der Beurteilung entzündlicher Veränderungen der Aorta und ihrer proximalen Abgänge	
		Ein Ultraschall der Aa. temporales und axillares wird zur vorrangigen Diagnostik bei Verdacht auf eine primär kraniale RZA empfohlen
Angiographie	Die konventionelle Angiographie wird für Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung nicht mehr empfohlen	

Tabelle 3 EULAR Empfehlung für die bildgebende Diagnostik bei Großgefäßvaskulitiden, *cMRT = kraniales MRT

1.4.1 Sonographie

Das "Halo-Zeichen" beschreibt eine echoarme Wandverdickung der untersuchten Arterie mit verschmälertem Lumen und ist ein pathognomonisches Zeichen der RZA (73). Das „negative Compression sign“ beschreibt, dass sich befallene Gefäße auf Grund der veränderten Gefäßwandstruktur und der ödematösen Einlagerungen durch den Schallkopf nicht vollständig komprimieren lassen (74). Bei der Diagnostik der RZA liegen Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls bei jeweils 93 % (75).

Die normale Intima-Media-Dicke (IMD) der Temporal- bzw. Axillararterien beträgt im Schnitt 0,2 mm bzw. 0,6 mm. Als pathologisch wird eine Intima-Media-Dicke von 0,5-0,8 mm an den Temporalarterien bzw. von 1,5-2,0 mm an der A. axillaris angesehen (76).

Im Gegensatz zu ungeschädigten Arealen zeigen sich im Bereich von Stenosen im Duplexultraschall doppelt- bis vielfach erhöhte systolische Flussgeschwindigkeiten (77).

Neben den Temporalarterien sollten beidseits jeweils A. axillaris, A. carotis communis, A. vertebralis, sowie A. occipitalis und fazialis untersucht werden (77).

Eine Sonographie ist im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren relativ schnell durchführbar, nicht invasiv und gut verfügbar. Der Ultraschall (entsprechend dem Gerät) weist eine hohe Auflösung mit bis zu 0,1 mm auf und ist somit besonders für feine Gefäße geeignet. Die Untersuchung zeigt außerdem ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis und ermöglicht die konsekutive Untersuchung mehrerer Lokalisationen.

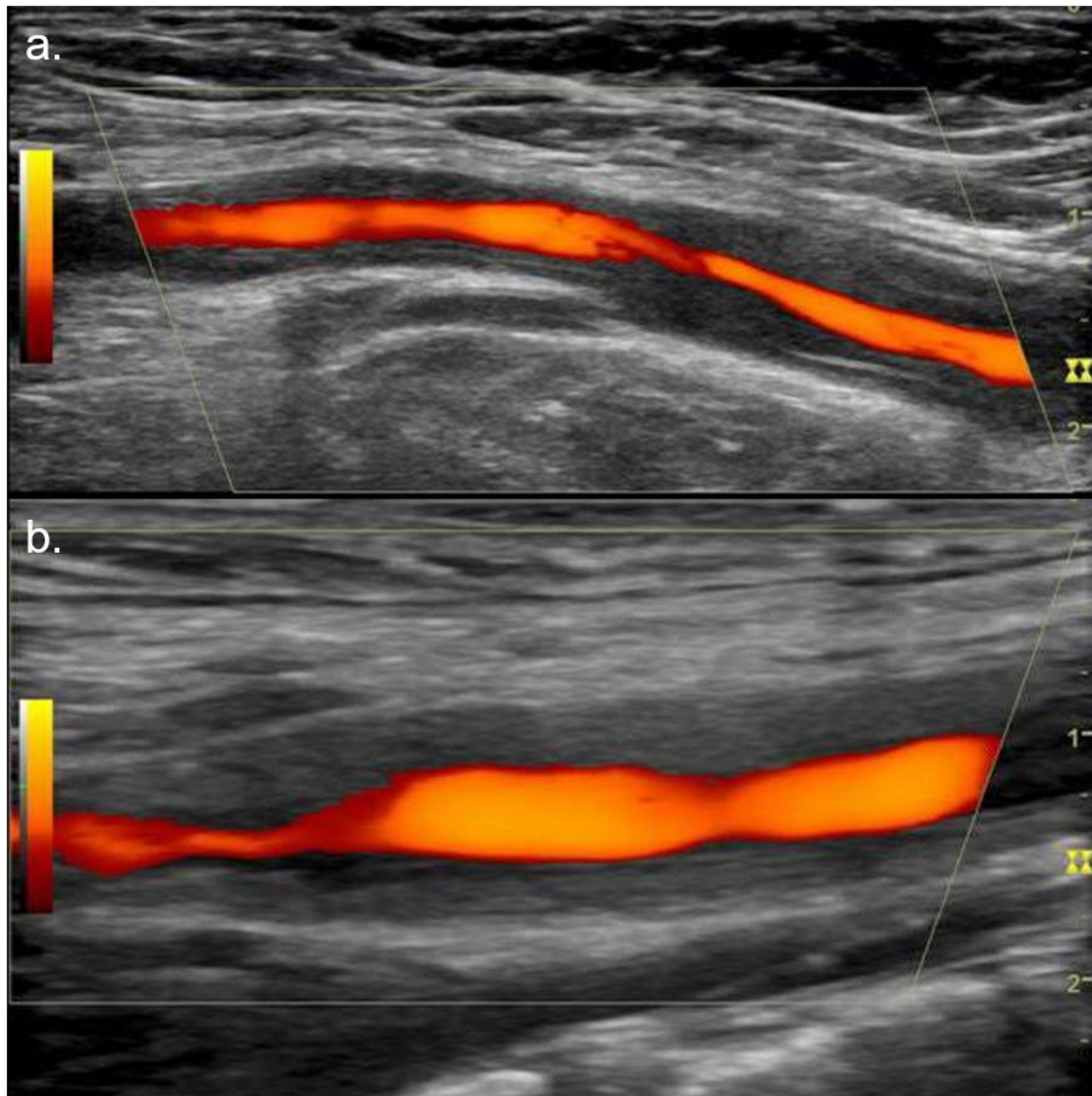


Abbildung 3 Doppler-Ultraschall der
 a. A. axillaris mit Halo-Zeichen einer Patientin mit RZA
 b. A. carotis mit Macaroni-Sign einer Patientin mit TA

Pathognomonischer Befund der TA im Ultraschall ist das „Macaroni sign“ (Abb. 3), das eine langstreckige echoarme konzentrische Gefäßwandverdickung beschreibt (78). Weitere Befunde sind Aneurysmen, Stenosen und Neovaskularisationen (79). Typisch und sonographisch detektierbar ist ein symmetrischer Befall der Karotiden und der Aa. subclaviae. Bei Stenosen kommt es zur Ausbildung von Kollateralen mit retrogradem Fluss, deren Ausprägung Rückschluss auf die Krankheitsaktivität zulassen (80). Lottspeich et al. zeigen, dass die Verwendung des Ultraschalles vor allem in der Verlaufsbeurteilung der TA eine signifikante Rolle spielt (81). Bei einer IMD von 2,7 mm in den Karotiden bzw. den Aa. axillares und subclaviae kann mit einer Sensitivität und Spezifität von 69,2 % bzw. 88,9 % auf die Krankheitsaktivität rückgeschlossen werden (81).

Die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel ermöglicht die Beurteilung von Neovaskularisationen der Vasa vasorum sowie die Differenzierung zwischen atherosklerotischen Plaques und entzündlichen Veränderungen (80). Da die TA ein ausgeprägtes Risiko für einen sekundären Hypertonus auf Grunde des Befalls der Nierenarterien aufweist und vermehrt mit Aortenaneurysmen in Zusammenhang steht, sollten bei jeder Sonographie auch die abdominelle Aorta und die Aa. renales dargestellt werden (82).

Die Limitation der Sonographie liegt in der Darstellungsreichweite, da die Pulmonalarterien, der thorakale Abschnitt der Aorta und die Gefäße des Beckens nicht zuverlässig erfasst werden können, bei Adipositas ggf. ebenso wenig die Aorta abdominalis mit den Nierenarterien.

1.4.2 Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie

Die FDG-PET ermöglicht die Visualisierung eines erhöhten Glucose-Stoffwechsels, wie er in malignem oder entzündetem Gewebe anzutreffen ist. Somit ist die ^{18}F -FDG-PET ein geeignetes Verfahren, um die entzündlichen Veränderungen der arteriellen Gefäßwände bei Großgefäßvaskulitis im gesamten Körper darzustellen (83). Mit der FDG-PET kann ein CT oder MRT kombiniert werden, welche durch die konkretere und hochauflösendere Darstellung anatomischer Strukturen besonders bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes hilft (Abb. 4) (84).

Die Limitationen der FDG-PET liegen vor allem in der Differenzierung von Arteriosklerose und Vaskulitis, welche sich besonders an den Femoral- und Iliakalarterien als Prä-dilektionsstellen der Arteriosklerose schwierig erweist (85, 86). Außerdem zeigt sich bei Glukokortikoid-Therapie eine verminderte Aufnahme von ^{18}F -FDG, sodass die Sensitivität des Verfahrens auf 71,4 % sinkt (87). Eine Untersuchung mittels FDG-PET ist kostenaufwendig, in ihrer Verfügbarkeit eingeschränkt und führt zu einer Strahlenbelastung von ca. 15 mSv pro Untersuchung bei normalgewichtigen Patienten, sodass sie derzeit nicht zum Basismonitoring empfohlen wird (88).

Die diagnostische Sensitivität der RZA mit extrakraniellm Befall wird in einer Metaanalyse von Soussan et al. mit 90 % angegeben und die Spezifität mit 98 %. Im Gegensatz dazu zeigt die Beurteilung der FDG-PET bei TA eine Sensitivität von nur 87 % und eine Spezifität von 73 % (89). Bei diesen Angaben ist zu beachten, dass das PET/CT bei Patienten mit RZA weniger häufig angewandt wird als bei Patienten mit TA und somit die Datenlage für einen direkten Vergleich nicht genügt.

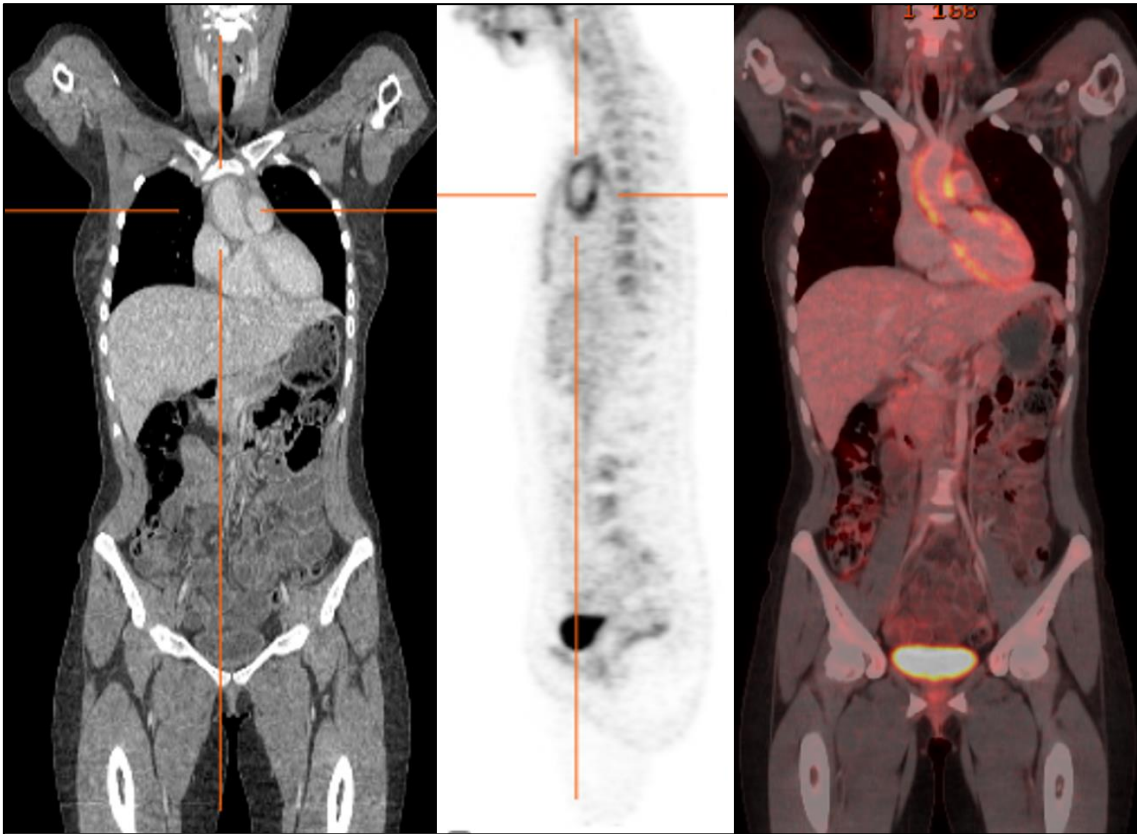


Abbildung 4 Darstellung der Großgefäßvaskulitis im PET/CT. Links: CT, Mitte: PET, Rechts: PET/CT Fusions-Darstellung

1.4.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) weist als Diagnoseverfahren der RZA eine Sensitivität von 94 % bei einer Spezifität von 78 % auf, wobei die Verwendbarkeit während der Administration von Glukokortikoiden eingeschränkt ist auf Grund der verminderten Kontrastmittelaufnahme (90-92). Gekoppelt mit einer Angiographie (MRA) können sowohl Pathologien des Lumens als auch Wandveränderungen der betroffenen Gefäßabschnitte beurteilt werden (88). Eine erweiternde Untersuchungsmethode ist zudem das Diffusion-Weighted-Imaging-MRT (DWI-MRT), mit welcher die Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe dargestellt werden kann. In zellreichen Geweben, wie zum Beispiel entzündlich veränderten Zellwänden, ist die Motilität der Wassermoleküle eingeschränkt, sodass ein hyperintensives Signal entsteht. Ironi et al. zeigten, dass dieses MRT-Verfahren ähnlich sensitiv wie die FDG-PET ist, dieser allerdings in der Diagnostik von inaktiven Krankheitsstadien nachsteht.

Ein wichtiger Aspekt des MRT ist die Möglichkeit der Darstellung aller sich im Körper befindlichen makroskopisch erfassbaren Gefäße. Im Falle einer Großgefäßvaskulitis

kann also die gesamte Aorta mit ihren proximalen und distalen Abgängen, die intra- und extrakraniellen supraaortalen Arterien, die Pulmonalarterien, die Gefäße des Beckens, der unteren und oberen Extremität sowie die Aa. posteriores ciliares beurteilt werden. Je nach Erkrankung muss der Fokus auf unterschiedliche Gefäße gelegt werden, sodass unterschiedliche Regionen untersucht werden sollten. Außerdem bietet das MRT die Möglichkeit der Beurteilung von Endorganen, zum Beispiel durch die Darstellung von Ischämien der Extremitäten, der Nieren, des Gehirns und der Cutis der Schläfen.

Ein weiterer Vorteil des MRT im Vergleich zu anderen schnittbildgebenden Verfahren ist der Verzicht auf jodhaltige Kontrastmittel. Inwiefern die Beurteilung der MRT-Befunde mit der tatsächlichen Krankheitsaktivität und dem Entzündungsverlauf übereinstimmt bleibt derzeit ungeklärt. Reichenbach et. al. geben an, dass bei nur etwa einem Drittel der Patienten mit klinischem und laborchemischem Sistieren der Entzündung der MRT-Befund korrelierend bewertet wird (93).

Verschiedene MRT-Sequenzen bieten die Möglichkeit, krankheitsrelevante Strukturen besser darzustellen. Zum Beispiel kann eine Messung der Flussgeschwindigkeit mittels Steady-State-Free-Precession-MRT erfolgen und damit die Ausbildung von Neovaskularisationen und Kollateralgefäßen quantifiziert werden (94). Die Kombination des MRT mit der dynamischen Angiographie ermöglicht die Beurteilung des Blutflusses in Echtzeit und kann die Ausprägung von Kollateralen vor chirurgischen oder interventionellen Eingriffen darstellen (95). Die T1w-m-VISTA Sequenz ist eine T1 gewichtete 3D Black-Blood-3T-MRT Sequenz (3D T1w-BB-MRT) mit „modified volumetric isotropic Turbo-Spin-Eco Acquisition“ (kurz mVISTA). Treitl et al. zeigten bereits, dass anhand dieser Methodik eine Diagnosestellung mit einer Sensitivität von 94 % möglich ist (47).

1.5 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Erarbeitung der Signifikanz und Umsetzbarkeit des 3D-BB-MRT in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Großgefäßvaskulitiden.

Insbesondere sollen dabei folgende Thesen erörtert werden:

1. Von welchen Faktoren sind Sensibilität und Spezifität abhängig? Insbesondere stellt sich die Frage, ab welcher von der Vaskulitis befallenen Fläche eine Aussage über Vorhandensein der Krankheit und deren Aktivität getroffen werden kann.
2. Inwiefern korrelieren die bildgebenden Befunde – qualitativ und quantitativ – mit der klinischen Symptomatik und laborchemischen Parametern?
3. Kann die Kombination aus 3D-BB-MRT, Sonographie, Entzündungsparametern und klinischer Symptomatik invasive Verfahren wie die TAB und das PET/CT in der Beurteilung der Krankheitsaktivität ersetzen?

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Auswertung von Daten, die über einen Zeitraum von Oktober 2013 bis Juli 2017 durch das Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität in München erhoben wurden. Beteiligt waren die Klinik und Poliklinik für Radiologie, das Institut für klinische Radiologie sowie die Abteilungen für Rheumatologie und Angiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV. Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU genehmigt. Das Studienprotokoll folgt den Grundsätzen und Standards der „Declaration of Helsinki“.

Insgesamt wurden 39 Patienten mit Erstdiagnose oder Rezidiv einer gesicherten Großgefäßvaskulitis mit Verdacht auf eine Beteiligung der extrakraniellen Gefäße mittels mVISTA-Sequenz untersucht. Neben der 3D-Black-Blood-MRT bekamen alle Teilnehmer zusätzlich auch die leitliniengerechte klinische Standarddiagnostik nach den Empfehlungen der EULAR, die auch eine sonographische Untersuchung umfasste. Die quantitative Befundung der 3D-Black-Blood-MRT-Ergebnisse sowie die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch die Promotionsvorhabende Lisa Wiederer.

Alle Teilnehmer erhielten Informationen zum Zweck und Ablauf der Studie. Nach Einverständnis und Unterschrift eines standardisierten Aufklärungsbogens wurden die Patienten in die Studie aufgenommen, falls keine Ausschlusskriterien vorlagen und alle Einschlusskriterien erfüllt wurden (Tab. 4).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Die Diagnose „Vaskulitis der großen Gefäße“ wurde durch einen rheumatologischen und angiologischen Facharzt leitliniengerecht festgestellt. • Begründeter Verdacht auf eine Beteiligung extrakranieller Gefäße in der Sonografie oder in vorangegangener Schnittbild-Darstellung • Abgabe des Einverständnisses zur Teilnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Nachweis einer „Vaskulitis der großen Gefäße“ • Kein Anhalt für eine Beteiligung extrakranieller Gefäße • Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, z.B. Kontrastmittelallergie, Nierenfunktionseinschränkung, ferromagnetische Implantate • Fehlende klinische, laborchemische oder radiologischen Befunde • Ablehnung der Teilnahme

Tabelle 4 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2 Einschätzung der Krankheitsaktivität

2.2.1 Neu aufgetretene klinische Symptomatik

Für die Bewertung der Krankheitsaktivität wurden lediglich neu aufgetretene Symptome der letzten vier Wochen vor der Untersuchung berücksichtigt (Tab. 5). Bereits bekannte Beschwerden, oder solche, die nicht direkt mit der Grunderkrankung in Verbindung gebracht werden können, wurden nicht zur Einschätzung der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Untersuchung verwendet. Bei der Bewertung der Symptomatik wurden zwischen Patienten mit TA und RZA keine Unterschiede in der Gewichtung gemacht.

Symptom	Kriterien
<u>Kopfschmerzen</u>	
+	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierender Kopfschmerz jeglicher Qualität • Schwindel bei Kopfbewegung • Sehstörungen • Schmerzen der Kopfhaut • Berührungsempfindlichkeit einer oder beider Schläfen
-	<ul style="list-style-type: none"> • Migräne accompagné
<u>Myalgien</u>	
+	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen der Muskulatur • PMR • Steifigkeit • Besserung durch Glukokortikoide
-	<ul style="list-style-type: none"> • Druckgefühl
<u>Konstitutionelle Symptomatik</u>	
+	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Nachtschweiß • Gewichtsverlust • Fatigue • Verminderte Leistungsfähigkeit
-	<ul style="list-style-type: none"> • Nervosität • Innere Unruhe
<u>Ischämische Symptomatik</u>	
+	<ul style="list-style-type: none"> • Muskuläre Kraftminderung • Raynaud-Phänomen • Entfärbung der Akren • Kältegefühl der Akren
-	<ul style="list-style-type: none"> • Parästhesien, die der Vaskulitis nicht eindeutig zuzuordnen sind

<u>Claudicatio</u>	
+	<ul style="list-style-type: none"> Schmerzbedingte Bewegungseinschränkung Schnelle Ermüdbarkeit der Muskulatur
<u>Karotidodynie</u>	
+	<ul style="list-style-type: none"> Diffuse supraklavikuläre und zervikale Schmerzen Ggf. Aggravation durch Palpation
<u>Abdominelle Beschwerden</u>	
+	Rezidivierende abdominelle Beschwerden jeglicher Qualität
-	Abdominelle Beschwerden im Rahmen einer Gastroenteritis oder anderen chronischen Grunderkrankung
<u>Kardiale Beschwerden</u>	
+	Angina Pectoris
-	<ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung des Blutdrucks Muskuloskelettal bedingter Thoraxschmerz Belastungsabhängige Angina

Tabelle 5 Bewertung der klinischen Symptomatik. "+" = positiver Befund, "-" = wird nicht als positiver Befund gewertet

2.2.2 NIH und ITAS.A

Der ITAS2010 wurde sowohl für Patienten mit TA und RZA verwendet (Tab. 6)

Kategorie	Punkte	Kategorie	Punkte
<u>Systemische Beschwerden</u>		<u>Abdomen</u>	
Unwohlsein/Gewichtsverlust > 2kg	1	Starke abdominelle Schmerzen	1
Myalgien/Arthralgien/Arthritis	1	<u>Urogenital-System</u>	
Kopfschmerz	1	Abort(e)	1
<u>Nieren</u>		<u>Zentrales Nerven System</u>	
Arterielle Hypertonie		Apoplex	2
Diastolisch > 90 mmHG	2	Krampfankfälle	1
Systolisch >140 mmHG	1	Synkope	1
		Schwindel/Benommenheit	1

<u>Kardiovaskuläres System</u>			
<u>Strömungsgeräusche</u>	2		
	Rechts	Links	
Karotiden	1	1	
Aa. subclaviae	1	1	
Aa. renales	1	1	
<u>Unterschied in der Pulsqualität</u>	2		
Zusätzliche Blutdruckdifferenz	1		
<u>Neu aufgetretener Pulsverlust</u>	2		
	Rechts	Links	
Jeweils ein zusätzlicher Punkt für den Befall der Aa. carotides, subclaviae, brachiales, radiales, femorales, popliteae, tibiales posteriores oder dorsales pedis	1	1	
<u>Claudicatio</u>	2		
Der Arme	1		
Der Beine	1		
Karotidodynne	2		
Aortale Inkompetenz	1		
Myokard Infarkt/Angina	1		
Kardiomyopathie/ Herzinsuffizienz	1		
<u>Entzündungsparameter</u>			
<u>BSG</u>		<u>CRP</u>	
21-39 mm/h	1	6-10 mg/dl	1
40-59 mm/h	2	11-20 mg/dl	2
> 60 mm/h	3	> 20 mg/dl	3

Tabelle 6 Erstellung des ITAS.A

Der NIH-Score wurde erstmals 1994 von Kerr et al. erstellt und verwendet. Die zugehörigen Items lauten wie folgt [70]:

- Systemische Symptome, wie Fieber oder muskuloskelettale Beschwerden, die auf keine andere Genese zurückgeführt werden können
- Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Beschwerden, die auf eine vaskuläre Ischämie oder Entzündung zurückzuführen sind, z.B. Claudicatio, verminderter oder nicht tastbarer Puls, Strömungsgeräusche über den befallenen Gefäßabschnitten, Karotidynie, asymmetrische Werte des Blutdruckes im Seitenvergleich der oberen und/oder unteren Extremitäten
- Typische angiographische Befundkonstellation

2.2.3 Sonographische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde eine Farbduplex- und Kompressionssonographie durch einen Untersucher mit mehr als 10 Jahren Erfahrung in der Gefäßsonographie durchgeführt. Für die Untersuchung wurde ein GE LOGIC E9 Gerät verwendet mit einem 6 bis 16 MHz Breitband-Linearschallkopf. Die Kriterien für die Diagnosestellung einer RZA und TA sind in Tab. 7 aufgeführt.

Kriterium	TA	RZA
Pathognomischer Befund	Macaroni Zeichen der A. carotis communis, A. subclavia oder A. axillaris	Halo der Aa. temporales
Wanddicke (Kompressionssonographie)		R. frontalis / R. parietalis der Aa. temporales $\geq 0,6$ mm A. axillaris $\geq 2,2$ mm
Wanddicke (Farbduplex Sonographie)	A. carotis communis $\geq 1,3$ mm, A. subclavia und/oder A. axillaris $\geq 1,1$ mm	A. axillaris unmittelbar nach dem Abgang aus der A. subclavia $> 1,2$ mm

Tabelle 7 Sonographische Kriterien für die Diagnose der TA und RZA

Alle Untersuchungen fanden verblindet gegenüber den laborchemischen Parametern der Patienten statt. Mittels Farbduplexsonographie wurden die Aa. temporales, die Aa. axillares, die Aa. carotides communes einschließlich Karotisbifurkation, die Aa. vertebrales (V2 oder 3), die Aorta abdominalis und die Aa. popliteae untersucht. Dabei wurden jeweils Wandverdickungen, Stenosen, Verschlüsse und arteriosklerotische Veränderungen quantifiziert und qualifiziert. Eine abdominelle Periaortitis wurde bei Nachweis eines

echoarmen Pannus angenommen. Anhand der Kompressionssonographie wurden zusätzlich der R. frontalis und parietalis der Aa. temporales sowie die Aa. axillares untersucht. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer RZA wurden Farbduplex- und Kompressionssonographie der Aa. temporales und axillares zusätzlich von einem zweiten unabhängigen Untersucher durchgeführt.

2.2.4 Anthropometrische Daten

Zur Erhebung der Anthropometrischen Daten wurden die klinischen Informationssysteme LAMP (Linux Apache mySQL PHP) und KAS (Klinisches Arbeitsplatz System) des Klinikum der LMU verwendet. Bei jedem Patienten wurden Gewicht, Körpergröße und BMI erhoben. Zudem wurde das Alter bei Erstdiagnose, MRT-Untersuchung und finalem Assessment registriert, sodass der Zeitraum zwischen diesen Ereignissen bestimmt werden konnte. An Komorbiditäten wurde das Vorliegen von Diabetes Mellitus (Typ I und II), arteriellem Hypertonus und/oder Dyslipidämie erhoben. Bei allen Patienten wurde außerdem die Glukokortikoid-Dosis zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung bestimmt und notiert, ob weitere immunsuppressive Medikamente zur Therapie eingesetzt wurden, insbesondere Biologicals und Methotrexat. Bei Patienten mit RZA wurde außerdem auf eine PMR gescreent.

2.2.5 Finales Assessment

Das finale Assessment umfasste die Sonographie- und MRT-Befunde der letzten vier Wochen vor der Durchführung des Black-Blood-MRTs. Dabei wurde gesondert auf Hinweise auf neue Läsionen geachtet, indem eine Zunahme der Gefäßwanddicke bzw. von Stenosen und Gefäßverschlüssen beurteilt wurde. Aus der Zusammenschau aller klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde wurde im finalen Assessment eine Einteilung der Patienten in „aktives Krankheitsstadium“ oder „inaktives Krankheitsstadium“ vorgenommen.

2.3 MRT-Sequenz und Ablauf der MRT-Untersuchung

Das verwendete Gerät „Ingenia“ ist ein 3.0 Tesla Scanner der Firma Philips mit einer „FlexCoverager“ posterior und 16 Kanal Anteriorispule. Bei der Untersuchung wurde die 3D T1w-mVISTA Sequenz verwendet. Dabei handelt es sich um eine spezifisch „modifizierte“ Form der ursprünglichen T2-gewichteten Black-Blood-Sequenz, die auf die Darstellung der kraniellen, thorakalen und abdominellen Gefäße ausgelegt ist. Die Voxel sind bei dieser Version nicht kubisch, sondern quaderförmig. Turbo-Spin-Echo (TSE)-

Sequenzen zeichnen sich im Gegensatz zu konventionellen Spin-Echo Sequenzen durch multiple Echos pro Anregung aus. „Black Blood“ bezeichnet die Methode der Flussunterdrückung und gilt als Subgruppe der Double-Inversion-Recovery-Techniken, das bedeutet, dass zwei 180°-Pulse in kurzem Zeitabstand hintereinander abgegeben werden, wobei der erste nicht-selektiv ist, der zweite aber selektiv. Als „nicht-selektiv“ gelten Impulse, die die gesamte magnetische Polarisierung aller Schichten des Feldes umkehren. „Selektive“ Impulse hingegen invertieren nur die magnetische Polarisierung in einer einzelnen Schicht. Somit werden nur die Echos stationärer Gewebe aufgezeichnet, da bei diesen die Polarität der Impulse nicht umgekehrt wurde. Fließendes Blut ist hingegen nicht stationär, weil es sich sowohl aus der Bildebene hinaus bzw. in die Bildebene hinein bewegt. Infolgedessen werden die Echos der Protonenspins von fließendem Blut nicht aufgezeichnet und es erscheint hypointens, also „schwarz“. Um die Anzahl an Artefakten durch unwillkürliche Bewegung des Patienten, wie zum Beispiel durch Atmung und Herzschlag, zu minimieren, wurden ein Atemsensor sowie Pulsoxymeter verwendet. Atemfrequenz und Herzaktion konnten vermessen werden und mit der Datenakquise des MRT-Geräts parallelisiert werden, wodurch alle Schichten in der gleichen Phase der Atmung und Pulsphase aufgenommen wurden. Da es sich um eine 3D-Darstellung handelt, muss die Flussunterdrückung in allen drei räumlichen Ebenen funktionieren, also auch antidrom der Flussrichtung. Um dies zu gewährleisten, werden variable Flippwinkel verwendet. Somit ist das Ausmaß der Rotation der Longitudinalmagnetisierung beeinflussbar (hier zwischen 50-120°, Tab. 8).

Parameter	Einstellung
Puls Sequenz Parameter:	
- Repetition time (TR)	700 ms
- Echo time (TE)	24 ms
Fat-Suppression	Spectral Presaturation with inversion recovery (SPIR)
SENSE Factor	1,7 in anterior-posterior Richtung 2,5 in rechts-links Richtung
Turbo Spin Parameter:	
- Echo spacing	4,4
- Echo Train Length	268
Echo Pulse Angle	50-120°
Number of Signal Averages	2
Field of view	200 x 251 x 160 mm ³
Recon matrix	640
Number of Slices	427
Voxel Size	0,75 x 0,75 x 0,75 mm ³
Recon Voxel Size	0,39 x 0,39 x 0,35 mm ³
Scan time	4 min 43 sec
Flow compensation	No
Slice orientation	Sagittal

Tabelle 8 MRT Parameter der T1w-mVISTA-Sequenz

Die TR entspricht der Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Pulsen. Als TE bezeichnet man die Zeit zwischen Puls und Echo. SPIR ist eine Technik, die fettselektive Radiofrequenzpulse unterdrückt, um einen höheren Kontrast zu erreichen. Das nicht signalunterdrückte Wasser kann anschließend mittels T1w-Fensterung dargestellt werden. SENSE steht für „Sensitivity Encoding“ und repräsentiert die Methode der parallelen Bildgebung, bei dem Datensätze zweier verschiedener Spulen zusammengeführt werden, wodurch sich die Untersuchungszeit deutlich verkürzt. „Echo Train Length“ bezeichnet die Anzahl an Echos und „Echo spacing“ die Zeit zwischen zwei Echos. Der „Echo Pulse Angle“ gibt den Winkel zwischen Echo und Puls beim Spin-Echo an und variiert bei dieser Sequenz zwischen den angegebenen Maßzahlen. Die „Number of Signal Averages“ entspricht der Anzahl der Exzitationen und beeinflusst sowohl die Qualität der Bildauflösung als auch die Untersuchungszeit (in diesem Fall 4 Minuten und 43 Sekunden). Das „Field of View“ bezeichnet das Scanareal, über welches die Aufzeichnung gemacht wird, als Flächeneinheit, wodurch die Anzahl der Pixel bestimmt werden kann.

In diese Rechnung wird die „Recon Matrix“ miteinbezogen. Die Gesamtzahl an Schichten (hier in sagittaler Ausrichtung), die in einem Untersuchungsdurchgang aufgezeichnet werden, beschreibt die „Number of Slices“. Das Voxel ist die dreidimensionale Darstellung des Pixels. Bei der mVISTA-Sequenz sind die Voxel nicht isotrop, das heißt die Längen aller drei Dimensionen können sich unterscheiden.

Jede Untersuchung erfolgte nativ und nach Applikation von Gadotersäure 0,5 mmol/ml (Dotarem®, Guebert, Roissy, Frankreich) in gewichtsadaptierter Dosierung (0,2 ml/kg Körpergewicht). Die chemo-physikalischen Eigenschaften dieses Kontrastmittels bedingen eine signalreiche Darstellung in der T1-Wichtung.

2.4 MRT-Bildanalyse

Aus den Rohdatensätzen der mVISTA-Sequenz wurde die sagittale, axiale und koronare Ebene rekonstruiert. Die Darstellung erfolgte mit einer Schichtdicke von 2,5 mm anhand des Syngo-PACS-Systems (Picture Archiving and Communication System; Siemens).

Als vergleichendes Gewebe wurden Leber und Mm. subscapulares herangezogen. Es wurden jeweils fünf (Leber) bzw. sechs (drei pro M. subscapularis) Regions of Interest (ROI) auf verschiedenen Höhen in das Vergleichsgewebe gelegt und damit die Kontrastmittelaufnahme gemessen. Dabei wurden jeweils Areale gewählt, die nach visueller Beurteilung die durchschnittlichen Gewebeeigenschaften am besten wiedergeben. In der Leber wurden somit ROIs außerhalb der Gallengänge und Gefäße festgelegt, in den Mm. subscapulares mit ausreichendem Abstand zu den Sehnen und der Faszie. Anschließend wurde entsprechende ROIs in die Gefäßwand der Aorta ascendens, des Aortenbogens, der Aorta descendens thoracalis (bis zum Zwerchfell), der Aorta abdominalis suprarenalis, die Aa. subclaviae und die Aa. axillares gelegt (Abb. 5). Die ROIs wurden optimaler Weise dort positioniert, wo die Gefäßwand visuell verdickt oder hyperintens in allen drei Schnittebenen erschien. Bei Gefäßabschnitten ohne visuelle Hinweise auf Entzündung wurde ein Areal gewählt, dessen Morphologie und Kontrastmittelaufnahme den Durchschnitt des Gefäßes am besten wiedergab. Es wurde jeweils darauf geachtet, dass die ausgewählten Areale nicht in zu enger Proximität und zu anderen Strukturen lagen, sodass eine Abgrenzung der zu untersuchenden Gefäße immer möglich war. Areale, die visuelle Hinweise auf arteriosklerotische Veränderungen oder auf andere von der Großgefäßvaskulitis unabhängige Befunde ergaben, wurden nicht für die Beurteilung verwendet. Die dabei verwendeten Schichten waren weder pro Patienten noch interindividuell festgelegt, da eine möglichst adäquate Repräsentation des Gewebes angestrebt wurde.

Eine Festlegung der ROIs in allen drei Ebenen wäre auf Grund der anatomischen und physiologischen Diversität des Patientenkollektivs nicht sinnvoll gewesen. Der Mittelwert der Kontrastmittelaufnahme von Leber und Mm. subscapulares wurde anschließend mit der Kontrastmittelaufnahme des jeweiligen Gefäßes in Relation gesetzt, sodass eine Ratio von $>1,0$ eine höhere Kontrastmittelaufnahme in der Gefäßwand aufzeigt.

Die qualitative Auswertung der Gefäßwände erfolgte durch eine Fachärztin der Radiologie. Dabei wurde zunächst beurteilt, ob die visuellen Kriterien einer Vaskulitis erfüllt sind. Hierfür wurden primär die konzentrische Wandverdickung (Circumferential Wall Thickening, CWT) und konzentrische Kontrastmittelaufnahme (Concentric Contrast Enhancement, CCE) herangezogen (Tab. 9). Sekundäre Kriterien waren Stenosen, Gefäßverschlüsse, Aneurysmen und Dissektionen. Die Beurteilung eines jeden Gefäßes erfolgte in drei Ebenen und unter Einbezug aller Abbildungsschichten.

Kriterien von CCE und CWT
Vermehrte Kontrastmittelaufnahme/Wandverdickung über den gesamten Umfang des Gefäßes
Konzentrische Aufnahme von Kontrastmittel/Wandverdickung in der sagittalen Schnittebene
Kein asymmetrischer oder exzentrischer Befall
Homogene Pathologie

Tabelle 9 Kriterien der konzentrischen Kontrastmittelaufnahme (CCE) und der konzentrischen Wandverdickung (CWT)

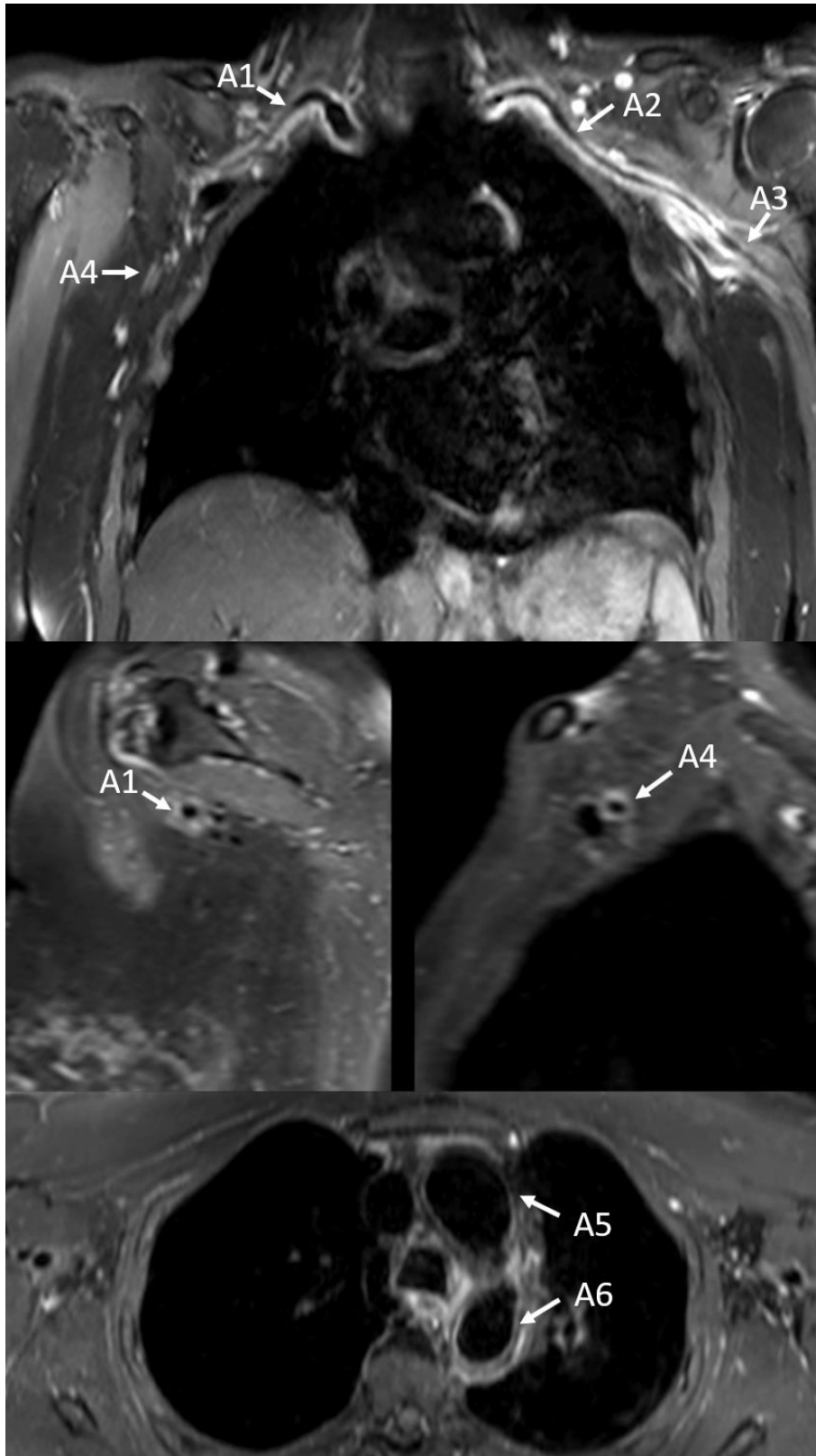


Abbildung 5 Darstellung der Großgefäßvaskulitis im 3D T1w BB-MRT. A1/2= A. subclavia dextra/sinistra, A3/4=A.axillaris dextra/sinistra, A5 und A6=Aortenbogen

Anschließend erfolgte die semi-quantitative Bewertung aller Gefäße anhand folgender Graduierung (Tab. 10).

Visuelle Graduierung	Definition
0	CCE des Gefäßes ist isointens im Vergleich zu Leber- und Muskelgewebe
1	CCE des Gefäßes ist leicht hyperintens im Vergleich zu Leber- und Muskelgewebe
2	CCE des Gefäßes ist sehr hyperintens im Vergleich zu Leber- und Muskelgewebe
3	CCE des Gefäßes ist sehr hyperintens im Vergleich zu Leber- und Muskelgewebe und es liegt zusätzlich CWT vor.

Tabelle 10 Semi-quantitative Auswertung

Anschließend erfolgte der Vergleich der qualitativ und quantitativ erhobenen MRT-Daten, sowie der Vergleich mit den klinisch und sonographisch erhobenen Daten.

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm SPSS (statistical package for the social sciences; IBM SPSS, Version 22.0, IBM North America, New York) verwendet. Für die Einschätzung der Krankheitsaktivität wurden unterschiedliche Variablen verwendet, z.B. die klinischen Scores ITAS.A und NIH; die Laborparameter BSG und CRP sowie die maximale und summierte Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand im Verhältnis zu Leber- oder Muskelgewebe. Die Genauigkeit bzw. Güte dieser Modellvorhersagen wurde anhand des Integrals (Area Under Curve, AUC) von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen bestimmt. Durch die Bestimmung optimaler Cut-Offs wurde jeweils der Punkt der ROC-Kurve bzw. Wert der unabhängigen Variable bestimmt, der den gleichzeitig höchsten Wert für Sensitivität und Spezifität der Modellvorhersage ergibt. Zur Beurteilung von Unterschieden der (teils) nicht normal verteilten ordinalen und metrischen Variablen zur Einschätzung der Krankheitsaktivität wurde bei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Beurteilung der Effektstärke wurde dabei nach Cohen (1992) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

3.1.1 Epidemiologische Daten

In dieser Studie wurden 39 Patienten untersucht. Insgesamt wurden 62 Untersuchungen ausgewertet. Unter den Teilnehmern fanden sich 7 Männer (17,95 %) und 32 Frauen (82,05 %). Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Durchschnitt bei 53,34 Jahren (SD \pm 19,27; Spannweite 13,13-83,91). Die Zeit zwischen Erstdiagnose und MRT lag im Mittel bei 2,88 Jahren (SD \pm 3,53; Spannweite 0,00-16,52) und die Zeit zwischen klinischer Untersuchung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und MRT bei 21,65 Tagen (SD \pm 28,34; Spannweite 0,0-145,0). Bei 75,0 % der Untersuchungen erhielten die Patienten zum Zeitpunkt des MRTs eine Glukokortikoid-Therapie. Außerdem fanden 37,1 % der Untersuchungen unter einer Therapie mit Biologicals statt und 30,65 % unter Methotrexat-Einnahme. Ein arterieller Hypertonus konnte bei 59,46 %, ein Diabetes Mellitus Typ II bei 16,22 % und eine Dyslipidämie bei 27,23 % von 37 Patienten festgestellt werden (von zwei Patienten lagen hierzu keine Informationen vor). Eine Polymyalgia rheumatica bestand bei 8 Patienten (20,51 %), wobei alle diese Patienten mit einer RZA diagnostiziert wurden. Tabelle 11 fasst die Charakteristika der Patienten der TA- und RZA-Gruppe zusammen.

	TA	RZA
<u>Patienten</u> [n]	10,0 (25,64 %)	29,0 (74,36 %)
<u>Geschlecht</u>		
männlich	-	7,0 (24,14)
weiblich	10,0 (100,0 %)	22,0 (75,86 %)
<u>Alter</u> [Jahre]		
Bei Erstdiagnose	27,14 (\pm 7,73; 13,13-37,27)	63,71 (\pm 11,65; 25,61-83,91)
<u>Zeit zw. Erstdiagnose und MRT</u> [Jahre]	3,73 (\pm 3,98; 0,0-15,17)	2,27 (\pm 3,02; 0,0-16,52)
<u>Zeit zw. MRT und klinischer Beurteilung der Krankheitsaktivität</u> [Tage]	25,04 (\pm 35,16; 0,0-145,0)	19,19 (\pm 21,82; 0,0-88,0)
< 14 Tage zw. MRT und klinischer Beurteilung der Krankheitsaktivität [n]	16,0 (61,54 %)	22,0 (61,11 %)
<u>Körpermaße</u>		
Gewicht [kg]	59,78 (\pm 7,18; 49,0-72,0)	67,28 (\pm 12,53; 50,0-93,0)
Größe [cm]	165,56 (\pm 5,87; 156,0-175,0)	165,73 (\pm 6,82; 156,0-182,0)
BMI [kg/m ²]	21,82 (\pm 2,48; 18,22-27,10)	24,36 (\pm 3,40; 20,03-32,18)
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</u>		
Arterielle Hypertonus	2,0 (20,0 %)	20,0 (68,97 %)
Diabetes Mellitus	1,0 (10,0 %)	5,0 (17,24 %)
Dyslipidämie	-	10,0 (34,48 %)

	TA	RZA
<u>Polymyalgia rheumatica</u>	-	8,00 (28,57 %)
<u>MRTs [n]</u>	26,0	36,0
Glukokortikoide Einnahme	18,0 (69,23 %)	28,0 (80,0 %)
Antikörper Einnahme	15,0 (57,69 %)	6,0 (17,78 %)
Tocilizumab	5,0 (19,23 %)	6,0 (17,78 %)
Adalimumab	8,0 (30,77 %)	-
Infliximab	2,0 (7,69 %)	-
Methotrexat	13,0 (50,0 %)	6,0 (21,43 %)
Azathioprin	1,0 (3,85 %)	-

Tabelle 11 Epidemiologische Daten der Patienten mit TA und RZA (Anzahl (Anteil)/(Standardabweichung; Spannweite))

3.1.2 MRT-morphologischer Befall der unterschiedlichen Gefäßsegmente

Die qualitative Untersuchung der einzelnen Gefäßsegmente ergibt pro Patienten die Anzahl der betroffenen Gefäßsegmente. Abbildung 6 zeigt den Vergleich der Anzahl betroffener Gefäßsegmente bei Patienten mit TA und RZA.

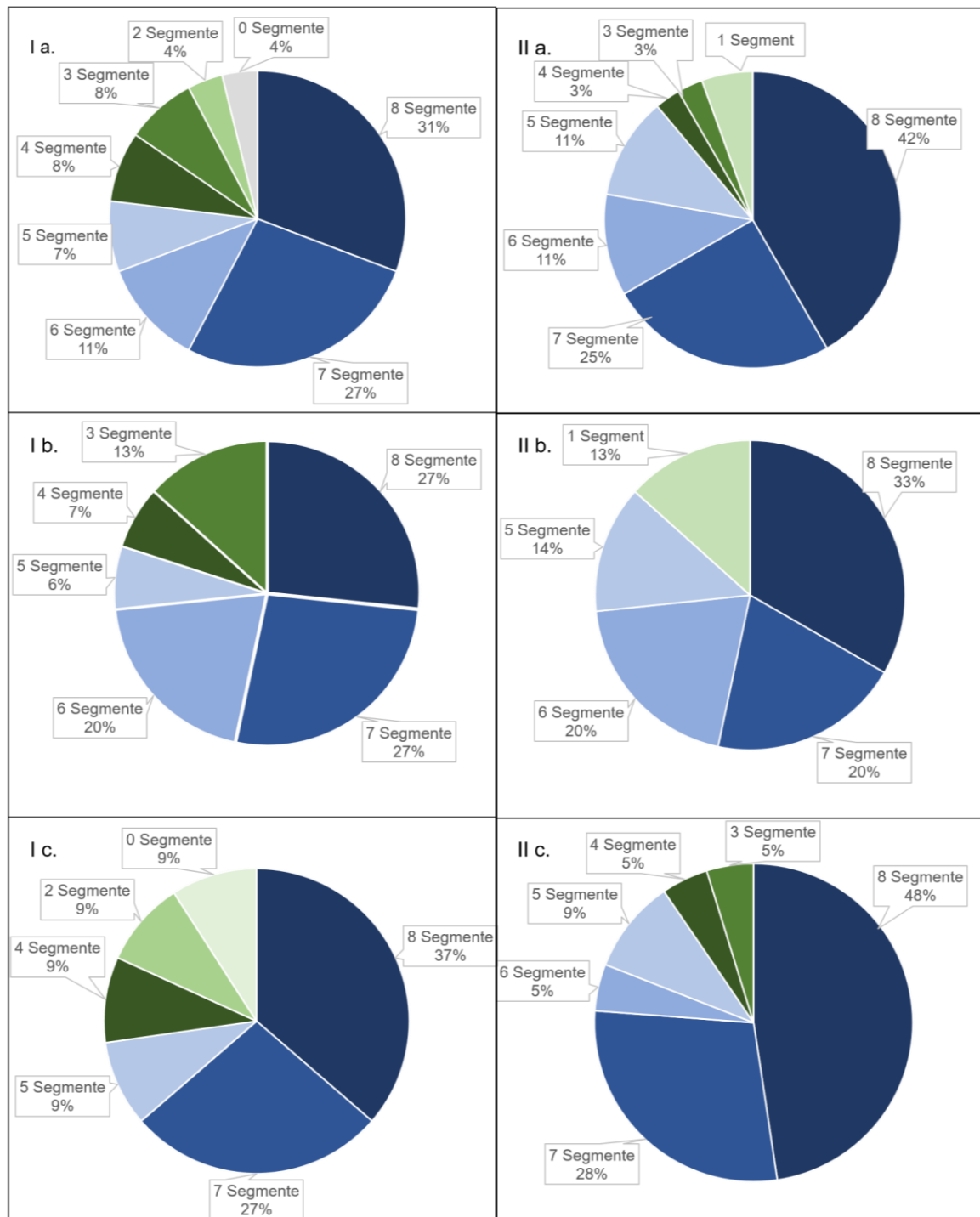


Abbildung 6 Qualitative Auswertung der Gefäßsegmente bei Patienten mit TA (I) und RZA (II). Abschnitt „a“ repräsentiert jeweils die Verteilung der betroffenen Gefäßsegmente bei der gesamten Kohorte. Die Anschnitte „b“ und „c“ zeigen die Verteilung bei aktivem (b) bzw. inaktivem (c) Krankheitsstatus.

Ein weiterer Vergleich der Patienten mit TA und RZA erfolgt durch die Darstellung der quantitativen Auswertung pro Gefäßsegment (Abb. 7). Hierbei zeigt sich jeweils ein höherer Median bei Patienten mit RZA im Vergleich zu denen mit TA. Zudem sind die durchschnittlichen Werte bei beiden Kohorten höher an den Abschnitten der Aorta als an deren Abgängen.

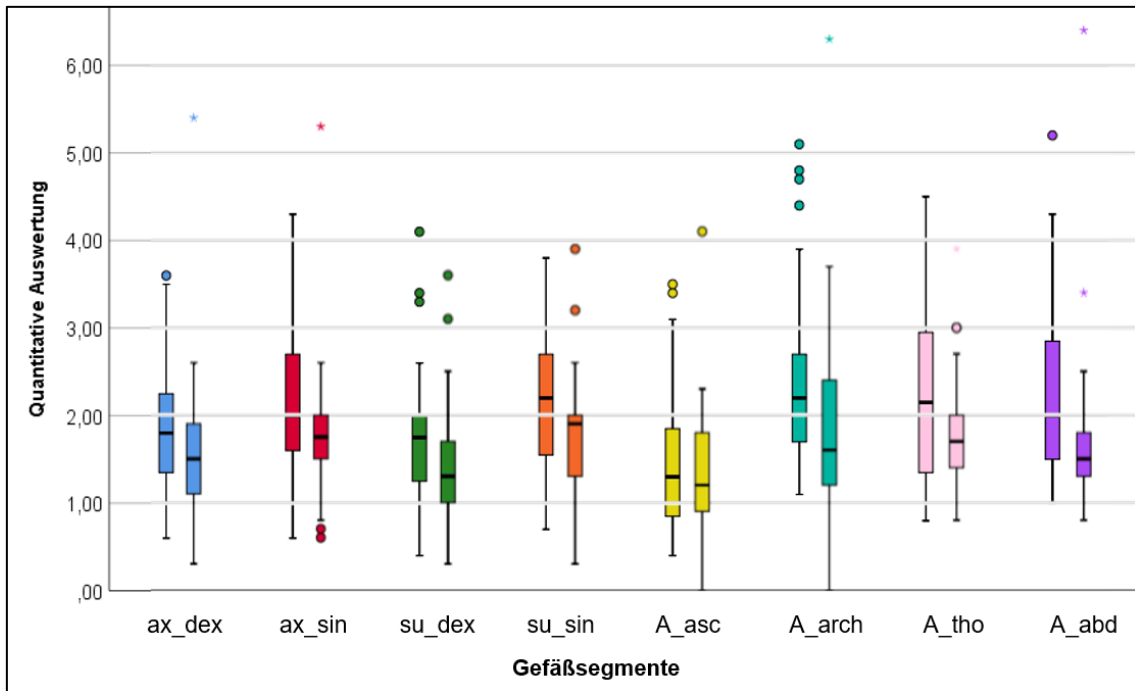


Abbildung 7 Quantitative Auswertung der Kontrastmittelaufnahme (im Vergleich zum Lebergewebe) der einzelnen Gefäßsegmente bei Patienten mit RZA (jeweils links abgebildet) und TA (jeweils rechts abgebildet). „ax_dex“=A. axillaris dextra; „ax_sin“=A. axillaris sinistra; „su_dex“=A. subclavia dextra; „su_sin“=A. subclavia sinistra; „A_Asc“=Aorta ascendens; „A_arch“=Arcus aortae; „A_tho“=Aorta thoracalis; „A_abd“=Aorta abdominalis

Um zu überprüfen, ob sich die zentralen Tendenzen der quantitativen Auswertung der MRT-Befunde aller Gefäßabschnitte zwischen den Patientengruppen mit RZA und TA unterschied, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Tab. 12).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effekstärke
ax_dex	304,0	- 2,21	0,03	0,28
ax_sin	291,0	- 2,58	0,01	0,32
su_dex	299,0	- 2,28	0,02	0,29
su_sin	295,0	- 2,34	0,02	0,30
A_Asc	411,50	- 0,39	0,70	0,05
A_Arch	284,0	- 2,30	0,02	0,29
A_tho	311,50	- 2,30	0,02	0,29
A_abd	288,0	- 2,50	0,01	0,32

Tabelle 12 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die quantitative Auswertung der Kontrastmittelaufnahme (im Vergleich zum Lebergewebe) aller Gefäßabschnitte zwischen den Patientengruppen mit RZA und TA unterschied. „ax_dex“=A. axillaris dex; „ax_sin“=A. axillaris sinistra; „su_dex“=A. subclavia dex; „su_sin“=A. subclavia sinistra; „A_Asc“=Aorta ascendens; „A_arch“=Arcus aortae; „A_tho“=Aorta thoracalis; „A_abd“=Aorta abdominalis

3.2 Krankheitsaktivität

3.2.1 ITAS.A und NIH-Score

Die Krankheitsaktivität aller Patienten wurde bei 45,16 % (n=28) der Untersuchungen anhand des NIH-Scores als aktiv eingeschätzt, beziehungsweise bei 54,84 % (n=34) als inaktiv. Unter Verwendung des ITAS.A-Scoring-Systems ergab sich bei 27,42 % (n=17) der Untersuchungen der Anhalt auf einen aktiven und bei 73,58 % (n=45) Anhalt auf einen inaktiven Krankheitsverlauf. Im finalen Assessment ergab sich eine Gruppe aus 30 Patienten (48,39 %) mit aktivem und 32 Patienten (51,61 %) mit inaktivem Krankheitsgeschehen. Der durchschnittliche ITAS.A Score von Patienten mit aktiver Krankheit betrug 6,47 (SD 5,61; Spannweite 0-21) und von Patienten mit inaktiver Krankheit 0,34 (SD 0,64; Spannweite 0-2). Der durchschnittliche NIH-Score von Patienten mit aktiver Krankheit betrug 2,63 (SD 0,84; Spannweite 1-4) und von Patienten mit inaktiver Krankheit 0,34 (SD 0,47; Spannweite 0-1). Die Ergebnisse der gleichen Untersuchung bei Patienten mit TA und RZA sind in Tabelle 12 aufgeführt.

	Gesamtkohorte	TA	RZA
<u>ITAS.A</u>			
Aktiv [n]	17 (27,42 %)	4 (15,38 %)	13 (36,11 %)
mittlerer Score	6,47 (\pm 5,61; 0-21)	4,60 (\pm 4,90; 1-21)	8,33 (\pm 4,71; 0-19)
Inaktiv [n]	45 (73,58 %)	22 (84,62 %)	23 (63,89 %)
mittlerer Score	0,34 (\pm 0,64; 0-2)	0,36 (\pm 0,64; 0-2)	0,33 (\pm 0,64; 0-2)
<u>NIH</u>			
Aktiv [n]	28 (45,16 %)	13 (50,0 %)	15 (41,67 %)
mittlerer Score	2,63 (\pm 0,84; 1-4)	2,27 (\pm 0,77; 1-4)	3,00 (\pm 0,73; 2-4)
Inaktiv [n]	34 (54,84 %)	13 (50,0 %)	21 (58,33 %)
mittlerer Score	0,34 (\pm 0,47; 0-1)	0,64 (\pm 0,48; 0-)	0,19 (\pm 0,39; 0-1)
<u>Finales Assessment</u>			
Aktiv [n]	30 (48,39 %)	15 (57,69 %)	15 (41,67%)
Inaktiv [n]	32 (51,61 %)	11 (42,31 %)	21 (58,33 %)

Tabelle 13 Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels ITAS.A und NIH Score (Anzahl (Anteil))/(Standardabweichung; Spannweite).

Die Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung zwischen aktiver und inaktiver Krankheit betrug 90,0 % und 99,06 % für den ITAS.A Score, beziehungsweise 93,0 % und 100,0 % für den NIH Score. Die Ergebnisse der Receiver-Operator-Curve (ROC) Analyse mit den optimalen Cut-Offs in Bezug auf das finale Assessment zeigt Tabelle 14. Insgesamt zeigten sich Sensitivität und Spezifität des ITAS.A sowie des NIH Scores bei Patienten mit TA gleich. Im Vergleich hierzu zeigten sich bei Patienten mit RZA eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Anwendung des NIH-Scores.

	AUC	Cut-Off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<u>Gesamte Kohorte</u>				
ITAS.A Score	0,96	1,50	90,0	99,1
NIH Score	1,0	1,50	93,0	100,0
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
ITAS.A Score	0,99	0,50	86,7	100,0
NIH Score	0,96	1,50	86,7	100,0
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
ITAS.A Score	0,95	0,50	92,3	78,9
NIH Score	1,0	1,50	100,0	100,0

Tabelle 14 Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis mittels ITAS.A und NIH Score.

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Abschätzung der Krankheitsaktivität anhand der klinischen Scores ITAS.A und NIH zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus unterschied (Tab. 15).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effektstärke
<u>Gesamte Kohorte</u>				
ITAS.A Score	11,0	- 6,82	0,0	0,87
NIH Score	38,50	- 6,45	0,0	0,82
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
ITAS.A Score	7,0	- 4,14	0,0	0,80
NIH Score	6,50	- 4,11	0,0	0,79
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
ITAS.A Score	0,0	- 5,29	0,0	0,89
NIH Score	13,0	- 4,80	0,0	0,81

Tabelle 15 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand des ITAS.A und NIH Scores unterschied.

3.2.2 CRP und BSG

Der durchschnittliche CRP-Wert von Patienten mit aktiver Krankheit betrug 3,15 mg/dl (SD \pm 3,42 mg/dl; Spannweite 0,10-13,60 mg/dl) und von Patienten mit inaktiver Krankheit 0,72 mg/dl (SD \pm 1,17; Spannweite 0,10-5,50). Der durchschnittliche BSG-Wert von Patienten mit aktiver Krankheit betrug 33,59 mm/h (SD \pm 29,99 mm/h; Spannweite 2,0-120,0 mm/h) und von Patienten mit inaktiver Krankheit 8,11 mm/h (SD \pm 4,33 mm/h; Spannweite 1,0-18,0 mm/h). Die Ergebnisse der gleichen Untersuchung bei Patienten mit TA und RZA sind in Tabelle 16 aufgeführt.

	Gesamte Kohorte	TA	RZA
CRP (mg/dl)			
Ø bei aktiver Erkrankung	3,15 \pm 3,42 (0,10-13,60)	2,50 \pm 3,39 (0,10-13,60)	3,84 \pm 3,31 (0,16-10,90)
Ø bei inaktiver Erkrankung	0,72 \pm 1,17 (0,10-5,50)	0,46 \pm 0,36 (0,10-1,0)	0,86 \pm 1,40 (0,10-5,50)
BSG (mm/h)			
Ø bei aktiver Erkrankung	33,59 \pm 29,99 (2,0-120,0)	25,73 \pm 27,23 (2,0-120,0)	42,0 \pm 30,53 (4,0-120,0)
Ø bei inaktiver Erkrankung	8,11 \pm 4,33 (1,0-18,0)	9,56 \pm 4,09 (2,0-16,0)	7,42 \pm 4,27 (1,0-18,0)

Tabelle 16 Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels CRP und BSG, Ø = Durchschnitt

Dieselben Daten wurden gesondert für Untersuchungen erhoben, die während der Therapie mit Tocilizumab durchgeführt wurden (Tab. 17) und für alle MRTs, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen stattfanden (Tab.18).

	Patienten mit Tocilizumab	TA	RZA
Anzahl [n]	6 (15,38 %)	2 (33,33 %)	4 (66,66 %)
MRTs [n]	11 (17,74 %)	5 (45,45 %)	6 (54,55 %)
CRP (mg/dl)			
Ø bei aktiver Erkrankung	3,54 ± 4,89 (0,10-13,60)	4,16 ± 5,13 (0,10-13,60)	0,39
Ø bei inaktiver Erkrankung	0,46 ± 0,46 (0,10-1,16)	-	0,46 ± 0,43 (0,10-1,16)
BSG (mm/h)			
Ø bei aktiver Erkrankung	31,0 ± 42,66 (2,0-120,0)	36,40 ± 44,82 (2,0-120,0)	4,0
Ø bei inaktiver Erkrankung	4,80 ± 2,71 (2,0-8,0)	-	4,80 ± 2,71 (2,0-8,0)

Tabelle 17 Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels CRP und BSG bei MRT Untersuchungen, die während der Einnahme von Tocilizumab durchgeführt wurden, Ø = Durchschnitt

CRP und BSG sind wie zu erwarten bei aktiver Erkrankung deutlich höher als bei inaktiver, sowohl für die Gesamtkohorte als auch für Patienten, die mit Tocilizumab behandelt werden.

	Patienten mit MRT ≤ 14 d nach Untersu- chung	TA	RZA
Anzahl [n]	22 (56,41 %)	5 (22,73 %)	17 (77,27 %)
MRTs [n]	38 (61,29 %)	16 (42,11 %)	22 (57,89 %)
CRP (mg/dl)			
Ø bei aktiver Erkrankung	3,40 ± 3,56 (0,10-13,60)	2,72 ± 3,83 (0,10-13,60)	4,08 ± 3,14 (0,16-10,90)
Ø bei inaktiver Erkrankung	0,73 ± 1,32 (0,10-5,50)	0,44 ± 0,34 (0,10-1,0)	0,87 ± 1,58 (0,10-5,50)
BSG (mm/h)			
Ø bei aktiver Erkrankung	34,55 ± 27,20 (2,0-120,0)	27,82 ± 31,33 (2,0-120,0)	41,27 ± 20,20 (8,0-72,0)
Ø bei inaktiver Erkrankung	7,23 ± 4,41 (2,0-16,0)	8,50 ± 5,72 (2,0-16,0)	6,67 ± 3,53 (2,0-12,0)

Tabelle 18 Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels CRP und BSG bei MRT Untersuchungen, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurden, Ø = Durchschnitt

Die Durchführung einer ROC-Analyse ergibt eine AUC (Area under the curve) von 0,77 und 0,85 für den CRP-Wert beziehungsweise die BSG. Bei einem Cut-Off von 0,45 mg/dl ergab sich eine Sensitivität von 75,0 und Spezifität von 71,4 % für die Diskriminierung von inaktivem und aktivem Krankheitszustand mittels CRP. Die BSG zeigte eine Sensitivität von 71,40 % und eine Spezifität von 92,90 % bei einem Cut-Off von 14,0 mm/h (Tab. 19).

	AUC	Cut-Off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Gesamte Kohorte				
CRP	0,77	0,45 mg/dl	75,0	71,40
BSG	0,85	14,0 mm/h	71,40	92,90
Patienten mit TA				
CRP	0,74	0,45 mg/dl	73,33	77,80
BSG	0,82	14,0 mm/h	73,30	88,90
Patienten mit RZA				
CRP	0,82	0,59 mg/dl	76,90	68,40
BSG	0,88	11,0 mm/h	76,90	84,20

Tabelle 19 Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis mittels CRP und BSG.

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Abschätzung der Krankheitsaktivität anhand der Laborparameter CRP und BSG zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus unterschied (Tab. 20).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effektstärke
<u>Gesamte Kohorte</u>				
CRP	223,0	- 3,49	0,0	0,44
BSG	118,50	- 4,61	0,0	0,59
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
CRP	47	- 2,04	0,04	0,39
BSG	25	- 2,55	0,10	0,49
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
CRP	49,5	- 3,09	0,0	0,52
BSG	30	- 3,78	0,0	0,64

Tabelle 20 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von CRP und BSG unterschied.

Dieselben Daten wurden gesondert für Untersuchungen erhoben, die während der Therapie mit Tocilizumab durchgeführt wurden (Tab. 21) und für alle MRTs, die einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen stattfanden (Tab.23). Da alle Patienten mit TA und einer Tocilizumab-Therapie einen aktiven Krankheitsstatus zeigten, konnte für diese Untergruppe keine Korrelation untersucht werden. Die Cut-Offs für CRP und BSG unter

Therapie mit Tocilizumab sind vergleichsweise niedriger als in der gesamten Kohorte. Für die Patienten, deren MRT-Untersuchung in einem Zeitraum von 14 Tagen erfolgt ist, zeigt sich kein wesentlicher Unterschied im Vergleich zur gesamten Kohorte.

	AUC	Cut-Off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Patienten mit Tocilizumab				
CRP	0,67	0,29 mg/dl	66,70	60,0
BSG	0,65	6,0 mm/h	50,0	60,0
Patienten mit RZA				
CRP	0,60	0,29 mg/dl	100,0	60,0
BSG	0,50	3,0 mm/h	100,0	40,0

Tabelle 21 Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen, die während der Einnahme von Tocilizumab erfolgten, mittels CRP und BSG.

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Abschätzung der Krankheitsaktivität anhand der Laborparameter CRP und BSG zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus bei Einnahme von Tocilizumab unterschied (Tab. 22).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effektstärke
<u>Gesamte Kohorte</u>				
CRP	10,0	- 0,93	0,43	0,28
BSG	10,50	- 0,85	0,43	0,25
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
CRP	2,0	- 0,30	1,0	0,13
BSG	2,50	0,0	1,0	0,0

Tabelle 22 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von CRP und BSG bei Einnahme von Tocilizumab unterschied.

	AUC	Cut-Off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Gesamte Kohorte				
CRP	0,80	0,45 mg/dl	81,0	76,90
BSG	0,88	11,00 mm/h	85,70	76,90
Patienten mit Takayasu-Arteriitis				
CRP	0,76	0,44 mg/dl	72,70	75,0
BSG	0,80	14,00 mm/h	72,70	75,0
Patienten mit Riesenzell-Arteriitis				
CRP	0,87	0,59 mg/dl	90,0	77,80
BSG	0,95	11,0 mm/h	90,0	66,70

Tabelle 23 Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurden.

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Abschätzung der Krankheitsaktivität anhand der Laborparameter CRP und BSG zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus und einer MRT Untersuchung, die im zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurde, unterschied (Tab. 24).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effektstärke
<u>Gesamte Kohorte</u>				
CRP	65,0	- 3,11	0,0	0,51
BSG	33,50	- 3,75	0,0	0,62
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
CRP	14,0	- 2,90	0,0	0,62
BSG	6,0	- 3,47	0,0	0,74
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
CRP	11,50	-1,53	0,13	0,38
BSG	6,50	- 1,57	0,13	0,39

Tabelle 24 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von CRP und BSG zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus und einer MRT Untersuchung, die im zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurde, unterschied.

3.3 Quantitative Auswertung der MRT-Befunde

Die Summe sowie die maximale Kontrastmittelaufnahme aller Gefäße im Verhältnis zur Leber wurden ebenfalls zur Einschätzung des Krankheitsstatus verwendet. In der ROC-Analyse zeigt sich eine AUC von 0,68 mit einer Sensitivität von 66,7 % und Spezifität von 75,0 % bei einem Cut-Off von 2,45 für das maximale Kontrastmittelverhältnis. Die gleiche Auswertung für die Summe aller Segmente ergibt eine AUC von 0,65; eine Sensitivität von 76,7 % und eine Spezifität von 53,1 % bei einem Cut-Off von 12,55.

Tabelle 25 zeigt die korrelierenden Untersuchungen bei Patienten mit RZA und TA jeweils bei optimalem Cut-Off. Insgesamt zeigt sich hierbei eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Leber als Referenzgewebe im Vergleich zum Muskel.

	AUC	Cut-Off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<u>Gesamte Kohorte</u>				
<u>Max. KM</u>				
Leber	0,68	2,45	66,7	75,0
Muskel	0,55	1,95	60,0	50,0
<u>Sum. KM</u>				
Leber	0,65	12,55	76,7	53,1
Muskel	0,51	12,25	46,7	62,5
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
<u>Max. KM</u>				
Leber	0,58	2,25	60,0	63,6
Muskel	0,57	2,00	53,3	67,7
<u>Sum. KM</u>				
Leber	0,60	12,85	66,7	63,6
Muskel	0,57	10,55	53,3	44,4
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
<u>Max. KM</u>				
Leber	0,74	2,45	84,6	68,4
Muskel	0,64	2,25	69,2	63,2
<u>Sum. KM</u>				
Leber	0,74	15,45	84,6	68,4
Muskel	0,66	12,25	76,9	63,2

Tabelle 25

Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis durch die quantitative Auswertung der MRT-Befunde. „max. KM Leber/Muskel“ = Maximales Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel; „sum. KM Leber/Muskel“ = Summe des Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Abschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus unterschied (Tab. 26).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effektstärke
<u>Gesamte Kohorte</u>				
Max. KM Leber	309,50	- 2,41	0,02	0,31
Max. KM Muskel	429,50	- 0,71	0,48	0,09
Sum. KM Leber	334,0	- 2,06	0,04	0,26
Sum. KM Muskel	473,0	- 0,99	0,92	0,13
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
Max. KM Leber	79,0	- 0,44	0,68	0,09
Max. KM Muskel	75,50	- 0,62	0,54	0,12
Sum. KM Leber	83,0	- 0,25	0,83	0,05
Sum. KM Muskel	80,0	- 0,40	0,72	0,08
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
Max. KM Leber	49,50	- 3,29	0,0	0,55
Max. KM Muskel	59,0	- 2,96	0,0	0,49
Sum. KM Leber	118,50	- 0,96	0,34	0,16
Sum. KM Muskel	137,0	-0,34	0,75	0,06

Tabelle 26 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus unterschied

Dieselben Daten wurden gesondert für Untersuchungen erhoben, die während der Therapie mit Tocilizumab durchgeführt wurden (Tab. 27) und für alle MRTs, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen stattfanden (Tab.29).

	AUC	Cut-Off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Patienten mit Tocilizumab				
<u>Max. KM</u>				
Leber	0,73	1,85	66,7	80,0
Muskel	0,62	1,65	66,7	60,0
<u>Sum. KM</u>				
Leber	0,70	11,60	66,7	80,0
Muskel	0,57	11,70	50,0	60,0
Patienten mit RZA				
<u>Max. KM</u>				
Leber	1,0	3,50	100,0	100,0
Muskel	1,0	3,70	100,0	100,0
<u>Sum. KM</u>				
Leber	1,0	22,20	100,0	100,0
Muskel	1,0	22,65	100,0	100,0

Tabelle 27

Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen unter Therapie mit Tocilizumab durch die quantitative Auswertung der MRT-Befunde. „max. KM Leber/Muskel“ = Maximales Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel; „sum. KM Leber/Muskel“ = Summe des Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Abschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus bei Einnahme von Tocilizumab unterschied (Tab. 28).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effektstärke
<u>Gesamte Kohorte</u>				
Max. KM Leber	9,0	- 1,11	0,33	0,33
Max. KM Muskel	14,5	- 0,09	0,93	0,03
Sum. KM Leber	10,0	- 0,92	0,43	0,28
Sum. KM Muskel	12,0	- 0,55	0,66	0,17
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
Max. KM Leber	0,0	- 1,49	0,33	0,61
Max. KM Muskel	0,0	- 1,49	0,33	0,61
Sum. KM Leber	0,0	- 1,49	0,33	0,61
Sum. KM Muskel	0,0	- 1,46	0,33	0,60

Tabelle 28 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus bei Einnahme von Tocilizumab unterschied

	AUC	Cut-Off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<u>Gesamte Kohorte</u>				
<u>Max. KM</u>				
Leber	0,61	2,25	65,2	53,3
Muskel	0,57	2,25	52,2	73,3
<u>Sum. KM</u>				
Leber	0,60	12,55	69,6	53,3
Muskel	0,50	10,55	60,9	53,3
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
<u>Max. KM</u>				
Leber	0,48	2,25	45,5	60,0
Muskel	0,53	1,85	54,5	60,0
<u>Sum. KM</u>				
Leber	0,56	12,55	54,5	60,0
Muskel	0,60	10,25	45,5	60,0
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
<u>Max. KM</u>				
Leber	0,73	1,95	91,7	62,5
Muskel	0,65	2,25	67,7	75,0
<u>Sum. KM</u>				
Leber	0,78	15,90	83,3	75,0
Muskel	0,56	13,45	50,0	62,5

Tabelle 29

Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Untersuchungen, die in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen zur globalen Untersuchung stattfanden. „max. KM Leber/Muskel“ = Maximales Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel; „sum. KM Leber/Muskel“ = Summe des Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme aller Segmente zur Leber bzw. zum Muskel

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Abschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus, die im zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurde, unterschied (Tab. 30).

	U-Wert	Z-Wert	p	Effektstärke
<u>Gesamte Kohorte</u>				
Max. KM Leber	136,0	- 1,09	0,09	0,18
Max. KM Muskel	149,50	- 0,69	0,49	0,11
Sum. KM Leber	138,0	- 1,03	0,31	0,17
Sum. KM Muskel	172,0	- 0,02	1,0	0,0
<u>Patienten mit Takayasu-Arteriitis</u>				
Max. KM Leber	23,50	- 0,06	0,95	0,02
Max. KM Muskel	23,0	- 0,12	0,95	0,03
Sum. KM Leber	19,50	- 0,55	0,60	0,14
Sum. KM Muskel	22,0	- 0,24	0,86	0,06
<u>Patienten mit Riesenzell-Arteriitis</u>				
Max. KM Leber	31,0	- 1,94	0,06	0,41
Max. KM Muskel	43,0	- 1,15	0,25	0,25
Sum. KM Leber	31,50	- 1,91	0,06	0,41
Sum. KM Muskel	54,50	- 0,39	0,69	0,08

Tabelle 30 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung, ob sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der maximalen und summierten Kontrastmittelaufnahme jeweils im Verhältnis zu Leber und Muskel zwischen den Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus die im zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen durchgeführt wurde, unterschied

3.4 Qualitative Auswertung der MRT-Befunde

3.4.1 Auswertung der gesamten Kohorte

Für jedes Segment wurde die Kontrastmittelaufnahme im Vergleich zur Leber beziehungsweise zum Muskel errechnet. Unabhängig davon erfolgte die qualitative Kategorisierung in visuell auffällig und unauffällig. Insgesamt wurden so 488 Segmente quantitativ und qualitativ beurteilt sowie verglichen. Tabelle 23 zeigt die Verteilung der Ergebnisse mit folgender Bewertung:

- „richtig positiv“: Das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme von Leber/Muskel zum Gefäß ergibt einen Wert größer oder gleich 1 und das Gefäß wurde als visuell auffällig eingeschätzt
- „falsch positiv“: Das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme von Leber/Muskel zum Gefäß ergibt einen Wert größer oder gleich 1 und das Gefäß wurde als visuell unauffällig eingeschätzt
- „richtig negativ“: Das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme von Leber/Muskel zum Gefäß ergibt einen Wert kleiner 1 und das Gefäß wurde als visuell unauffällig eingeschätzt
- „falsch negativ“: Das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme von Leber/Muskel zum Gefäß ergibt einen Wert kleiner 1 und das Gefäß wurde als visuell auffällig eingeschätzt

	Verhältnis ≥ 1	Verhältnis < 1	Gesamt
Untersuchung mit Lebergewebe als Referenz			
Visuell auffällig	354	39	393
Visuell unauffällig	76	19	95
Gesamt	430	58	488
Untersuchung mit Mm. Subscapulares als Referenz			
Visuell auffällig	329	63	392
Visuell unauffällig	62	34	96
Gesamt	391	97	488

Tabelle 31 Anzahlen von richtig positiven, falsch positiven, richtig negativen und falsch negativen Ergebnissen aller Untersuchungen.

Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 82,33 % für den Vergleich mit Leberparenchym und 84,14 % für Muskelgewebe errechnet aus dem Anteil an richtig positiven Ergebnissen an allen Untersuchungen, deren Verhältnis der Kontrasmittelaufnahme von Leber zum Gefäß einen Wert gleich oder über 1 ergab. Die Spezifität beträgt 32,76 % (Leber) beziehungsweise 35,01 % (Muskel), bestimmt durch den Anteil an richtig negativen Ergebnissen an allen Untersuchungen, deren Verhältnis der Kontrasmittelaufnahme von Leber zum Gefäß einen Wert unter 1 ergab. Der positiv prädiktive Wert ergibt somit 90,08 % (Leber) und 83,39 % (Muskel) errechnet aus dem Anteil an richtig positiven Ergebnissen an allen Untersuchungen, die als visuell auffällig eingestuft wurden. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 20,0 % (Leber) beziehungsweise 35,42 % (Muskel) errechnet aus dem Anteil an richtig negativen Ergebnissen an allen Untersuchungen, die als visuell unauffällig eingestuft wurden. Einen Vergleich der Parameter bei Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus zeigt Tabelle 24.

	Aktiver Krankheitsstatus		Inaktiver Krankheitsstatus	
	Leber	Muskel	Leber	Muskel
Untersuchte Segmente	237		209	
Sensitivität (%)	79,43	80,87	85,14	87,02
Spezifität (%)	35,71	35,19	31,03	34,88
PPW (%)	90,22	80,87	90,43	86,60
NPW (%)	18,87	35,19	21,43	35,71

Tabelle 32 Sensitivität, Spezifität, Positiv prädiktiver Wert und Negativ prädiktiver Wert beim Vergleich der qualitativen und quantitativen Bewertung in den Gruppen der Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus bei der Untersuchung

3.4.2 Auswertung der Befunde bei Patienten mit TA und RZA

Bei Patienten mit TA wurden insgesamt 203 Gefäßsegmente quantitativ und qualitativ beurteilt sowie verglichen und bei Patienten mit Riesenzellerteritis 309 Segmente. Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse mit dem Leberparenchym und dem Muskelgewebe als Referenz bei der Gesamtgruppe aller Patienten mit TA und RZA, sowie denen mit aktiver und inaktiver Erkrankung.

	Gesamt		Aktiver Krankheitsstatus		Inaktiver Krankheitsstatus	
Patienten mit TA						
	Leber	Muskel	Leber	Muskel	Leber	Muskel
n Segmente	203		120		83	
Sensitivität (%)	77,1	81,3	77,6	80,0	76,4	83,1
Spezifität (%)	21,2	32,2	22,7	28,6	18,2	37,5
PPW (%)	83,44	74,52	81,72	73,12	85,94	76,56
NPW (%)	15,22	41,30	18,52	37,04	10,53	47,37
Patienten mit RZA						
n Segmente	285		117		168	
Sensitivität (%)	85,8	85,8	81,1	81,6	89,3	88,6
Spezifität (%)	50,0	41,0	83,3	47,4	39,9	31,6
PPW (%)	94,92	90,17	98,90	88,89	92,41	91,03
NPW (%)	24,49	31,37	19,23	33,33	30,43	26,09

Tabelle 33 Sensitivität, Spezifität, Positiv prädiktiver Wert und Negativ prädiktiver Wert beim Vergleich der qualitativen und quantitativen Bewertung in den Gruppen der Patienten mit TA

3.5 Semi-quantitative Auswertung der MRT-Befunde

Bei der semi-quantitativen Auswertung erfolgte die visuelle Beurteilung der Gefäße mit der Einstufung 0-3. Abbildung 8 zeigt die Spannweite der quantitativen Messergebnisse im Verhältnis zu Leber und Muskel kategorisiert nach visuellem Grading.

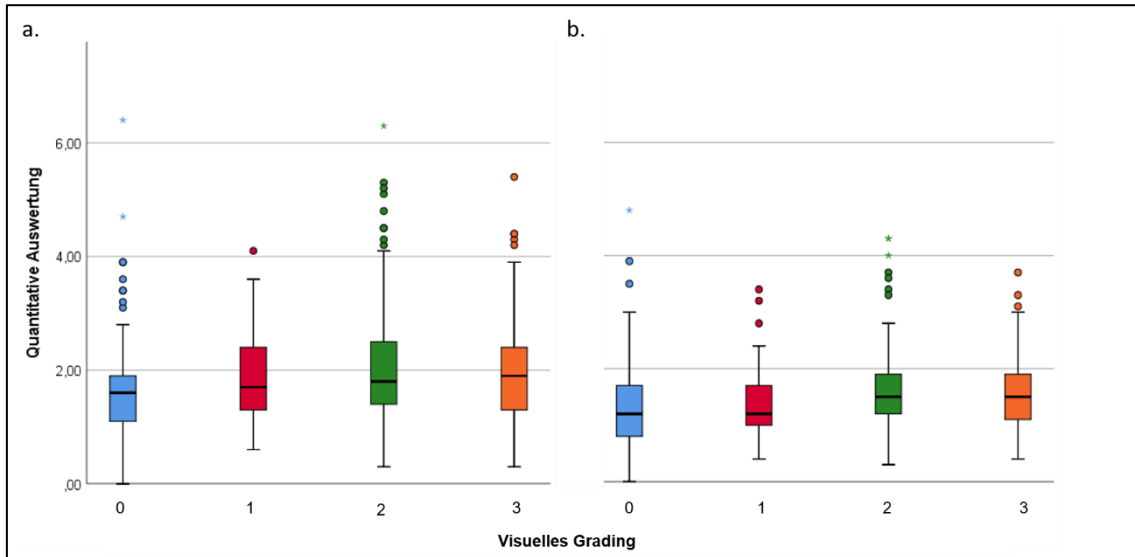


Abbildung 8 Verteilung der Messergebnisse für das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme der Leber (a) und des Muskels (b) im Vergleich zu allen Gefäßen in den vier verschiedenen visuellen Grading Kategorien 0-3.

Es sollte zudem untersucht werden, ob die quantitative Auswertung bei inaktivem und aktivem Krankheitsverlauf unterschiedliche Mediane in den verschiedenen semi-quantitativen Kategorien ergibt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 9 dargestellt.

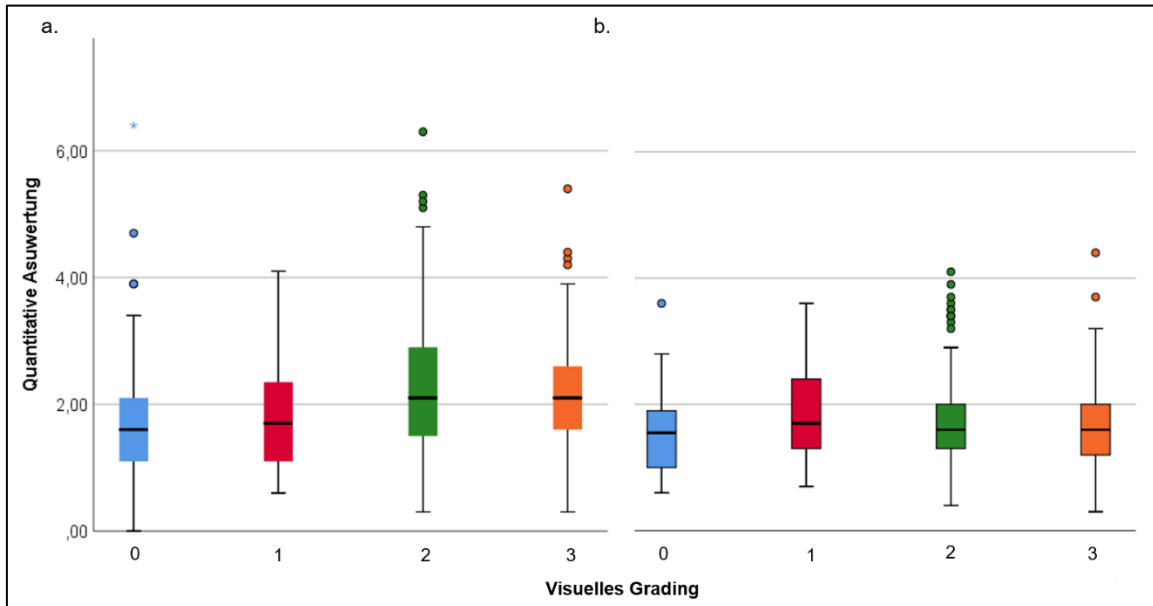


Abbildung 9 Verteilung der Messergebnisse für das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme der Leber im Vergleich zu allen Gefäßen in den vier verschiedenen visuellen Grading Kategorien 0-3 bei aktiver (a) und inaktiver (b) Krankheit

Des Weiteren wurden die Verteilung der quantitativen Auswertung innerhalb der semi-quantitativen Kategorien bei Patienten mit RZA und TA untersucht (Abb. 10).

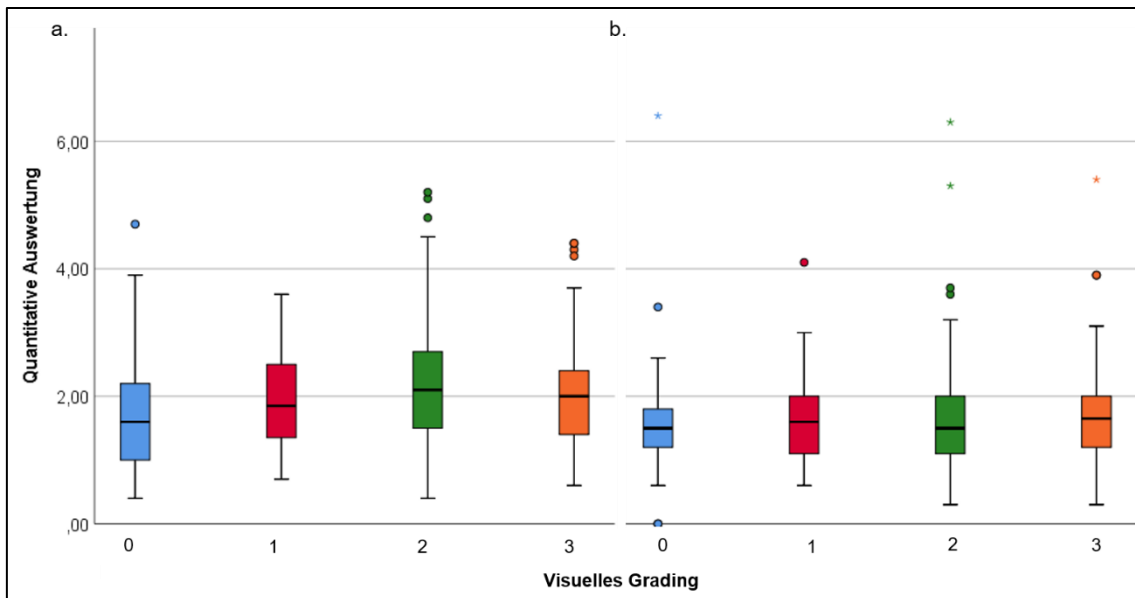


Abbildung 10 Verteilung der Messergebnisse für das Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme der Leber im Vergleich zu allen Gefäßen in den vier verschiedenen visuellen Grading Kategorien 0-3 bei RZA (a) und TA (b)

4. Diskussion

Das BB-MRT mit der hier verwendeten 3D T1w-mVISTA-Sequenz zeigt im Vergleich zu konventionellen MRT-Sequenzen einige bereits mehrfach untersuchte und bewiesene Vorteile in der Darstellung und Beurteilung von Großgefäßvaskulitiden. Die multiplanare Darstellung bietet eine signifikant höhere Ortsauflösung, welche vor allem in der Verlaufsbeurteilung der Krankheitsprogression eine zentrale Rolle spielt. Des Weiteren können die Gefäßwandstrukturen durch die bildmorphologische Unterdrückung des Blutflusses mit erhöhter Sensitivität und Spezifität beurteilt werden. Ziel dieser Studie ist unter anderem zu zeigen, dass die Untersuchung mittels 3D T1w-BB-MRT zusammen mit der Sonographie und dem klinischen Befund ein gleichwertiges diagnostisches Tool in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Großgefäßvaskulitiden bietet, welches mit den Ergebnissen in der fachwissenschaftlichen Literatur zum PET/CT vergleichbar ist. Für die betroffenen Patienten bedeutet dies eine verminderte Strahlenbelastung und die Möglichkeit einer engmaschigeren Verlaufskontrolle mit der Option einer besser angepassten individuellen immunsuppressiven Therapie.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden 39 Patienten untersucht, wobei das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Studienteilnehmern bei 5:1 und das durchschnittliche Alter der weiblichen Kohorte zehn Jahre unter dem der männlichen liegt. Das Studienkollektiv ist damit repräsentativ in Bezug auf die Geschlechts- und Altersverteilung der betroffenen Allgemeinbevölkerung (10). Zudem zeigte sich ein wesentlich höherer Anteil an zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit RZA auf Grund des im Durchschnitt gehobenen Alters dieser Gruppe und bei fast einem Drittel der RZA-Patienten die PMR als Komorbidität, was ebenfalls der in der Literatur angegebenen Epidemiologie der Großgefäßvaskulitiden entspricht (96, 97). Insgesamt wurden bei 74,19 % der Untersuchungen gleichzeitig Glukokortikoide eingenommen und bei 29,03 % beziehungsweise bei 30,65 % eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder eine Immunsuppression mit Methotrexat durchgeführt. Dies spiegelt die klinische Realität wider und sollte zwar als mögliche Fehlerquelle bei der Diagnostik beachtet werden, diese aber in ihrer Sensitivität nicht zu weit einschränken, da die Medikation im klinischen Alltag auch nicht kurzfristig für eine bildgebende Kontrolluntersuchung abgesetzt oder ausgeschlichen werden kann.

Das untersuchte Studienkollektiv bestand aus Patienten, bei denen vorab eine TA oder RZA festgestellt wurde und keine Anzeichen einer Komorbidität mit anderen Vaskulitiden vorlagen. Die Diagnose wurde durch erfahrene Fachärzte der Angiologie und Rheumatologie in Zusammenarbeit mit der Radiologie gestellt. Dabei wurden die ACR-Kriterien und die Empfehlungen der EULAR zur Referenz herangezogen. Ein Großteil anderer Studien unterscheidet zwischen den verschiedenen Entitäten der Großgefäßvaskulitiden, wohingegen in dieser TA und RZA in direktem Vergleich stehen.

Es wird diskutiert, ob TA und RZA ein Spektrum derselben Krankheit darstellen (98). Epidemiologische Gemeinsamkeiten beider Krankheiten bestehen unter anderem darin, dass gehäuft weibliche Individuen in Vergleich zu Männern betroffen sind, zum Beispiel liegt das Geschlechterverhältnis jeweils bei 1:9 (männlich: weiblich) bei der TA beziehungsweise bei 1:3 bei der RZA (99). Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose unterscheidet sich hingegen gravierend mit einem frühem Krankheitsbeginn (15-30 Jahre) der TA und einer maximalen Inzidenz der RZA in der siebten Lebensdekade (100). Die Pathogenese der TA und RZA ist Gegenstand derzeitiger Forschung und obwohl bereits einige Hypothesen verfasst wurden, bleibt die genaue Ätiologie der beiden Erkrankungen ungeklärt. In beiden Fällen konnte in experimentellen Studien als Schnittstelle eine Trägerrolle von Th1 und Th17 Zellen festgestellt werden, wobei diese an verschiedenen Prozessen der Entzündungsreaktion teilnehmen (101, 102). Histopathologisch zeigen beide Entitäten eine granulomatöse Entzündung und sind damit durch eine alleinige mikroskopische Aufarbeitung nicht differenzierbar (103). Auch das klinische Erscheinungsbild der unterschiedlichen Großgefäßvaskulitiden zeigt sowohl Ähnlichkeiten als auch Unterschiede auf. Der diagnostisch signifikanteste Unterschied liegt in der Lokalisation der klinischen Manifestation, nämlich häufig in der Temporalarterie bei der RZA beziehungsweise den die Extremitäten versorgenden Arterien bei der TA. Die extrakranielle RZA stellt eine Unterform dar, bei der es zu einer isolierten Manifestation an den Gefäßen der Extremitäten kommt und von welcher vor allem Patienten fortgeschrittenen Alters betroffen sind. Sowohl für die TA als auch die RZA gilt, dass alle Aspekte des „typischen“ klinischen Krankheitsbildes nur selten vorkommen und wesentlich häufiger eine Kombination wegweisender Auffälligkeiten besteht, von denen viele sowohl der TA als auch der RZA zugeordnet werden können. Es liegt also an der Zusammenschau aller klinischen, laborchemischen, histopathologischen und bildgebenden Befunde, die Diagnose zu stellen und dabei zu beachten, dass die Grenzen zwischen TA und RZA fließend sein können. Tanaz et al stellen in einer Metaanalyse dar, dass eine Differenzierung von TA und RZA mittels bildgebender Verfahren nur bedingt möglich ist, da in den häufigsten Fällen die gleichen Kriterien erfüllt werden (98). Die in dieser Studie gewählte heterogene Patientengruppe bedient somit sowohl die These,

dass TA und RZA grundlegend unterschiedliche Erkrankungen sind als auch die Annahme, dass es sich um unterschiedliche Ausprägungen derselben Genese handelt.

4.1.2 Einschätzung der Krankheitsaktivität

Die klinische Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgte anhand der subjektiv angegebenen neu aufgetretenen Symptome der letzten vier Wochen vor der klinischen Untersuchung. Die Auswahl der zu bewertenden Symptome orientierte sich an den in der Literatur angegebenen häufigsten Beschwerden von Patienten mit Großgefäßvaskulitiden, sowie der Kriterien der klinischen Scores zur Aktivitätsbeurteilung (ITAS.A und NIH). Wie bereits erläutert, überschneidet sich das klinische Bild von TA und RZA, sodass die einheitliche Beurteilung der Krankheitsaktivität beider Entitäten gerechtfertigt ist. Zu hinterfragen ist, ob eine unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Symptome bei der TA bzw. der RZA in zukünftigen Untersuchungen mit ähnlichem Setting sinnvoll wäre. Zum Beispiel ist die Claudicatio der Kaumuskulatur bzw. sind Zeichen einer PMR pathognomonisch für die RZA, wobei diese bei der TA eher keine Rolle spielen.

Des Weiteren wurden ITAS.A und NIH zur Krankheitsbeurteilung herangezogen, was von der EULAR ausdrücklich empfohlen wird. Der ITAS.A wurde zwar explizit für die Beurteilung der TA entwickelt, die Verwendung für die RZA ist jedoch dadurch begründet, dass die zu bewertenden Faktoren beide Krankheitsbilder repräsentieren und derzeit kein geeigneterer Score zur Verfügung steht. Zudem zeigte sich die Verwendung des ITAS bei RZA bereits erfolgreich und wird durch die Ergebnisse von Schramm et al. gerechtfertigt (104). Andere Scores, z.B. der *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) haben sich bereits als ungeeignet für die Beurteilung der RZA erwiesen. Im Fall des BVAS werden unter anderem kutane Erscheinungen und Schleimhautblutungen abgefragt, sodass der Fokus eher auf der Beurteilung von Vaskulitiden der kleinen Gefäße liegt (105).

Im ITAS.A mit inbegriffen sind BSG und CRP. Zu beachten ist die unterschiedliche Rolle der beiden Parameter bei Erstdiagnose und Verlaufsbeurteilung. Die chronologische Entwicklung der BSG zeigt sich in der Beurteilung der Krankheitsaktivität spezifischer als das CRP. Dieses steigt zwar schneller an, ist aber hoch unspezifisch, da es bei jeglicher Art von Entzündung positiv ausfällt (106). Bei zukünftigen Untersuchungen sollten gegebenenfalls weitere Parameter außerhalb des ITAS.A beurteilt werden, zum Beispiel der IL 6-Spiegel.

Der vierte Aspekt der Aktivitätsbeurteilung lag in der sonographischen Untersuchung. Die Qualität der Ergebnisse wurde hier durch die extensive Erfahrung des Untersuchers

und das verwendete Gerät gesichert, welches durch modernste Technik und hohe Auflösung eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung von Großgefäßvaskulitismanifestationen an den peripheren Arterien ermöglicht (80). Die verwendeten Kriterien wurden bereits erprobt und bewiesen sich als geeignete Parameter für die sonographische Krankheitsbeurteilung (30). Die Sonographie ermöglicht nur eine eingeschränkte Beurteilung von zentralen Gefäßen, was häufig als Limitation dieser Untersuchungsmethode angegeben wird. Bei der Verlaufsbeurteilung ist allerdings zu beachten, dass die Morphologie der peripheren Gefäße eine grobe Einschätzung der Krankheitsaktivität zu ermöglichen scheint und somit als erster bildgebender Anhaltspunkt eine wichtige Säule der Diagnostik darstellt (107).

Das finale Assessment entstand aus der Zusammenschau aller klinischen, laborchemischen und bildgebenden Befunden. Hierbei wurde eine Kategorisierung in „aktiv“ oder „inaktiv“ vorgenommen. Eine Graduierung wäre hierbei nicht sinnvoll, da sich daraus keine therapeutische Konsequenz ergibt. Die Aspekte der Krankheitsbeurteilung wurden so gewählt, dass sie der klinischen Realität der Patientenversorgung gleichen und auch außerhalb des Studienprotokolls problemlos umgesetzt werden können. Eine dadurch entstehende Limitation ist, dass NIH Score und ITAS.A in die endgültige Beurteilung einfließen, wodurch ein Bias besteht. Da die Anwendung der Scores allerdings den klinischen Alltag sowie die Empfehlungen der EULAR widerspiegelt ist diese gerechtfertigt.

Bei zukünftigen Studien sollte eventuell ein Algorithmus für das finale Assessment erstellt werden, der eine individuelle Bewertung der einzelnen Aspekte ermöglicht und Komorbiditäten, zum Beispiel eine Dyslipidämie und einen Nikotinabusus, miteinbezieht. Diese erhöhen nicht nur das Risiko für eine Aggravation der Vaskulitis, sondern auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Arteriosklerose, welche eventuell einen Einfluss auf die Spezifität der Bildgebung hat (108).

4.1.3 MRT-Sequenz und Bildanalyse

Die Beurteilung der bildgebenden Befunde ist maßgeblich vom beurteilenden Arzt selbst abhängig, sowie der Bildqualität. Diese wiederum wird bei einer MRT-Untersuchung von der Konstitution des Patienten und unterschiedlichsten Artefakten beeinflusst. Auch anatomische Gegebenheit der Gefäßwände, zum Beispiel Aneurysmen, Gefäßabgänge und atherosklerotische Plaques können die visuelle Beurteilung erschweren, insbesondere bei den physiologisch bereits fein strukturierten Gefäßwänden (109). Die hier verwendete Black-Blood-Sequenz hat zudem die Eigenschaft, intravasale Verwirbelungen hyperintens darzustellen, sodass gefäßwandnahe Artefakte nicht nur durch anatomische Anomalien entstehen, sondern auch, weil diese anatomischen Anomalien wiederum den

laminären Blutfluss stören (110). Auch bei einem unbehinderten Blutfluss, also einer laminaren Strömung, kann die physiologische Gegebenheit des Geschwindigkeitsmaximums im Axialstrom die Bildqualität erniedrigen. Diesem Phänomen zu Grunde liegend ist der erhöhte Reibungswiderstand zwischen Blutvolumen und Gefäßwand, wodurch die Flussgeschwindigkeit direkt an der Gefäßwand wesentlich geringer ist als im Axialstrom. Die Signalunterdrückung bei der Black-Blood-Sequenz ist maßgeblich von der Geschwindigkeit des Blutflusses abhängig, sodass eine eingeschränkte Flussunterdrückung bei langsamem Blutfluss an der Gefäßwand besteht (111). Das Ausmaß dieser Umstände auf die Sensitivität der Untersuchung ist bisher nicht definiert, scheint aber vernachlässigbar zu sein (112).

Bei der Durchführung des MRTs wurde eine Atemtriggerung verwendet, um alle Aufnahmen in derselben Atemlage zu erhalten, wodurch Bewegungsartefakte reduziert werden. Hierzu wurde ein elektropneumatischer Atemgurt verwendet in Kombination mit einer Pencil-Beam Methode, also der maximalen Bündelung von elektromagnetischen Wellen. Eine Alternative zur Atemtriggerung bietet die sogenannte „Breath-Hold Acquisition“, wobei die Untersuchung von der Compliance des Patienten abhängig ist und eine erhöhte Bildqualität nicht sicher nachgewiesen werden kann (113). Zudem ist diese Methode insbesondere für ältere und komorbide Patienten deutlicher anspruchsvoller, sodass in dieser Studie der Atemtriggerung Vorzug gegeben wurde. Eine evidenzbasierte Verbesserung der Bildqualität ist durch das Gating mittels EKG anstatt peripherem Puls, wie es in dieser Studie angewendet wurde, möglich. Problematisch kann sich diese Methode bei Patienten mit Niedervoltage oder ungeschultem Personal zeigen (114).

Maurus et al zeigten bei 96,4 % der Untersuchungen mittels 3D-Black-Blood-3T-MRT eine Bildqualität, die zu diagnostischen Zwecken ausreichend ist (115). Daraus ergibt sich für diese und weitere Studien eine gerechtfertigte Verwendung der mVISTA-Sequenz.

Vorraussetzung der qualitativen und quantitativen Auswertung ist die Annahme, dass sich eine entzündete Gefäßwand bildmorphologisch unter anderem durch eine erhöhte Kontrastmittelaufnahme zeigt. Dieses Phänomen wurde bereits in zahlreichen Studien berichtet und ist auch für die Diagnostik der Großgefäßvaskulitis mittels BB-MRT erwiesen (22, 47, 116). Ein Fallbericht von Einspieler et al zeigt außerdem die Vergleichbarkeit der qualitativen Ergebnisse von PET/CT und BB-MRT, sodass ein Vergleich von Studien mit den beiden unterschiedlichen bildgebenden Verfahren gerechtfertigt ist (117).

Hautzel et al untersuchten den Zusammenhang zwischen quantitativer und qualitativer Auswertung der Bildgebung mittels PET/CT bei RZA (118). Es wurden, wie auch in dieser Studie, jeweils mehrere ROIs der Leber bestimmt und damit die durchschnittliche

Kontrastmittelaufnahme des Organs ermittelt. Anschließend wurde das Verhältnis zur Kontrastmittelaufnahme befallener Gefäße berechnet. Es wurden zwei Gruppen untersucht: 23 Patienten mit fundiertem Verdacht an einer RZA erkrankt zu sein und 36 gesunde Kontrollen. Die Ergebnisse zeigen ein optimales Cut-Off Verhältnis von 1,0, um Patienten mit RZA von nicht erkrankten Individuen unterscheiden zu können. Sensitivität und Spezifität wurden jeweils mit 88,9 % beziehungsweise 95,1 % angegeben.

Stellingwerff et al. vergleichen die Verhältnisse der Kontrastmittelaufnahme des befallenen Gefäßes zu verschiedenen Geweben, zum Beispiel der Leber und der V. cava superior et inferior. Dabei zeigt sich die höchste Sensitivität (83 %) und Spezifität (91 %) bei dem Vergleich zur Leber und ein optimaler „Cut-Off“ bei 1,03. Die Sensitivität konnte dabei auf 90 % erhöht werden, wenn Patienten unter Glukokortikoid-Therapie herausgenommen wurden (119).

Eine Metaanalyse zeigt, dass bisher fünf Studien eine visuelle Graduierung mit dem Verhältnis der Kontrastmittelaufnahme von Leber zu Gefäß im PET/CT verglichen haben (120). Dabei wurde jeweils folgende Einteilung nach Meller et al. verwendet: 0: keine Kontrastmittelaufnahme, 1: Kontrastmittelaufnahme des Gefäßes geringer als die der Leber, 2: Kontrastmittelaufnahme des Gefäßes vergleichbar zur Leber, 3: Kontrastmittelaufnahme des Gefäßes deutlicher als die der Leber (121). Diese Aufteilung ermöglicht zwar eine quantitative Auswertung, lässt allerdings keine Graduierung der Krankheitsaktivität zu.

Ein Alleinstellungsmerkmal dieser Studie ist demnach, dass die Kontrastmittelaufnahme der MRT-Untersuchung qualitativ und quantitativ ausgewertet wird, wobei ebenfalls die Korrelation des Verhältnisses der Kontrastmittelaufnahme des Gewebes der Leber und des Muskels zu entzündlich veränderten Gefäßsegmenten untersucht wird. Bisher wurde in keinem Studienprotokoll zur Bildgebung der TA und RZA ein Muskel zum Vergleich der Kontrastmittelaufnahme herangezogen.

Die Sensitivität ist sowohl von der qualitativen als auch von der quantitativen Auswertung abhängig. Die qualitative Auswertung ist wiederum von den anatomischen Verhältnissen und dem Untersucher abhängig, beziehungsweise der Lage der ROIs. Die Aorta ascendens ist ein kurzer Abschnitt, der in direkter Proximität zum rechten Ventrikel, der Vena cava superior und dem Truncus pulmonalis liegt, sowie medial von Endokard abgegrenzt wird. Außerdem ist die Aorta ascendens der zweit häufigste Abschnitt der gesamten Aorta in dem Arteriosklerose auftritt, sodass die Störanfälligkeit von Messungen in diesem Bereich erhöht ist (122).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 MRT-morphologischer Befall der unterschiedlichen Gefäßsegmente

Im direkten Vergleich zeigten die Untersuchungen der Patienten mit TA einen durchschnittlich höheren Anteil an befallenen Gefäßsegmenten als bei der RZA. Bei der TA ist bei 89 % und bei der RZA bei 76 % der Fälle ein Befall von mindestens fünf Gefäßsegmenten zu beobachten. Dieses Verhältnis zeigt sich ebenso bei der differenzierten Auswertung von Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus. Bei der TA zeigen 13 % der Untersuchungen bei aktiver Krankheit einen Befall von nur einem Gefäßabschnitt und der Rest einen Befall von mindestens fünf Segmenten. Bei der RZA zeigt sich hingegen ein Anteil von 20 % mit vier oder weniger befallenen Gefäßen. Signifikant ist dieser Unterschied vor allem beim Vergleich der Untersuchungen bei inaktivem Krankheitszustand. Bei der TA zeigen nur 10 % einen Befall von maximal 4 Abschnitten, wohingegen sich bei der RZA 27 % ergeben.

Gribbons et al. zeigen bei über 80 % der Patienten mit RZA eine Beteiligung von sieben oder mehr Segmenten (aus Aa. carotides, Aa. subclaviae, Aa. axillares, Aortenbogen, Aorta descendens thoracis, Aorta abdominalis, Aa. iliaca) aufweisen (123). Da in dieser Studie die Karotiden und Iliakalgefäße nicht beurteilt wurden ist eine direkte Deckung der Ergebnisse nicht möglich, eine Korrelation lässt sich allerdings fundiert erahnen.

Die quantitative Auswertung der MRT-Befunde zeigt bei allen Gefäßabschnitten einen höheren Median bei Patienten mit RZA als mit TA, obwohl der Anteil an Patienten mit inaktivem Krankheitsstatus in der RZA-Gruppe höher ist. Gleiches gilt für die Ergebnisse der klinischen Scores und die laborchemischen Entzündungsparameter, welche jeweils höhere Werte bei Patienten mit RZA als TA zeigen. Dieselben Beobachtungen wurden in einer Metanalyse zur Diagnostik von Großgefäßvaskulitiden mittels PET/CT beschrieben, welche die verminderte Sensitivität und Spezifität des PET/CTs bei der TA im Vergleich zur RZA darauf zurückführt (89). Die pathophysiologische Genese der höheren Entzündungsaktivität bei der RZA im Vergleich zu TA ist bisher nicht bekannt aber ein möglicher Faktor könnte eine begleitende Arteriosklerose sein, die bei RZA-Patienten auf Grund des höheren Alters bei Manifestation häufiger als Komorbidität auftritt als bei Patienten mit TA und abhängig vom Lebensstil und der genetischen Prädisposition mehr oder weniger ausgeprägt sein kann. Jede Manifestation einer Arteriosklerose geht mit einer Entzündung der arteriosklerotischen Plaques einher, welche bei zusätzlicher Vasculitis schubhaft exazerbieren kann. Außerdem sind entzündliche Begleiterkrankungen

bei älteren Patienten häufiger, zum Beispiel die chronisch obstruktive Lungenerkrankung sowie eine chronische Divertikulitis des Sigma.

Ein weiterer möglicher Aspekt ist das längere Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und endgültiger Diagnose bei der TA im Vergleich zur RZA. Die RZA kann bereits in frühen Krankheitsstadien mit Schläfenkopfschmerz und Amaurosis fugax einhergehen, wohingegen die diffusen Beschwerden bei den sehr jungen Patienten mit TA häufig als Psychosomatose missgedeutet werden. Auch in der hier untersuchten Kohorte ist das Intervall zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose sowie das Intervall zwischen klinischer Untersuchung und MRT in der TA-Gruppe deutlich höher als in der RZA-Gruppe.

4.2.2 Krankheitsaktivität

Die Korrelation der klinischen Scores zeigte sowohl bei Patienten mit TA als auch mit RZA eine signifikante Korrelation mit dem finalen Assessment. Generell geben der ITAS.A und NIH Score eine Mindestpunktzahl von fünf bzw. zwei an, um den Krankheitsstatus mit „aktiv“ zu bewerten. Die ROC-Analyse zeigt jedoch einen optimalen Cut-Off bereits bei 0,5 für den ITAS.A und 1,05 für den NIH Score, sowohl für die Beurteilung der TA als auch der RZA. Die Sensitivität und Spezifität beider Scores ergab höhere Werte für die RZA, sodass sich wiederum der ITAS.A als geeignetes Assessment Tool auch für die klinische Aktivität der RZA beweist.

CRP und BSG zeigten einen signifikanten Unterschied bei Patienten mit aktiver Krankheit im Gegensatz zu Patienten mit inaktivem Krankheitsstatus. Eine signifikante Korrelation ergab sich lediglich bei der RZA-Gruppe, nicht aber bei Patienten mit TA. Quantitativ ergaben sich im Schnitt höhere Werte bei Patienten mit RZA, qualitativ sind beide Parameter aber für TA und RZA vergleichbar. Die Sensitivität von CRP und BSG zeigte keinen bedeutenden Unterschied, die Spezifität war hingegen höher in Bezug auf die BSG.

Zur Untersuchung möglicher Einflussfaktoren wurden zwei weitere Subgruppen gebildet. Zum einen MRT-Untersuchungen, die während der Einnahme von Tocilizumab stattfanden, zum anderen solche, die in einem zeitlichen Abstand von <14 Tagen zur klinischen Untersuchung durchgeführt wurden. Wie zu erwarten ergab sich eine wesentlich schlechtere Sensitivität und Spezifität bei Patienten unter Tocilizumab Therapie aus dem Grund, dass die therapeutische Hemmung von IL-6 eine Synthesehemmung des CRP mit sich bringt und weitere Immunmodulatoren supprimiert. Wenn die Beurteilung der Krankheitsaktivität um den Aspekt der laborchemischen Entzündungsparameter gekürzt wird, fällt mehr Gewichtung auf die Diagnostik mittels klinischer Beurteilung und

radiologischer Bildgebung (124). Bei Patienten, deren MRT maximal 14 Tage nach der klinischen Untersuchung stattfand, zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität bei Patienten mit TA. Bei der RZA-Gruppe hingegen zeigt sich ein Unterschied von fast 15 % bei gleichem Cut-Off. Dies wird durch die sofortige Administration von Glukokortikoiden begründet, welche bereits bei begründetem Verdacht einer RZA gegeben werden, um einen Zentralarterienverschluss zu verhindern.

4.2.3 Quantitative Auswertung der MRT-Befunde

Zur Beurteilung der quantitativen Auswertung wurde das finale Assessment herangezogen und in Bezug zum Maximum bzw. zur Summe der Kontrastmittelaufnahme aller Gefäßsegmente im Verhältnis zu Leber und Muskel gesetzt. Im Durchschnitt zeigten sich eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Untersuchungen mit der Leber als Referenzgewebe. Eine mögliche Ursache ist, dass die Leber als größeres Organ eine größere Auswahl an Schnitten und Flächen für die Lage von ROIs bietet und somit die Auswahl möglichst homogener Gewebeabschnitte besser gelingt. Die Güte des Verfahrens zeigte sich in beiden Parametern besser für die RZA als für die TA.

Selbige Auswertungen wurden wiederum für die Subgruppen mit Tocilizumab und einem maximalen Zeitintervall von 14 Tagen zwischen MRT und klinischem Assessment durchgeführt. Die quantitativen Befunde der Gruppe mit Tocilizumab zeigten generell eine höhere Sensitivität und Spezifität für die maximale Kontrastmittelaufnahme bei niedrigeren Cut-Offs. Die Bedeutsamkeit dieser Beobachtung ist allerdings unklar, da die Auswertung der Patienten mit RZA und TA auf Grund der schlechten Verteilung von Patienten mit aktivem und inaktivem Krankheitsstatus nicht möglich war. Die andere Subgruppe zeigte keine bedeutenden Unterschiede der SE und SP im Vergleich zur gesamten Kohorte, die Untersuchungen in einem durchschnittlichen Zeitfenster von 25 Tagen einschließt.

Die durchschnittliche Spezifität aller Untersuchungen liegt bei $\leq 75\%$. Dies ist ein wichtiger Aspekt, insbesondere für die klinische Anwendung des BB-MRT, mit dem Fazit, dass nicht alle bildgebenden Auffälligkeiten eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv darstellen. Erhöht werden kann die Spezifität vermutlich durch eine Verlaufsbeurteilung, sodass ein BB-MRT bei Erstdiagnose zusätzlich zu den individuell festgelegten Verlaufuntersuchungen sinnvoll erscheint. Eine zunehmende Fibrosierung im Rahmen einer chronischen Entzündung beziehungsweise postentzündlich kann im MRT zu einer Wandverdickung und vermehrten Kontrastmittelaufnahme führen. Gleiches gilt allerdings für Rezidivpatienten, die bereits dauerhaft therapiert werden. Zwischen der

Kontrastmittelaufnahme im Rahmen von sich langsam entwickelnden Rezidiven und einer Kontrastmittelaufnahme im Rahmen einer zunehmenden Fibrosierung der Gefäßwand kann anhand der Bildgebung nicht differenziert werden.

4.2.4 Qualitative Auswertung der MRT-Befunde

Die qualitative Auswertung zeigt ebenso wie die quantitative bessere Werte von SE, SP, PPW und NNW für den Vergleich mit Leberparenchym als mit dem Muskelgewebe. Der Vergleich von Untersuchungen bei aktivem und inaktivem Krankheitsstatus zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Qualität der Untersuchung, was darauf schließen lässt, dass sich die hier verwendete Sequenz zur Einschätzung der Krankheitsaktivität eignet. Die Ergebnisse der RZA-Gruppe fallen im Schnitt erneut besser aus als bei der TA-Gruppe, das Verhältnis zwischen SE, SP, PPW und NPW ist aber in etwa gleich. PPW und SE zeigen höhere Werte beim BB-MRT als die durchschnittlich angegebenen Werte für das PET/CT in der Literatur (89). Für Betroffene bietet das BB-MRT damit eine mindestens gleichwertige Option der Diagnostik, welche keine Strahlenbelastung mit sich bringt und die Möglichkeit birgt alle Gefäße des Körpers (bis zu einem gewissen Kaliber, das für RZA und TA jedoch nicht von Bedeutung ist) darzustellen.

Ähnlich zur Beurteilung der quantitativen Daten zeigen die qualitativen Befunde ebenfalls eine unzureichende Spezifität mit niedrigem NPW. In zukünftigen Studien sollte die Spezifität daher unter anderen Voraussetzungen beobachtet werden. Es sollte zum einen eine Unterteilung der Gefäßläsionen stattfinden in neu aufgetretene oder morphologisch veränderte Läsionen im Vergleich zur letzten Untersuchung und solchen, die bereits bekannt sind oder nicht mehr vorhanden bzw. bildmorphologisch nicht mehr nachweisbar sind. Zudem sollte der Vergleich mit einer Kontrollgruppe stattfinden, deren Patienten nicht an einer Vaskulitis erkrankt sind.

4.2.5 Semi-quantitative Auswertung der MRT-Befunde

Die Auftragung der quantitativen gegen die semi-quantitativen Ergebnisse zeigt, dass der Mittelwert der Kontrastmittelaufnahme im Verhältnis zum Gewebe mit dem visuellen Grading steigt. Die Datenverteilung zeigt, dass der quantitative Messwert keine direkte Aussage über den visuellen Befund und damit über den Grad der Krankheitsaktivität treffen kann. Die Beobachtung der Abhängigkeit des Mittelwertes lässt allerdings darauf schließen, dass ein gewisser Zusammenhang besteht, der in einem angepassten Setting weiter erforscht werden sollte. Zum Beispiel könnte eine Graduierung der Krankheitsaktivität erfolgen, anhand der laborchemischen und sonographischen Werte, sowie der

klinischen Scores. Anschließend könnten die Befunde in Zusammenschau mit den quantitativen Messergebnissen mit den semi-quantitativen Befunden korreliert werden, um den statistischen Zusammenhang weiter zu klären.

Der Vergleich von Untersuchungen, bei denen die Kontrasmittelaufnahme des Leberparenchyms als Referenz benutzt wurde zu denen mit Muskelgewebe zeigt im Durchschnitt niedrigere Werte für die quantitativen Daten, aber denselben Zusammenhang mit den semi-quantitativen Befunden. Die im Durchschnitt niedrigeren Werte liegen ausschließlich an der Kontrastmittelaufnahme des Muskels, da für das Verhältnis zur Gefäßwand für beide Referenzgewebe dieselben ROIs des jeweiligen Gefäßabschnitts verwendet wurden. Daraus lässt sich ableiten, dass das Gewebe der Mm. subscapulares durchschnittlich eine höhere Kontrastmittelaufnahme zeigt als das Leberparenchym oder, dass dem so scheint, da das Leberparenchym durch seine vermehrte Vaskularisation im BB-MRT auf Grund der Flussunterdrückung hypointens erscheint. Zudem erscheint das Leberparenchym auf Grund von Fetteinlagerungen generell dunkler, da dieses durch die SPIR-Technik der mVISTA-Sequenz unterdrückt wird.

Der Vergleich bei Patienten mit aktiver und inaktiver Krankheit zeigt den Zusammenhang der quantitativen und semiquantitativen Auswertung eindrucklich. Bei aktiver Krankheit steigt der Mittelwert der Kontrastmittelaufnahme mit der visuellen Einschätzung an, wohingegen dieser Zusammenhang bei inaktiver Krankheit kaum zu verzeichnen ist. Außerdem zeigt das obere Drittel der Werte bei Patienten mit aktiver Erkrankung wesentlich höhere Werte im Vergleich zu denen mit inaktivem Krankheitsstatus. Auffällig ist sowohl bei diesem Vergleich als auch beim Vergleich der Referenzgewebe, dass sich der Mittelwert der semi-quantitativen Kategorien zwei und drei nur dezent voneinander unterscheidet, wohingegen ein großer Sprung zwischen den Kategorien eins und zwei zu beobachten ist. Bei zukünftigen Projekten sollte daher ein Aspekt die Untersuchung einer sinnvollen Einteilung der Krankheitsaktivität sein.

Der Vergleich von TA und RZA zeigt in Kohärenz mit den vorherigen Ergebnissen einen engeren Zusammenhang zwischen quantitativen und semi-quantitativen Daten bei der RZA als bei der TA. Ein beeinflussender Faktor hier ist, dass in dieser Studie wesentlich mehr Patienten mit TA eine Antikörpertherapie erhalten haben als solche mit RZA. Um dies weiter zu untersuchen, sollten BB-MRT Daten der Erstdiagnose verglichen werden oder Daten von Patienten beider Entitäten mit derselben Therapie, zum Beispiel nur einer Glukokortikoid-Einnahme in Erhaltungsdosis.

4.3 Limitationen

Die Limitationen dieser Studie sind zu großen Teilen durch die allgemeinen Einschränkungen in der Diagnostik von Großgefäßvaskulitiden bedingt. Bei der Differenzierung zwischen TA und RZA werden vor allem klinische Aspekte herangezogen, wie das Patientenalter bei Erstdiagnose; Ausprägung der Symptomatik und Befallsmuster der Gefäße. Eine definitive Differenzierung ist somit nicht in allen Fällen möglich, da beide Erkrankungen ebenfalls Gemeinsamkeiten aufweisen und somit die Grenze zwischen den Großgefäßvaskulitiden nicht eindeutig ist.

Bei der Beurteilung der 3D-BB-MRT-Befunde ist zu beachten, dass Veränderungen der Gefäßwand anderer Genese, insbesondere arteriosklerotische Plaques, nicht in allen Fällen eindeutig von vaskulitischen Läsionen unterschieden werden können, da es sich in beiden Fällen um eine entzündliche Veränderung handelt (125). Um die Ätiologie einer Läsion einzuschätzen und insbesondere auch ihren Verlauf in Hinsicht auf die Krankheitsaktivität zu beurteilen, kann ein Vergleich der MRT-Befunde zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf herangezogen werden. Eine Quanti- und Qualifizierung dieser Vorgehensweise könnte im Setting einer longitudinalen Studie stattfinden.

Als Vergleichsgewebe wurden in dieser Studie sowohl die Leber als auch die Mm. subscapulares herangezogen. Die Leber ist von Venolen, Sinusoiden und feinsten Gallengängen durchsetzt, deren Kontrastmittelaufnahme große Variabilität zeigt. Gleiches gilt für den Muskel, der abhängig vom Alter und der Konstitution mehr oder weniger Volumen besitzt und von Fett durchsetzt ist. Obwohl bei der Lage der ROIs darauf geachtet wurde möglichst homogene Areale des Gewebeparenchyms abzubilden, werden die Ergebnisse durch hepatische und muskuläre Komorbiditäten, individuelle anatomische Gegebenheit sowie der Auswahl der ROIs beeinflusst. Möglicherweise könnte eine akkuratere Darstellung des Leberparenchyms erfolgen, indem die Leber virtuell segmentiert wird und dabei möglichst alle Gefäßstrukturen subtrahiert werden. Aufgrund des Kosten- und Zeitaufwands ist diese Methode allerdings klinisch nicht realisierbar. Bei weiteren Untersuchungen könnte aber die Anzahl der ROIs erhöht und ihr Durchmesser verringert werden, um so die diagnostische Fehlerbreite zu reduzieren.

Sowohl die quantitativen Messungen als auch die qualitative Einschätzung der MRT-Befunde erfolgte jeweils durch einen einzelnen Reader. In folgenden Studien sollte die Anzahl der Reader erhöht werden, um so die Inter-Rater-Reliabilität zu prüfen und die Bias beziehungsweise einen statistischen Fehler weiter zu minimieren. Außerdem handelt es sich um eine relativ kleine Kohorte von Patienten, sodass eine Erweiterung der Probandenzahl sowie des Studienprotokolls sinnvoll erscheint.

5. Zusammenfassung

Die Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden, sowohl zu Beginn der Erkrankung als auch im Verlauf, stellt auf Grund der diffusen Symptomatik und uneinheitlichen Ausprägung eine interindividuelle Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Die Kriterien der EULAR und *American School of Rheumatology* zur Krankheitsbeurteilung der TA und RZA bieten zwar Anhaltspunkte für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung, berücksichtigen aber teils nicht den wissenschaftlichen Fortschritt der letzten Jahre und fanden bisher keinen Einzug in die Leitlinien der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V* und der *Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin* welche zur Rechtfertigung von medizinischen Entscheidungen herangezogen werden. Zu beachten ist hierbei, dass es sich bei TA und RZA um seltene Erkrankungen handelt. Dementsprechend findet die Versorgung dieser Patienten im Regelfall durch Experten in spezialisierten Zentren statt, sodass die Ausführlichkeit der generellen Leitlinien vermutlich als ausreichend zu sehen ist. Des Weiteren wird ein ausschließlich extrakranieller Befall im Rahmen der RZA zwar in der Literatur anerkannt, aber nicht als eigenständige Subgruppe der Großgefäßvaskulitiden bezeichnet und ist demnach nicht nach ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) verschlüsselbar. Die Epidemiologie dieser Erkrankung ist demnach weitestgehend unbekannt und sollte Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte sein.

In der apparativen Diagnostik steht weiterhin die TAB im Vordergrund, deren Sensitivität und Spezifität den dafür notwendigen chirurgischen Eingriff mit der Folge von Narben im Gesicht nur bedingt rechtfertigen. Zudem kann die TAB zwar wertvolle Erkenntnisse bei Erstmanifestation erbringen, hat aber für die Verlaufsbeurteilung keinerlei Relevanz. Ebenfalls risikobehaftet und für den Patienten schädlich ist die PET/CT-Untersuchung, welche abgesehen von der Strahlenbelastung unter Umständen kontraindiziert sein kann, zum Beispiel bei schwerer Niereninsuffizienz, schwerem Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen.

Da es sich bei den Großgefäßvaskulitiden um chronische Erkrankungen handelt, muss in der Verlaufsdagnostik gewährleistet werden, dass eine Beurteilung der Krankheitsaktivität unabhängig von für den Patienten potenziell schädlichen Mitteln stattfinden kann. Die wichtigsten Teilaspekte für die korrekte Beurteilung des individuellen Krankheitsstatus sind hierbei das klinische Erscheinungsbild, laborchemische Parameter, die Sonographie und Bildgebung mittels 3D-BB-MRT. Hierfür ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Angiologen, Rheumatologen und Radiologen erforderlich sowie ein

multimodaler Therapieansatz, um das bestmögliche Outcome für den Patienten zu garantieren.

Die 3D T1w-mVISTA Sequenz ermöglicht durch Unterdrückung des Fett- und Blutfluss-signals eine dreidimensionale Darstellung der Gefäßwände des gesamten Körpers. Da diese Untersuchung keinerlei Strahlenexposition mit sich bringt, ist sie besonders für die Verlaufsbeurteilung ein wertvolles diagnostisches Mittel, zeigt sich aber auch bei Erstmanifestation zusammen mit weiteren klinischen Aspekten sinnvoll.

Das Ziel der hier aufgeführten Studie lag darin, die Sensitivität und Spezifität des 3D-BB-MRT in der Verlaufsbeurteilung von Großgefäßvaskulitiden zu untersuchen und dabei die quantitativen, semi-quantitativen und qualitativen Auswertungsmöglichkeiten mit bisher etablierten Verfahren zu vergleichen.

Hierfür wurde eine Kohorte von 39 Patienten mit Großgefäßvaskulitiden und Hinweis auf einen extrakraniellen Befall retrospektiv untersucht, bei denen insgesamt 62 Untersuchungen mittels 3D-BB-MRT stattfanden. Zudem wurden zwei Untergruppen definiert mit Patienten deren MRT-Untersuchung in einem zeitlichen Abstand von ≤ 14 Tagen zum restlichen Assessment stattfand beziehungsweise mit Patienten unter Therapie mit Tocilizumab. Bei allen Patienten erfolgte eine Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand der Zusammenschau aus Sonographie, laborchemischen Parametern und Scoring-Systemen der klinischen Präsentation. Diese Ergebnisse wurden anschließend mit der qualitativen, quantitativen und semi-quantitativen Auswertung der MRT-Befunde verglichen. Für die quantitative Auswertung wurde die Kontrastmittelaufnahme der thorakalen und abdominellen Gefäßsegmente der Aorta und ihrer Abgänge mit der von Leber und Muskel in Relation gesetzt. Die semi-quantitative und qualitative Auswertung wurde von einer erfahrenen Fachärztin der Radiologie hinsichtlich der konzentrischen Wandverdickung und Kontrastmittelaufnahme durchgeführt.

Die quantitative Auswertung der MRT-Befunde zeigte, dass die Leber sich besser als Referenzgewebe eignet als der Muskel, sodass sich die folgenden Angaben jeweils darauf beziehen. Die Sensitivität und Spezifität wurden jeweils mit 84,6 % und 68,4 % für die RZA bestimmt beziehungsweise mit 66,7 % und 63,6 % für die TA. Bei der qualitativen Bewertung zeigte sich eine Sensitivität von 82,3% und eine Spezifität von 32,8 % für alle Großgefäßvaskulitiden. Zum Vergleich wurde jeweils das Ergebnis der globalen Assessments herangezogen.

Die Semi-quantitative Auswertung zeigte eine Korrelation der visuellen Einschätzung der Krankheitsaktivität mit der Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand. Bei der Beurteilung der Subgruppen wurde jeweils deutlich, dass die Sensitivität und Spezifität des 3D-BB-

MRT sowohl vom zeitlichen Abstand zwischen Untersuchung und klinischer Manifestation abhängig sind, sowie auch der Einnahme von Tocilizumab.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die radiologische Beurteilung von Großgefäßvaskulitiden mittels 3D-BB-MRT ein wichtiges Tool der Erst- und Verlaufsdagnostik ist, vor allem in Kombination mit der sonographischen Darstellung, laborchemischen Parametern und dem Assessment der klinischen Präsentation. Der Patient erfährt dabei keine Strahlenbelastung wodurch der Krankheitsverlauf falls notwendig auch radiologisch engmaschiger beurteilt werden kann. Die Etablierung der T1w-mVISTA-Sequenz im klinischen Alltag und den jeweiligen Leitlinien ist abhängig von weiteren Forschungsprojekten, welche eine longitudinale Untersuchung einer größeren Patientenkohorte anstreben sollten.

6. Literaturverzeichnis

1. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *The international journal of lower extremity wounds*. 2018;17(4):218-26.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nature reviews Rheumatology*. 2013;9(12):731-40.
3. Sargin G, Senturk T. Scientific people named in the classification of vasculitis. *Revista Brasileira de reumatologia*. 2017;57(6):605–9.
4. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Annals of internal medicine*. 2003;139(6):505-15.
5. 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.
6. Holl-Ulrich K. Vaskulitis. Neue Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012. *Der Pathologe*. 2013;34(6):569–79.
7. Koster MJ. Classification of large vessel vasculitis: Can we separate giant cell arteritis from Takayasu arteritis? *Presse medicale*. 2017;46(7-8 Pt 2):205–13.
8. 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.
9. Matteson EL. Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schonlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behcet, and Kawasaki. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 2000;13(4):237-45.
10. Berti A, Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018;32(2):271–94.
11. Boesen P, Sørensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis and rheumatism*. 1987;30(3):294–9.
12. Crowson CS, Matteson EL. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(2):253-6.
13. Mahr A, Aouba A, Richebe P, Gonzalez-Chiappe S. Epidemiology and natural history of giant cell arteritis. *La Revue de médecine interne*. 2017;38(10):663–9.
14. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or

- large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: A population-based study over 50 years. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(12):3532–7.
15. Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, et al. Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation*. 2002;105(2):200–6.
 16. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9634):234–45.
 17. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine*. 2005;84(5):269-76.
 18. Caylor TL, Perkins A. Recognition and management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *American Family Physician*. 2013;88(10):676–84.
 19. Vodopivec I, Rizzo JF. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57:63-72.
 20. Hayreh SS, Zimmerman MB. Amaurosis fugax in ocular vascular occlusive disorders: prevalence and pathogenesis. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2014;34(1):115-22.
 21. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2003;217(4):239-59.
 22. Sommer NN, Treitl KM, Coppenrath E, Kooijman H, Dechant C, Czihal M, et al. Three-Dimensional High-Resolution Black-Blood Magnetic Resonance Imaging for Detection of Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients With Giant Cell Arteritis. *Investigative radiology*. 2018;53(11):698–704.
 23. Caselli RJ, Daube JR, Hunder GG, Whisnant JP. Peripheral neuropathic syndromes in giant cell (temporal) arteritis. *Neurology*. 1988;38(5):685-9.
 24. Truffaut L, Lefebvre P. Tongue Necrosis in Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2517.
 25. Berthod PE, Aho-Glélé S, Ornetti P, Chevallier O, Devilliers H, Ricolfi F, et al. CT analysis of the aorta in giant-cell arteritis: A case-control study. *European radiology*. 2018;28(28):3676-84.
 26. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(6):985–9.
 27. Barrier J, Bignon JD, Souillou JP, Grolleau J. Increased prevalence of HLA-DR4 in giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*. 1981;305(2):104–5.

28. Mackie SL, Taylor JC, Haroon-Rashid L, Martin S, Dasgupta B, Gough A, et al. Association of HLA-DRB1 amino acid residues with giant cell arteritis: Genetic association study, meta-analysis and geo-epidemiological investigation. *Arthritis Research and Therapy*. 2015;17:195.
29. 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.
30. Czihal M, Schrottle A, Baustel K, Lottspeich C, Dechant C, Treitl KM, et al. B-mode sonography wall thickness assessment of the temporal and axillary arteries for the diagnosis of giant cell arteritis: a cohort study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35 Suppl 103(1):128-33.
31. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(2):347–56.
32. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(8):1594–7.
33. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, Andre M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *La Revue de medicine interne*. 2016;37(3):154–65.
34. Martinez-Lado L, Calvino-Diaz C, Pineiro A, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, et al. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: A population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine*. 2011;90(3):186–93.
35. Ninan JV, Lester S, Hill CL. Giant cell arteritis: Beyond temporal artery biopsy and steroids. *Internal Medicine Journal*. 2017;47(11):1228–40.
36. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(7):406–15.
37. 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.
38. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2017;46(7-8):197-203.

39. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clinical Rheumatology*. 2013;32(5):541–6.
40. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, et al. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(11):1905–12.
41. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(7):558-65.
42. Abularrage CJ, Slidell MB, Sidawy AN, Kreishman P, Amdur RL, Arora S. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg*. 2008;47(1):131-6.
43. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2015;44(6):259-65.
44. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: Current diagnosis and treatment. *Internal Journal of Cardiology*. 2013;168(1):3–10.
45. Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Modern rheumatology*. 2019;29(2):287–93.
46. Numano F. Differences in clinical presentation and outcome in different countries for Takayasu's arteritis. *Current opinion in rheumatology*. 1997;9(1):12–5.
47. 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.
48. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(5):545–8.
49. Group JJW. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). *Japanese Circulation Society. Circulation journal*. 2011;75(2):474–503.
50. Maksimowicz-McKinnon K. New insights into the pathogenesis and treatment of Takayasu arteritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(4):445–9.
51. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(3):1000–9.
52. 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.
53. Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(1 Suppl 75):S22-7.

54. Kaneko U, Kishi T, Kikuchi M, Hara R, Shinoki T, Miyamae T, et al. Infliximab therapy for three adolescent patients with refractory Takayasu's arteritis. *Japanese Journal of Immunology*. 2010;33(6):317–23.
55. Frikha F, Garbaa S, Bouattour Y, Snoussi M, Loukil H, Ben Salah R, et al. Tocilizumab for refractory Takayasu arteritis with aortic aneurysm. *Journale de medicine vasculaire*. 2019;44(3):237–9.
56. 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.
57. 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.
58. de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:79-83.
59. Mohamed W, Sethi S, Darji A, Mraheil MA, Hain T, Chakraborty T. Antibody targeting the ferritin-like protein controls *Listeria* infection. *Infection and Immunity*. 2010;78(7):3306–14.
60. Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1744-50.
61. Neshar G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:73–5.
62. Walvick MD, Walvick MP. Giant cell arteritis: Laboratory predictors of a positive temporal artery biopsy. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1201–4.
63. Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, Moosig F, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Gay MA, et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Annals of rheumatic diseases*. 2012;71(6):943–7.
64. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(5):545-8.
65. Cristaudo AT, Mizumoto R, Hendahewa R. The impact of temporal artery biopsy on surgical practice. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;11:47–51.
66. Breuer GS, Neshar R, Neshar G. Negative temporal artery biopsies: Eventual diagnoses and features of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to patients without arteritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(6):1103–6.

-
67. Breuer GS, Neshet R, Neshet G. Effect of biopsy length on the rate of positive temporal artery biopsies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(1 Suppl 52):S10-3.
 68. Narvaez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, Garcia-Gomez C, Gomez-Vaquero C, Juanola X, et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;37(1):13–9.
 69. 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.
 70. Sinha D, Mondal S, Nag A, Ghosh A. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010). *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(12):2196-202.
 71. Bardi M, Diamantopoulos AP. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice summary. *La Radiologia medica*. 2019;124(10):965-72.
 72. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35 Suppl 103(1):189-93.
 73. Halbach C, McClelland CM, Chen J, Li S, Lee MS. Use of Noninvasive Imaging in Giant Cell Arteritis. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018;7(4):260-4.
 74. Aschwanden M, Daikeler T, Kesten F, Baldi T, Benz D, Tyndall A, et al. Temporal artery compression sign--a novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2013;34(1):47–50.
 75. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(19):1336–42.
 76. Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(9):1479–83.
 77. Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(suppl_2):22-31.
 78. Ghembaza MEA, Boulenouar F, Lounici A. "Macaroni Sign" in Takayasu Arteritis. *Journal of cardiovascular imaging*. 2018;26(3):186-7.

-
79. Brkic A, Terslev L, Moller Dohn U, Torp-Pedersen S, Schmidt WA, Diamantopoulos AP. Clinical Applicability of Ultrasound in Systemic Large Vessel Vasculitides. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(11):1780-7.
 80. Czihal M, Lottspeich C, Hoffmann U. Ultrasound imaging in the diagnosis of large vessel vasculitis. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2017;46(4):241-53.
 81. Lottspeich C, Dechant C, Kohler 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.
 82. Schmidt WA, Hartung W. [Imaging diagnostics in large vessel vasculitis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2019;78(9):847-58.
 83. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: High accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992;33(11):1972–80.
 84. Boysson H, Dumont A, Liozon E, Lambert M, Boutemy J, Maigné G, et al. Giant-cell arteritis: Concordance study between aortic CT angiography and FDG-PET/CT in detection of large-vessel involvement. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(13):2274–9.
 85. Lensen KDF, Comans EFI, Voskuyl AE, van der Laken CJ, Brouwer E, Zwijnenburg AT, et al. Large-vessel vasculitis: Interobserver agreement and diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT. *BioMed research international*. 2015;2015:914692.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: Diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(suppl_2):32-42.
 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):622.

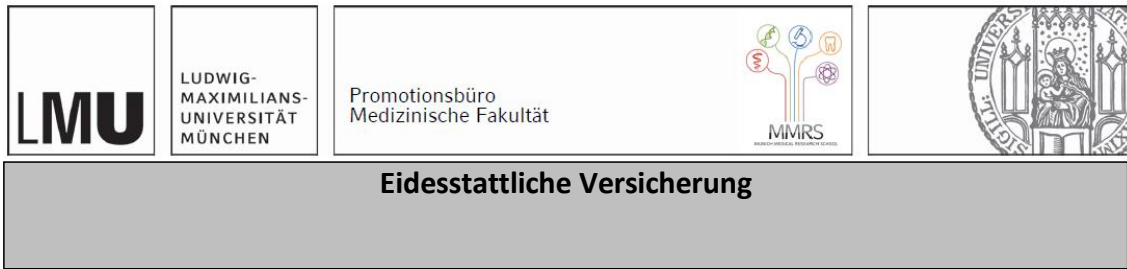
90. Sammel AM, Fraser CL. Update on giant cell arteritis. *curr opin ophthalmol*. 2018;29(6):520–7.
91. Both M, Ahmadi-Simab K, Reuter M, Dourvos O, Fritzer E, Ullrich S, et al. MRI and FDG-PET in the assessment of inflammatory aortic arch syndrome in complicated courses of giant cell arteritis. *Annals of rheumatic diseases*. 2008;67(7):1030–3.
92. Saam T, Habs M, Pollatos O, Cyran C, Pfefferkorn T, Dichgans M, et al. High-resolution black-blood contrast-enhanced T1 weighted images for the diagnosis and follow-up of intracranial arteritis. *Br J Radiol*. 2010;83(993):182-4.
93. Reichenbach S, Adler S, Bonel H, Cullmann JL, Kuchen S, Bütikofer L, et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(6):982–6.
94. Amano Y, Takagi R, Suzuki Y, Sekine T, Kumita S, van Cauteren M. Three-dimensional velocity mapping of thoracic aorta and supra-aortic arteries in Takayasu arteritis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;31(6):1481-5.
95. 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.
96. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *Jama*. 2016;315(22):2442-58.
97. Tomasson G, Bjornsson J, Zhang Y, Gudnason V, Merkel PA. Cardiovascular risk factors and incident giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2019;48(3):213-7.
98. Kermani TA. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: are they a spectrum of the same disease? *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22 Suppl 1:41-8.
99. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloo JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(10):1454-61.
100. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation*. 2015;132(18):1701-9.

101. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(5):1353-60.
102. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010;121(7):906-15.
103. Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2015;24(5):267-78.
104. Schramm N, Ingenhoff J, Dechant C, Treitl KM, Treitl M, Proft F, et al. Diagnostic accuracy of positron emission tomography for assessment of disease activity in large vessel vasculitis. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(8):1371-7.
105. Kermani TA, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, et al. The Birmingham Vasculitis Activity Score as a Measure of Disease Activity in Patients with Giant Cell Arteritis. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(6):1078-84.
106. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(5):784-90.
107. Czihal M, Lottspeich C, Hoffmann U. [Current trends in diagnosis and treatment of giant cell arteritis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2018;143(7):446-50.
108. 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.
109. Markl M, Uhl M, Wieben O, Ness T, Langer M, Hennig J, et al. High resolution 3T MRI for the assessment of cervical and superficial cranial arteries in giant cell arteritis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;24(2):423-7.
110. Li M, Le WJ, Tao XF, Li MH, Li YH, Qu N. Advantage in Bright-blood and Black-blood Magnetic Resonance Imaging with High-resolution for Analysis of Carotid Atherosclerotic Plaques. *Chinese medical journal*. 2015;128(18):2478-84.
111. Edelman RR, Chien D, Kim D. Fast selective black blood MR imaging. *Radiology*. 1991;181(3):655-60.

112. Finn JP, Edelman RR. Black-blood and segmented k-space magnetic resonance angiography. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 1993;1(2):349-57.
113. Kromrey ML, Funayama S, Tamada D, Ichikawa S, Shimizu T, Onishi H, et al. Clinical Evaluation of Respiratory-triggered 3D MRCP with Navigator Echoes Compared to Breath-hold Acquisition Using Compressed Sensing and/or Parallel Imaging. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2019.
114. Bert RJ, Settippalle N, Muddasani D, Tiwana E, Wellman B, Negahdar MJ, et al. ECG Gating Is More Precise Than Peripheral Pulse Gating When Quantifying Spinal CSF Pulsations Using Phase Contrast Cine MRI. *Academic radiology*. 2020;27(4):552-62.
115. Maurus S, Sommer NN, Kooijman H, Coppenrath E, Witt M, Schulze-Koops H, et al. 3D black-blood 3T-MRI for the diagnosis of abdominal large vessel vasculitis. *European radiology*. 2020;30(2):1041-4.
116. Eiden S, Beck C, Venhoff N, Elsheikh S, Ihorst G, Urbach H, et al. High-resolution contrast-enhanced vessel wall imaging in patients with suspected cerebral vasculitis: Prospective comparison of whole-brain 3D T1 SPACE versus 2D T1 black blood MRI at 3 Tesla. *PloS one*. 2019;14(3):e0213514.
117. Einspieler I, Thurmel K, Eiber M, Essler M. First experience of imaging large vessel vasculitis with fully integrated positron emission tomography/MRI. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(6):1117-9.
118. Hautzel H, Sander O, Heinzl 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.
119. Stellingwerff MD, Brouwer E, Lensen 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.
120. 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.
121. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(5):730-6.

122. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Annals of surgery*. 1985;201(2):115-31.
123. 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.
124. Czihal M, Lottspeich C, Schrottle 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.
125. Hur J, Park J, Kim YJ, Lee HJ, Shim HS, Choe KO, et al. Use of contrast enhancement and high-resolution 3D black-blood MRI to identify inflammation in atherosclerosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(11):1127-35.

7. Eidesstattliche Versicherung



Wiederer, Lisa

Name, Vorname

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

Evaluation quantitativer und qualitativer
Auswertungsmethoden der 3D-Black-Blood-3T-MRT
zur Evaluation der Krankheitsaktivität von
Großgefäßvaskulitiden im Vergleich zu standardisierten klinischen Scores

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.

München, 16.03.2022

Lisa Wiederer