

Diplomarbeit

**Die Rolle der 18FDG-  
Positronenemissionstomographie zur Diagnostik  
von Großgefäßvaskulitiden und Thrombangiitis  
obliterans**

eingereicht von

**Robert Milosavljevic**

Geb. Dat.: 11.06.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung Angiologie**

unter der Anleitung von

**Ass. Dr. Gerald Hackl**

**Ao. Univ. Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Marianne Brodmann**

Graz, Mai 2014

Robert Milosavljevic

## ***Eidesstattliche Erklärung***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, Mai 2014*

*Robert Milosavljevic*

## Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Frau Univ. Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Marianne Brodmann für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken. Durch ihren Einsatz und ihr in mich gesetztes Vertrauen wurde es erst möglich, diese Diplomarbeit in die Tat umzusetzen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Ass. Dr. Gerald Hackl, der mich mit Rat und Tat unterstützt hat, und mich für das Verfassen wissenschaftlicher Texte begeisterte.

Weiters gilt mein Dank Herrn Univ. Prof. Dr. Rainer Lipp von der klinischen Abteilung für Nuklearmedizin für die fachspezifischen Informationen hinsichtlich der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen.

Außerdem danke ich meiner Familie und meiner Partnerin für die emotionale Unterstützung während meines Studiums. Durch ihren Glauben in meine Fähigkeiten konnte auch ich mich immer wieder aufs Neue motivieren, die kleinen und die großen Herausforderungen des Studienalltags zu meistern.

## Vorwort

Die [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie, als ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, spielt vor allem in der Tumordiagnostik eine große Rolle. Heutzutage gewinnt die [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie immer mehr an Bedeutung für die Diagnose und den Umgang mit entzündlichen Prozessen wie sie bei Vaskulitiden zu beobachten sind. Die Thrombangiitis obliterans ist eine durch starken Tabakkonsum begünstigte, entzündliche Erkrankung im Bereich der mittleren und kleinen Gefäße. Bislang existieren in der Literatur keine einschlägigen Daten über die Bedeutung der [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie zur Diagnostik der Thrombangiitis obliterans. Bei den Großgefäßvaskulitiden wie der Riesenzellarteriitis und der Takayasu-Arteriitis wird die [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie allerdings als Untersuchung mit hoher Sensitivität für die Diagnostik herangezogen. Die Fragestellung der Studie soll die Bedeutung der [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie in der Diagnostik bei Großgefäßvaskulitiden sowie bei Thrombangiitis obliterans anhand eines Patientenkollektivs an der klinischen Abteilung für Angiologie evaluieren. Es handelt sich um ein eher heterogenes Patientenkollektiv, da in der Gruppe der Patienten mit Thrombangiitis obliterans vorwiegend junge, männliche Patienten mit Befall mittelgroßer und kleiner Gefäße, und in der Gruppe von Patienten mit Riesenzellarteriitis vorwiegend weibliche, ältere Patientinnen (> 50. Lebensjahr) mit Befall der großen Gefäße, vor allem der Aorta und der supraaortalen Äste erwartet werden. Die Fragestellung ist von Bedeutung, da für die Thrombangiitis obliterans weiterhin eingeschränkte Möglichkeiten für die Diagnostik zur Verfügung stehen. Prinzipiell wird davon ausgegangen, dass sich die [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie, im Gegensatz zu den Großgefäßvaskulitiden, nicht zur Diagnostik der Thrombangiitis obliterans eignet. In der geplanten Studie wird anhand von Literaturrecherche auch versucht zu klären, warum dies der Fall ist.

Im Folgenden wird aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung nur die männliche Form verwendet. Es sind jedoch stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint.

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Zu den Großgefäßvaskulitiden zählen die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu-Arteriitis (TA). Die Thrombangiitis obliterans ist eine entzündliche Erkrankung im Bereich der mittleren und kleinen Gefäße, deren Entstehung durch starken Tabakkonsum begünstigt wird. Mit Hilfe der [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie [<sup>18</sup>F]FDG-PET), einem in der Nuklearmedizin eingesetztem Schnittbildverfahren, ist es möglich den Glukosemetabolismus im menschlichen Körper, und damit ein entzündliches Geschehen, abzubilden. Die [<sup>18</sup>F]FDG-PET hat sich zur Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden bewährt und etabliert. Bislang existieren in der Literatur jedoch keine einschlägigen Daten über die Bedeutung der [<sup>18</sup>F]FDG-PET zur Diagnostik der Thrombangiitis obliterans. Daher wird in dieser retrospektiven Studie die Rolle der [<sup>18</sup>F]FDG-PET zur Diagnostik der TAO und der Großgefäßvaskulitiden untersucht und verglichen.

**Methoden:** Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von durchgeführten [<sup>18</sup>F]FDG-PET-Untersuchungen im Zeitraum von 11/2001 bis 11/2003 bei TAO Patienten. Diese Patientengruppe wurde mit einer Vergleichsgruppe von Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis verglichen. Ergänzend wurden retrospektiv demographische sowie assoziierte Laborparameter erhoben. Eine signifikante vaskuläre Mehrspeicherung an [<sup>18</sup>F]FDG, die sich deutlich vom Hintergrund abgrenzen lässt, wurde als Endpunkt definiert. Zur Beurteilung wurde der Tracer Uptake visuell detektiert und in Grad 0-3 eingeteilt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 40 Patienten für die Auswertung der Daten in die Studie eingeschlossen. In der Gruppe der TAO befanden sich 10 Patienten und in der Vergleichsgruppe waren 30 Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis. Beim Vergleich aller durchgeführten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen war im gesamten Beobachtungszeitraum ein signifikanter Unterschied zwischen der TAO Gruppe und der Vergleichsgruppe zu erkennen ( $p=0,026$ ).

**Fazit:** Im vorliegenden Patientenkollektiv war die [<sup>18</sup>F]FDG-PET signifikant schlechter geeignet, den entzündlichen Gefäßprozess bei TAO Patienten im Vergleich zu Patienten mit Großgefäßvaskulitiden abzubilden.

## **Abstract**

**Objective:** The group of large-vessel vasculitides includes the giant cell arteritis (GCA) and Takayasu arteritis (TA). Thromboangiitis obliterans (TAO) is an inflammatory vascular disease affecting dominantly the vessels of the extremities and is etiologically strongly associated with tobacco consumption. The  $^{18}\text{F}$ -flourodeoxyglucose positron emission tomography [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET) is commonly used in the field of nuclear medicine to illustrate glucose metabolism and consequently inflammatory processes in the human body. Over the years this sectional imaging technique has been established for the diagnosis of large-vessel vasculitides. However, little data exist about the role of PET in the diagnostic workup of patients with TAO. Therefore, we retrospectively investigated and compared the value of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitides and TAO.

**Methods:** We retrospectively analyzed and compared all patients with diagnosed TAO and large-vessel vasculitis, who underwent [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET in the diagnostic workup, between 11/2001 and 11/2003 at our institution. In addition, demographic and laboratory findings were evaluated retrospectively. The primary endpoint was defined as a significantly increased vascular FDG uptake. Tracer uptake was visually determined and, in accordance with strength, divided into grade 0 to 3.

**Results:** In total, 40 patients were statistically evaluated. 10 suffered from TAO and the other 30 had been diagnosed with large-vessel vasculitis. The comparison of all conducted PET scans revealed a significant difference between the TAO group and the reference group ( $p=0,026$ ).

**Conclusion:** In contrast to the large-vessel vasculitides, the [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET was not a suitable investigative procedure for the diagnosis of TAO in the present patient cohort.

## Glossar und Abkürzungen

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| $^{11}\text{C}$             | Kohlenstoffisotop $\text{C}^{11}$                        |
| $^{13}\text{N}$             | Stickstoffisotop $\text{N}^{13}$                         |
| $^{15}\text{O}$             | Sauerstoffisotop $\text{O}^{15}$                         |
| $^{18}\text{F}$             | Fluorisotop $\text{F}^{18}$                              |
| $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ | $^{18}\text{Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose}$                  |
| $\alpha$ -Blocker           | Alphablocker, Antagonisten an Adrenozeptoren             |
| $\beta$ -Blocker            | Beta-Rezeptorenblocker, Beta-Adrenozeptor-Antagonist     |
| $\gamma$ -Strahlung         | Gamma-Strahlung  |
| A.                          | Arteria  |
| Aa.                         | Arteriae   |
| ACE-Hemmer                  | Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme            |
| ACR                         | American College of Rheumatology                         |
| ANCA                        | Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper             |
| anti-C1q                    | Antikörper der Klasse IgG gegen den Komplementfaktor C1q |
| Anti-GBM                    | glomeruläre Basalmembran-Antikörper                      |
| ASS                         | Acetylsalicylsäure                                       |
| BMI                         | Body Mass Index  |
| BSG                         | Blutsenkungsgeschwindigkeit                              |
| C3c                         | Komplementfaktor C3c                                     |
| C4                          | Komplementfaktor C4                                      |

|             |   |
|-------------|---|
| CHCC 1994   | Chapel-Hill-Konsensuskonferenz aus dem Jahr 1994                        |
| CHCC 2012   | Chapel-Hill-Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2012                        |
| CRP         | C-reaktives Protein   |
| CT          | Computer Tomographie  |
| CT-A        | computertomographische Angiographie                                     |
| DNA         | Desoxyribonukleinsäure  |
| DSA         | digitale Substraktionsangiographie                                      |
| EULAR-ACR   | European League Against Rheumatism und American College of Rheumatology |
| E-Selektin  | Selektin vom Typ E, in den Plasmamembranen von Endothelzellen zu finden |
| FXIII       | Fibrin-Stabilisierender Faktor  |
| GFR         | Glomeruläre Filtrationsrate   |
| GLUT-1      | Glukosetransporter-1  |
| GLUT-3      | Glukosetransporter-3  |
| Hb          | Hämoglobin  |
| HLA-A9      | Humanes Leukozyten Antigen-A9   |
| HLA-B5      | Humanes Leukozyten Antigen-B5   |
| HLA-Bw52    | Humanes Leukozyten Antigen-Bw52   |
| HLA-DRB1-04 | Humanes Leukozyten Antigen-DRB1-04                                      |
| HUV         | Hypokomplementämische Urtikariavaskulitis                               |
| ICAM-1      | Interzelluläres Adhäsions Molekül-1                                     |

|               |   |
|---------------|---|
| IgA           | Immunglobulin A   |
| i.v.          | intravenös  |
| Lp(a)         | Lipoprotein(a)  |
| MCH           | Mittlerer Korpuskulärer Hämoglobingehalt                |
| MCV           | Mittleres Korpuskuläre Volumen                          |
| mmHg          | Millimeter-Quecksilbersäule                             |
| MPO-ANCA      | Myeloperoxidase-Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper |
| MR-A          | Magnetresonanz-Angiographie                             |
| MRT           | Magnetresonanztomographie                               |
| pAVK          | periphere arterielle Verschlusskrankheit                |
| PCR           | Polymerase Kettenreaktion                               |
| PDE-Hemmer    | Phosphodiesterase-Hemmer                                |
| PET           | Positronen Emissions Tomographie                        |
| PMR           | Polymyalgia rheumatica                                  |
| PR3-ANCA      | Proteinase-3-Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper    |
| RZA           | Riesenzellarteriitis                                    |
| TA            | Takayasu-Arteriitis                                     |
| TAO           | Thrombangiitis obliterans                               |
| TEE           | transösophagealer Echokardiographie                     |
| TNF- $\alpha$ | Tumornekrosefaktor-alpha                                |
| VCAM-1        | Vaskuläres Zelladhäsions Molekül-1                      |
| WHO           | Weltgesundheitsorganisation                             |

## **Abbildungsverzeichnis**

**Abbildung 1** Der Tracer Uptake (hoch, mäßig, schwach), die beteiligten Gefäße sowie die Anzahl der Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis

**Abbildung 2** PET Gesamt. Der Vergleich der qualitativen Zielgröße ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET positiv/negativ) zwischen der Thrombangiitis obliterans und der Großgefäßvaskulitis Gruppe

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1** Einteilung der primären Vaskulitiden (Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 1994) adaptiert nach [5]

**Tabelle 2** Revidierte Nomenklatur für Vaskulitiden der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz (CHCC) aus dem Jahr 2012 adaptiert nach [4,6]

**Tabelle 3** Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 für die Riesenzellarteriitis adaptiert nach [32,38]

**Tabelle 4** European League Against Rheumatism und American College of Rheumatology (EULAR-ACR) - Klassifikationskriterien aus dem Jahr 2012 der Polymyalgia rheumatica adaptiert nach [32,39]

**Tabelle 5** Konsensuskonferenz Singapur 1995 adaptiert nach [49,50]

**Tabelle 6** Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 für die Takayasu-Arteriitis adaptiert nach [54,55]

**Tabelle 7** Punktesystem nach Papa et al. adaptiert nach [89,90]

**Tabelle 8** Patientencharakteristika des gesamten Studienkollektives

**Tabelle 9** Deskriptive Statistik des gesamten Studienkollektives

**Tabelle 10** Ergebnisse der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen

**Tabelle 11** Vergleich der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung mittels 2-seitigen T-Test für unabhängige Stichproben zwischen den TAO Patienten und den Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Eidesstattliche Erklärung</i>                              | ii        |
| Danksagung  | iii       |
| Vorwort   | iv        |
| Zusammenfassung   | v         |
| Abstract  | vi        |
| Glossar und Abkürzungen                                       | vii       |
| Abbildungsverzeichnis   | x         |
| Tabellenverzeichnis   | xi        |
| Inhaltsverzeichnis  | xii       |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Die Blutgefäße und ihr histologischer Aufbau</b>       | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Vaskulitiden</b>                                       | <b>2</b>  |
| 1.2.1 Unterschied zwischen primärer und sekundärer Vaskulitis | 2         |
| 1.2.2 Ätiologie der Vaskulitiden                              | 2         |
| 1.2.3 Klassifikation der primären Vaskulitiden                | 2         |
| <b>1.3 Großgefäßvaskulitiden</b>                              | <b>7</b>  |
| 1.3.1 Definition der Großgefäßvaskulitiden                    | 7         |
| 1.3.2 Riesenzellarteriitis (RZA)                              | 7         |
| <b>1.3.2.1 Epidemiologie</b>                                  | <b>8</b>  |
| <b>1.3.2.2 Ätiologie und Pathogenese</b>                      | <b>8</b>  |
| <b>1.3.2.3 Histopathologie</b>                                | <b>9</b>  |
| <b>1.3.2.4 Klinik</b>   | <b>9</b>  |
| <b>1.3.2.5 Diagnostik</b>                                     | <b>10</b> |
| 1.3.2.5.1 Klinische Untersuchung                              | 10        |
| 1.3.2.5.2 Laborbefund   | 10        |
|   | xii       |

|                |   |    |
|----------------|---|----|
| 1.3.2.5.3      | Biopsie der A. temporalis superficialis                   | 10 |
| 1.3.2.5.4      | Klassifikationskriterien der Riesenzellarteriitis         | 11 |
| <b>1.3.2.6</b> | <b>Bildgebung</b>   | 12 |
| 1.3.2.6.1      | Farbkodierte Duplexsonographie                            | 12 |
| 1.3.2.6.2      | Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Angiographie | 13 |
| 1.3.2.6.3      | Positronen Emissions Tomographie                          | 13 |
| <b>1.3.2.7</b> | <b>Therapie</b>   | 14 |
| 1.3.2.7.1      | Glukokortikoide   | 14 |
| 1.3.2.7.2      | Methotrexat   | 14 |
| 1.3.2.7.3      | Acetylsalicylsäure (ASS)                                  | 14 |
| <b>1.3.2.8</b> | <b>Prognose und Verlauf</b>                               | 14 |
| 1.3.3          | Takayasu-Arteriitis (TA)                                  | 15 |
| <b>1.3.3.1</b> | <b>Epidemiologie</b>                                      | 15 |
| <b>1.3.3.2</b> | <b>Ätiologie</b>  | 16 |
| <b>1.3.3.3</b> | <b>Histopathologie</b>                                    | 16 |
| <b>1.3.3.4</b> | <b>Klinik</b>   | 16 |
| 1.3.3.4.1      | Leitsymptome  | 16 |
| 1.3.3.4.2      | Verlauf   | 16 |
| <b>1.3.3.5</b> | <b>Diagnostik</b>   | 17 |
| 1.3.3.5.1      | Klinische Untersuchung                                    | 17 |
| 1.3.3.5.2      | Laborbefund   | 17 |
| 1.3.3.5.3      | Klassifikationskriterien der Takayasu-Arteriitis          | 17 |
| <b>1.3.3.6</b> | <b>Bildgebung</b>   | 18 |
| 1.3.3.6.2      | Angiographie und Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)  | 18 |
| 1.3.3.6.3      | Magnetresonanz-Angiographie                               | 19 |
| 1.3.3.6.4      | Positronen Emissions Tomographie                          | 19 |
| <b>1.3.3.7</b> | <b>Therapie</b>   | 19 |
| 1.3.3.7.1      | Glukokortikoide   | 19 |
| 1.3.3.7.2      | Supportive Medikamente                                    | 19 |
| 1.3.3.7.3      | Endovaskuläre Therapie                                    | 20 |
| 1.3.3.7.4      | Gefäßchirurgische Eingriffe                               | 20 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.3.3.8 Prognose und Verlauf</b>                                | 20        |
| <b>1.4 Thrombangiitis obliterans (TAO)</b>                         | <b>21</b> |
| 1.4.1 Epidemiologie  | 21        |
| 1.4.2 Ätiologie und Pathogenese                                    | 22        |
| <b>1.4.2.1 Tabakkonsum</b>   | 22        |
| <b>1.4.2.2 Genetische Prädisposition</b>                           | 23        |
| <b>1.4.2.3 Hyperkoaguable Zustände</b>                             | 23        |
| <b>1.4.2.4 Immunologische Auslöser</b>                             | 24        |
| <b>1.4.2.5 Endothelbeteiligung</b>                                 | 24        |
| <b>1.4.2.6 Infektiöse Ursache</b>                                  | 25        |
| 1.4.3 Histopathologie  | 25        |
| 1.4.4 Klinik   | 26        |
| 1.4.5 Diagnostik   | 27        |
| <b>1.4.5.1 Diagnostische Kriterien</b>                             | 27        |
| 1.4.5.1.1 Shinoya Kriterien  | 27        |
| 1.4.5.1.2 Kriterien nach Papa et al.                               | 27        |
| 1.4.5.1.3 Kriterien nach Mills                                     | 29        |
| <b>1.4.5.2 Labordiagnostik</b>                                     | 29        |
| <b>1.4.5.3 Bildgebung</b>  | 29        |
| <b>1.4.5.4 Biopsie</b>   | 30        |
| 1.4.6 Therapie   | 30        |
| <b>1.4.6.1 Allgemeines zur Therapie</b>                            | 30        |
| <b>1.4.6.2 Konservative Therapie</b>                               | 31        |
| 1.4.6.2.1 Nikotinabstinenz   | 31        |
| 1.4.6.2.2 Vasodilatoren  | 31        |
| 1.4.6.2.3 Immunsuppressive Therapie                                | 31        |
| 1.4.6.2.4 Endovaskuläre Therapiemöglichkeiten                      | 32        |
| <b>1.4.6.3 Operative Therapie</b>                                  | 32        |
| 1.4.6.3.1 Revaskularisierung mittels Gefäßrekonstruktionen         | 32        |
| 1.4.6.3.2 Sympathektomie und die elektrische Rückenmarkstimulation | 32        |
| 1.4.7 Differentialdiagnosen  | 33        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 1.4.8      | Prognose   | 34        |
| <b>1.5</b> | <b>Positronen Emissions Tomographie (PET)</b>                              | <b>35</b> |
| 1.5.1      | Grundlagen der PET   | 35        |
| 1.5.1.1    | Tracerprinzip in der nuklearmedizinischen Diagnostik                       | 36        |
| 1.5.1.2    | Positronen Strahler  | 36        |
| 1.5.1.3    | <sup>18</sup> Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose ([ <sup>18</sup> F]FDG)            | 36        |
| 1.5.2      | Die PET Untersuchung   | 37        |
| 1.5.2.1    | Patientenvorbereitung  | 37        |
| 1.5.2.2    | Ablauf der PET Untersuchung  | 38        |
| 1.5.2.3    | Nebenwirkungen und Strahlenbelastung                                       | 38        |
| 1.5.3      | [ <sup>18</sup> F]FDG-Positronen Emissions Tomographie bei Vaskulitiden    | 39        |
| 1.5.3.1    | [ <sup>18</sup> F]FDG-PET bei Großgefäßvaskulitiden                        | 39        |
| 1.5.3.2    | Grenzen der [ <sup>18</sup> F]FDG-PET                                      | 40        |
| 1.5.3.3    | [ <sup>18</sup> F]FDG-PET bei Mittelgroß- und Kleingefäßvaskulitiden       | 41        |
| <b>2</b>   | <b>Material und Methoden</b>   | <b>42</b> |
| 2.1        | Patienten  | 42        |
| 2.2        | [ <sup>18</sup> F]FDG-PET  | 43        |
| 2.3        | Datenerhebung  | 44        |
| 2.4        | Statistik  | 45        |
| 2.5        | Ethikvotum   | 46        |
| <b>3</b>   | <b>Ergebnisse</b>  | <b>47</b> |
| 3.1        | Beschreibung des gesamten Patientenkollektives                             | 47        |
| 3.2        | Ergebnisse der [ <sup>18</sup> F]FDG-PET Untersuchungen im Gesamtkollektiv | 47        |
| 3.3        | Vergleich der beiden Gruppen   | 53        |
| 3.4        | Vergleich der [ <sup>18</sup> F]FDG-PET Untersuchungen                     | 56        |
| 3.5        | Vergleich der gesamten [ <sup>18</sup> F]FDG-PET Untersuchungen            | 57        |
| <b>4</b>   | <b>Diskussion</b>  | <b>59</b> |

|            |                                    |           |
|------------|------------------------------------|-----------|
| <b>4.1</b> | <b>Fazit</b>                       | <b>63</b> |
| <b>5</b>   | <b><i>Literaturverzeichnis</i></b> | <b>64</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Blutgefäße und ihr histologischer Aufbau

Blutgefäße werden in Arterien vom elastischen und muskulären Typ, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen eingeteilt. Die Arterien führen nährstoffreiches Blut vom Herzen weg. Die kleinsten arteriellen Gefäße werden Arteriolen genannt. Ihnen folgen die Kapillaren, welche zwischen den arteriellen und venösen Gefäßen geschaltet sind. An den Kapillaren erfolgt der Nährstoff- und Gasaustausch zwischen dem Blut und dem Gewebe. Venolen sammeln schließlich das, aus den Kapillaren stammende und mittlerweile nährstoffärmere, Blut und schließen sich zu im Gefäßdurchmesser immer weiter zunehmenden Venen zusammen. Die Venen führen letztendlich das nährstoffärmere Blut zum Herzen zurück.

Aus histologischer Sicht ist der Wandaufbau der Arterien und Venen ident. Die innerste Schicht wird von der Tunica intima gebildet. Sie besteht aus einem einschichtigen, platten Epithel, dem sogenannten Endothel und der Basallamina. Die mittlere Schicht, Tunica media genannt, wird von glatten Muskelzellen und Bindegewebe gebildet. Die äußerste Schicht wird von der Tunica adventitia gebildet und besteht hauptsächlich aus Bindegewebe.

Die großen, in unmittelbarer Nähe des Herzens gelegenen Arterien, sind Arterien vom elastischen Typ. Diese weisen eine breite Tunica media auf, welche aus glatten Muskelzellen und vor allem aus elastischen Membranen besteht. Organversorgende mittelgroße und kleine Arterien sind Arterien vom muskulären Typ. Sie weisen eine Tunica media mit ebenfalls glatten Muskelzellen auf, jedoch ist der Anteil an elastischen Membranen bei Arterien vom muskulären Typ wesentlich geringer [1].

## **1.2 Vaskulitiden**

Vaskulitiden sind eine Gruppe von seltenen Erkrankungen, denen die entzündliche Gefäßveränderung gemein ist. Das Spektrum dieser Erkrankungen ist breit gefächert und umfasst unzählige klinische und pathologische Befunde [2].

### **1.2.1 Unterschied zwischen primärer und sekundärer Vaskulitis**

Bei einer primären Vaskulitis, ist der entzündliche Prozess vorrangig in der Gefäßwand lokalisiert. Eine sekundäre Vaskulitis liegt dann vor, wenn es im Verlauf einer systemischen Grunderkrankung zu einer entzündlichen Gefäßbeteiligung kommt [3].

### **1.2.2 Ätiologie der Vaskulitiden**

Vaskulitiden können durch immunpathologische Phänomene, physikalische oder chemische Einflüsse aber auch durch Mikroorganismen ausgelöst werden. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch vielfach noch ungeklärt [3].

### **1.2.3 Klassifikation der primären Vaskulitiden**

Im Rahmen der ersten internationalen Chapel-Hill-Konsensuskonferenz (CHCC 1994) erfolgte die Einteilung der primären Vaskulitiden aufgrund der Größe der betroffenen Gefäße und ihrer immunpathologischen Charakteristika [4,5].

Die erneuerte Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2012 (CHCC 2012) beinhaltet neue Erkenntnisse zur Ätiologie und den Verlauf der jeweiligen primären Vaskulitiden und wurde erstellt, um die Vielfalt der Vaskulitiden kategorisch umfangreicher zu erfassen [4,6].

**Tabelle 1 Einteilung der primären Vaskulitiden (Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 1994) adaptiert nach [5]**

| Gefäßbefall                                | Krankheiten                            | Definition laut CHCC 1994  |
|--|--|--|
| <b>Vaskulitis der großen Gefäße</b>        | Riesenzellarteriitis                   | granulomatöse Arteriitis der Aorta und ihrer Hauptäste mit bevorzugtem Befall der A. carotis, häufiger Befall der Temporalarterie, Krankheitsbeginn meistens über dem 50. Lebensjahr, häufig assoziiert mit Polymyalgia rheumatica |
|  | Takayasu-Arteriitis                    | granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste, typischerweise vor dem 50. Lebensjahr auftretend   |
| <b>Vaskulitis der mittel-großen Gefäße</b> | Polyarteriitis nodosa                  | Nekrotisierende Entzündung mittelgroßer und kleiner Arterien, keine Glomerulonephritis, keine Vaskulitis von Arteriolen, Kapillaren oder kleinen Venen   |
|  | Kawasaki-Erkrankung                    | Vaskulitis der großen, mittelgroßen und kleinen Arterien, assoziiert mit mukokutanem Lymphknotensyndrom, Koronararterien häufig betroffen, Aorta und Venen können mitbeteiligt sein, Auftreten typischerweise im Kindesalter       |
| <b>Vaskulitis der kleinen Gefäße</b>       | Wegener Granulomatose                  | granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes, nekrotisierende Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße, nekrotisierende Glomerulonephritis häufig im Krankheitsverlauf   |
|  | Churg-Strauss-Syndrom                  | granulomatöse Entzündung mit zahlreichen Eosinophilen im Respirationstrakt, häufig einhergehend mit Asthma und Eosinophilie  |
|  | Mikroskopische Polyangiitis            | nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder fehlenden Immundepots, Befall kleiner und mittelgroßer Gefäße, häufig nekrotisierende Glomerulonephritis und pulmonale Kapillaritis  |
|  | Purpura-Schoenlein-Henoch              | Vaskulitis der kleinen Gefäße mit IgA-Immunablagerungen, typischerweise Befall von Haut, Gastrointestinaltrakt, Nieren und Gelenken  |
|  | Essenzielle Kryoglobulinämie           | Vaskulitis der kleinen Gefäße mit Kryoglobulinimmunablagerungen, Nachweis einer Kryoglobulinämie   |
|  | kutane leukozyto-klastische Vaskulitis | isolierte kutane Manifestation ohne Hinweis auf systemische Vaskulitis oder Glomerulonephritis   |

**Tabelle 2 Revidierte Nomenklatur für Vaskulitiden der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz (CHCC) aus dem Jahr 2012 apaptiert nach [4,6]**

| <b>Name laut CHCC 2012</b>                  | <b>Definition laut CHCC 2012</b>  |
|---|---|
| <b>Großgefäßvaskulitis</b>                  | Vaskulitis, die öfter als andere Vaskulitiden große Gefäße (Aorta und ihre Hauptäste) befällt, Arterien jeder Größe können befallen sein  |
| Takayasu-Arteriitis                         | Arteriitis, oft granulomatös, die vorwiegend die Aorta und/oder ihre Hauptäste befällt. Beginn bei Patienten vor dem 50. Lebensjahr   |
| Riesenzellarteriitis                        | Arteriitis, oft granulomatös, die meist die Aorta und/oder ihre Hauptäste mit Prädilektion der Äste der A. carotis und A. vertebralis befällt, Oft mit Befall der A. temporalis, oft mit Polymyalgia rheumatica assoziiert, Beginn über dem 50. Lebensjahr                  |
| <b>Vaskulitis mittelgroßer Gefäße</b>       | Vaskulitis, die vorwiegend mittelgroße Arterien befällt, Arterien jeder Größe können betroffen sein, Häufig inflammatorische Aneurysmen und Stenosen  |
| Polyarteriitis nodosa                       | Nekrotisierende Arteriitis mittelgroßer oder kleiner Arterien ohne Glomerulonephritis und ohne Vaskulitis von Arteriolen, Kapillaren oder Venolen, Nicht mit ANCA assoziiert  |
| Kawasaki-Syndrom                            | Arteriitis, die mit dem mukokutanen Lymphknotensyndrom assoziiert ist, Koronararterien oft betroffen, Aorta und große Arterien können befallen sein. Tritt bei Säuglingen und Kleinkindern auf  |
| <b>Kleingefäßvaskulitis</b>                 | Vaskulitis, die vorwiegend kleine Gefäße betrifft, definiert als kleine intraparenchymale Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen, Mittelgroße Arterien und Venen können betroffen sein  |
| ANCA-assoziierte Vaskulitis                 | Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder fehlenden Immunkomplexen, Assoziiert mit MPO-ANCA oder PR3-ANCA   |
| Mikroskopische Polyangiitis                 | Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder fehlenden Immunkomplexen, Eine nekrotisierende Arteriitis kleiner und mittelgroßer Arterien kann auftreten, Sehr häufig nekrotisierende Glomerulonephritis, häufig pulmonale Kapillaritis jedoch keine granulomatöse Entzündung |
| Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener) | nekrotisierende granulomatöse Entzündung, Befall des oberen und unteren Respirationstrakts; nekrotisierende Vaskulitis, die vorwiegend kleine bis mittelgroße Gefäße befällt, Häufig nekrotisierende Glomerulonephritis   |

|  |   |
|--|---|
| Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)   | Eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung, oft mit Befall des Respirationstrakts, assoziiert mit Asthma und Eosinophilie, ANCA sind häufiger bei Patienten mit Glomerulonephritis   |
| Immunkomplexvaskulitis   | Vaskulitis mit mäßigen bis reichlichen Gefäßwandablagerungen von Immunglobulin und/oder Komplementkomponenten, häufig Glomerulonephritis  |
| Anti-GBM-Krankheit (früher Goodpasture-Syndrom)                      | Vaskulitis, die glomeruläre Kapillaren, pulmonale Kapillaren oder beide befällt, Basalmembranablagerungen von Antibasalmembran-Autoantikörpern, Lungenbeteiligung führt zu pulmonaler Hämorrhagie, Nierenbeteiligung verursacht nekrotisierende Glomerulonephritis mit Halbmondbildung  |
| Kryoglobulinämische Vaskulitis                                       | Vaskulitis mit Kryoglobulinimmunkomplexen, assoziiert mit Kryoglobulinen im Serum; Haut, Glomeruli und periphere Nerven sind oft betroffen  |
| IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch)                            | Vaskulitis mit IgA1-dominanten Immunkomplexen, oft mit Beteiligung von Haut und Gastrointestinaltrakt, verursacht häufig Arthritis, eine mit IgA-Nephropathie identische Glomerulonephritis kann auftreten  |
| Hypokomplementämische Urtikariavaskulitis (HUV, Anti-C1q-Vaskulitis) | Vaskulitis mit Urtikaria und Hypokomplementämie, vorwiegend Kapillaren, Venolen oder Arteriolen, ist assoziiert mit anti-C1q-Antikörpern, häufig treten eine Glomerulonephritis, Arthritis, obstruktive Lungenerkrankung und Entzündungen des Auges auf   |
| <b>Vaskulitis variabler Gefäße</b>                                   | Vaskulitis ohne prädominanten Gefäßtyp, die Gefäße jeder Größe und jeden Typs befallen kann (Arterien, Venen, Kapillaren)   |
| M. Behçet  | Vaskulitis bei Patienten mit M. Behçet, die Arterien oder Venen befallen kann, M. Behçet ist durch rezidivierende orale und/oder genitale Aphthen, begleitet von entzündlichen Veränderungen charakterisiert, Kleingefäßvaskulitis, Thrombangiitis, Thrombosen, Arteriitis und arterielle Aneurysmen können auftreten   |
| Cogan-Syndrom  | Vaskulitis bei Patienten mit Cogan-Syndrom, Cogan-Syndrom ist durch Entzündungen des Auges, einschließlich interstitieller Keratitis, Uveitis und Episkleritis, sowie Innenohrerkrankungen, einschließlich Innenohrschwerhörigkeit und vestibulärer Funktionsstörungen, charakterisiert, die vaskulitischen Manifestationen können Arteriitis umfassen (mit Befall kleiner, mittelgroßer oder großer Arterien), Aortitis, Aortenaneurysmen oder Valvulitis der Aorten- und Mitralklappe |

|   |   |
|---|---|
| <b>Einzelorganvaskulitis</b>                        | Vaskulitis in Arterien oder Venen jeder Größe in einem einzelnen Organ ohne Hinweise auf eine limitierte Form einer systemischen Vaskulitis. Das Organ und der betroffene Gefäßtyp sollten im Namen enthalten sein (z. B. kutane Kleingefäßvaskulitis). |
| <b>Vaskulitis assoziiert mit Systemerkrankungen</b> | Vaskulitis, die assoziiert ist oder als Folge einer Systemerkrankung auftritt (z. B. rheumatoide Vaskulitis).   |
| <b>Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie</b>    | Vaskulitis, die wahrscheinlich mit einer spezifischen Ätiologie assoziiert ist (z. B. Hepatitis-B-virusassoziierte Vaskulitis).   |

## **1.3 Großgefäßvaskulitiden**

### **1.3.1 Definition der Großgefäßvaskulitiden**

Zu den Großgefäßvaskulitiden werden zwei Entitäten gezählt, die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu-Arteriitis (TA). Die 2012 revidierte Nomenklatur für primäre Vaskulitiden besagt, dass Großgefäßvaskulitiden öfters als andere Vaskulitiden, vor allem die großen Gefäße befallen. Auch Arterien jeder anderen Größe können befallen sein, wie im Falle der RZA. Hier können nicht nur die A. ophthalmica und ihre Äste betroffen sein, auch ziliare Arterien und ihre weiteren Äste, welche definitionsgemäß als kleine Gefäße klassifiziert werden, zeigen im Rahmen der RZA entzündliche Veränderungen. Anhand der histologischen Befunde sind diese beiden Vaskulitiden nicht unterscheidbar. Beide Entitäten betreffen am häufigsten Frauen. Laut der 2012 revidierten CHCC betrifft die TA vorwiegend jüngere Patienten, während die RZA vor allem bei älteren Patienten gehäuft beobachtet wird [6].

### **1.3.2 Riesenzellarteriitis (RZA)**

Die RZA ist eine chronisch entzündliche Arteriitis der großen und mittelgroßen Arterien und tritt nach dem 50. Lebensjahr auf. Obwohl Autopsien zeigen, dass die Aorta und ihre großen Äste bei dieser Form der Vaskulitis betroffen sind, lassen das klinische Erscheinungsbild und die resultierenden Komplikationen wie Kopfschmerz, Sehverlust und Schlaganfall, auch auf eine entzündliche Beteiligung der Äste der A. carotis schließen [7,8,9,10]. Im späteren Verlauf der Entzündung entwickeln sich Aneurysmen, Verschlüsse der Extremitätenarterien und eine Claudicatio-Symptomatik [7,11,12]. Die Diagnosestellung erfolgt üblicherweise durch eine Biopsie der A. temporalis superficialis [7]. Die RZA ist bei etwa der Hälfte der Patienten mit der Polymyalgia rheumatica (PMR) vergesellschaftet [13]. Der Subtyp PMR äußert sich durch eine schmerzhafte Steifigkeit im Nackenbereich sowie durch Schmerzen im Schulter- und Beckengürtel. PMR kann jedoch auch als eigenständige Entität ohne einen Nachweis entzündlich veränderter Gefäße auftreten [7,14].

### **1.3.2.1 Epidemiologie**

Die RZA tritt typischerweise nach dem 50. Lebensjahr auf und ihre Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter. Am häufigsten tritt die RZA zwischen dem 75. und dem 85. Lebensjahr auf und kommt doppelt so häufig bei Frauen vor [7]. In Nordeuropa und Nordamerika beträgt die jährliche Inzidenz zwischen 19 und 32 Fällen pro 100.000 über dem 50. Lebensjahr [7,15,16] und bei den 80-jährigen sind es 49 Fälle pro 100.000 [7,16,17]. In den südlichen Ländern beträgt die jährliche Inzidenz zwischen 6 und 10 Fällen pro 100.000 und ist vergleichsweise geringer [7,18,19]. Die jährliche Inzidenz der PMR liegt bei 52 Fällen pro 100.000 und kommt bei Patienten über dem 50. Lebensjahr gehäuft vor [7,10,17].

### **1.3.2.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie ist weitgehend noch nicht geklärt. Eine genetische Prädisposition ist wahrscheinlich. Ein Zusammenhang mit HLA-DRB1-04 wird in der Literatur beschrieben [20,21]. Ein antigenvermittelter Weg scheint ebenso eine mögliche Ursache, aufgrund einer oligoklonalen Expansion von Lymphozyten in der Gefäßwand, zu sein [20]. Aktivierte dendritische Zellen scheinen als Antigen-präsentierende Zellen zu fungieren, die ihrerseits zu einer Aktivierung der CD4+-T-Zellen führen [7,22]. CD4+-T-Zellen differenzieren in weiterer Folge zu T-Helfer-Zellen und produzieren Interferon- $\gamma$ , ein Zytokin, welches einerseits zur Makrophagen Aktivierung und andererseits zur Bildung von granulomatösen Strukturen führt [7,23]. Zur Gefäßschädigung und Gewebsdestruktion kommt es durch aktivierte Makrophagen, welche in großen Mengen Sauerstoffradikale und proteolytische Enzyme ausschütten [7,24]. Makrophagen tragen, durch die Ausschüttung von Zytokinen wie Interleukin-1, TNF- $\alpha$  und Interleukin-6, auch dazu bei, dass es zu einer systemischen Entzündungsreaktion mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Gewichtsverlust und Unwohlsein kommt [7,25].

Inwieweit Viren und Bakterien als auslösende Faktoren in Frage kommen, ist noch nicht ausreichend geklärt. Durch Gewebeproben der *A. temporalis* sind Fälle bekannt, bei denen die DNA von Parvovirus-B19 und *Chlamydia pneumoniae* nachgewiesen wurde [20]. Als direkt auslösende Faktoren und ursächlich für

histopathologische Veränderungen, wie sie im Rahmen der RZA vorkommen, gelten jedoch beide Erreger, laut den durchgeführten Studien, nicht [26,27]. In Betracht gezogen werden auch mögliche Umweltfaktoren, die als potentielle Trigger fungieren könnten. Zusätzlich sind zyklische Schwankungen in der Inzidenz der RZA alle 6 bis 7 Jahre berichtet worden [7,16].

### **1.3.2.3 Histopathologie**

Histopathologisch bietet die RZA kein einheitliches Bild und unterscheidet sich je nach Krankheitsstadium. Teils handelt es sich um eine granulomatös entzündlich veränderte Arterie mit einem mononuklärem Infiltrat in der Media sowie Riesenzellen in der Lamina elastica interna. Andererseits kann sich die RZA als eine nicht granulomatöse Arteriitis mit einem mononuklären Infiltrat in der Intima und mit einer ausgeprägten Intimaprofilierung präsentieren. Schließlich kann im sogenannten Narbenstadium eine Media- oder Intimafibrose erkennbar sein [20]. Die entzündlichen Läsionen sind typischer Weise segmental in sogenannten „skip lesions“ angeordnet und betreffen vorzugsweise die A. carotis und A. vertebralis. Die intrakraniellen Gefäße sind in der Regel nicht betroffen. Die kleinen Arterien und Arteriolen in unmittelbarer Nachbarschaft der A. temporalis superficialis sind dafür stets beteiligt [7,28,29]. Die PMR ist gekennzeichnet durch eine chronische Synovitis und eine Bursitis im Bereich der proximalen Gelenke [7,30,31]. Die Synovitis verläuft größtenteils mild und ist durch ein entzündliches Infiltrat, bestehend aus CD4+T-Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten, gekennzeichnet [7].

### **1.3.2.4 Klinik**

Die klinischen Symptome lassen sich aufgrund der entzündlich veränderten Strukturen in Symptome der Arteriitis der kranialen Gefäße im Sinne des Subtyps Mb. Horton, in Symptome der Arteriitis der großen Gefäße mit systemischen Entzündungszeichen und nach Symptomen der PMR einteilen [13].

Einer der markanten Leitbefunde der RZA sind uni- oder bilaterale Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von 70%. Desweiteren sind Sehstörungen zu nennen, die in etwa 30% der Fälle auftreten. Unter Sehstörungen werden Gesichtsfeldausfälle,

Amaurosis fugax, Visusverlust und in manchen Fällen eine Erblindung des Auges verstanden. Eine auf Berührung hin schmerzhaft und insgesamt verhärtete A. temporalis superficialis kommt in 45% der Fälle vor. Anamnestisch erhobene Schmerzen beim Kauen (Kiefer-Claudicatio) können in 40% der Fälle auftreten. Am Erkrankungsbeginn wird häufig eine unspezifische Allgemeinsymptomatik bzw. eine eventuelle B-Symptomatik berichtet. Myalgien im Bereich des Schulter-, und Beckengürtels im Rahmen der Polymyalgia rheumatica können bei 40-60% der Patienten diagnostiziert werden [20].

### **1.3.2.5 Diagnostik**

#### **1.3.2.5.1 Klinische Untersuchung**

Auf Berührung ist eine schmerzhaft veränderte und insgesamt verhärtete A. temporalis einseitig oder beidseitig zu tasten. Sind die aortennahen Gefäße entzündlich verändert, dann ist im Rahmen der Auskultation ein Stenosegeräusch über den großen Gefäßen nachweisbar. Der Blutdruck kann dahingehend verändert sein, dass ein Blutdruckunterschied im Seitenvergleich zu messen ist. Sind die augenversorgenden Gefäße entzündlich verändert, droht die Gefahr einer Visusstörung, und im schlimmsten Fall kann die Entzündung zur Erblindung des betroffenen Auges führen [20].

#### **1.3.2.5.2 Laborbefund**

Eindeutig der RZA zugeordnete und für die Erkrankung charakteristische serologische Marker oder Antikörper sind in der Literatur nicht bekannt [20]. Als Indiz für das Vorliegen der RZA gilt die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die mit über 50 mm in der ersten Stunde erhöht ist, und welche im Initialstadium durchaus auch normal sein kann. Einen weiteren Anhaltspunkt liefert ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP). Eine leichte Leukozytose und leicht anämische Zeichen können eventuell beobachtet werden [32].

#### **1.3.2.5.3 Biopsie der A. temporalis superficialis**

Eine Probenentnahme der A. temporalis superficialis gilt als Goldstandard für den Beweis der Riesenzellerarteriitis. Die Biopsie ist auch von Nutzen um die Beteiligung

der A. temporalis superficialis im Rahmen einer anderen systemischen Vaskulitis auszuschießen [20]. Palpatorisch oder unter Sicht mit Hilfe der farbcodierten Duplexsonographie ist es möglich eine geeignete Stelle für die Gewebeentnahme zu bestimmen. In der Regel erfolgt die Biopsie unilateral, weil bilaterale Biopsien keine höhere diagnostische Aussagekraft haben [13]. Laut Literatur sind etwa 5-13% der Biopsieresultate falsch-negativ. Das Resultat ist abhängig von einer Vielzahl von Faktoren wie der Anzahl der entnommen Proben, der Länge der entnommen Arterie, der Präsenz von „skip lesions“ und der Dauer der Glukokortikoidtherapie vor der Biopsie Entnahme [13,33,34]. Um die Rate der falsch-negativen Resultate zu minimieren, und um die Entnahme der „skip lesions“, welche in 8,5% der Fälle auftreten [28], in der Biopsie zu umgehen, ist es ratsam, ein mindestens 2,5 cm langes Biopsat zu entnehmen [13,28,33,35]. Die Biopsie ist bei einer bereits begonnenen Glukokortikoidtherapie innerhalb der ersten 2 Wochen möglich [33,36]. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass entzündliche Veränderungen trotz monatelanger Glukokortikoidgabe nachweisbar sind [33,37].

#### 1.3.2.5.4 Klassifikationskriterien der Riesenzellerteriitis

**Tabelle 3 Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 für die Riesenzellerteriitis adaptiert nach [32,38]**

| <b>Riesenzellerteriitis</b>  |
|--|
| 1. Alter > 50 Jahre  |
| 2. Neuauftretende Kopfschmerzen  |
| 3. Abnorme Temporalarterie   |
| 4. Blutsenkungsgeschwindigkeit > 50mm/h                                      |
| 5. Typische histologische Veränderungen bei der Biopsie der Temporalarterien |

Die Diagnose der RZA kann erst gestellt werden, wenn mindestens 3 von den 5 Kriterien erfüllt sind. Die Sensitivität liegt hierbei bei 93,5 % und die Spezifität beträgt 91,2 % [32,38].

Für die Diagnosestellung der PMR sind die Einschlusskriterien wie Alter über 50 Jahre, neuer Schultergürtelschmerz beidseits, eine CRP und/oder BSG Erhöhung addiert mit Punkten aus der Tabelle 4 zu berücksichtigen. Ohne einen sonographischen Nachweis sind bereits 4 Punkte für die Diagnosestellung ausreichend [32,39].

**Tabelle 4 European League Against Rheumatism und American College of Rheumatology (EULAR-ACR) - Klassifikationskriterien aus dem Jahr 2012 der Polymyalgia rheumatica adaptiert nach [32,39]**

|  |          |
|--|----------|
| Morgensteifigkeit über 45 min  | 2 Punkte |
| Rheumafaktor, Anti-CCP-Antikörper negativ                                    | 2 Punkte |
| Beckengürtelschmerz oder Hüftbeweglichkeit eingeschränkt                     | 1 Punkt  |
| Kein weiteres Gelenk betroffen   | 1 Punkt  |
| Sonographie: beide Schultern entzündlich verändert                           | 1 Punkt  |
| Sonographie: mindestens ein entzündlich verändertes Schulter- und Hüftgelenk | 1 Punkt  |

### **1.3.2.6 Bildgebung**

#### **1.3.2.6.1 Farbkodierte Duplexsonographie**

Die Beurteilung dieses bildgebenden Verfahrens ist stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Bei einem unklaren Sonographiebefund bleibt die Biopsie

der Goldstandard der Diagnostik. Eingesetzt wird die farbkodierte Duplexsonographie als Screeningmethode bei atypischer Symptomatik und zum Aufsuchen einer geeigneten Stelle für die bioptische Entnahme der A. temporalis superficialis. Die beiden relativ oberflächlich liegenden Aa. temporales und ihre Äste sind der Sonographie gut zugänglich. Diese sollten, da die RZA durch einen segmentalen Befall gekennzeichnet ist, sowohl in longitudinaler als auch in transversaler Ebene erfasst werden, um einen segmentalen Befall nicht zu übersehen [20]. Ein Wandödem, welches immer ein Hinweis auf ein entzündliches Geschehen ist, stellt sich im sonographischen Befund echoarm dar und ist typischerweise bei der RZA als Halo-Zeichen erkennbar. Die Sensitivität dieses Verfahrens liegt bei erfahrenen Untersuchern bei 85 % und die Spezifität bei etwas über 90 % [13,40]. Das Wandödem ist nach etwa 2 wöchiger Kortikoidtherapie meist nicht mehr nachweisbar [32].

#### **1.3.2.6.2 Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Angiographie**

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich sowohl die Wand als auch das Lumen der kranialen Arterien sehr gut darstellen [13,41,42]. Entzündlich veränderte und Kontrastmittel-aufnehmende Wandabschnitte lassen sich von nicht entzündlich veränderten Gefäßabschnitten abgrenzen [13]. Mit Hilfe der Magnetresonanz-Angiographie (MR-Angiographie) lassen sich zusätzlich auch andere Strukturen wie die Aorta, die supraaortalen Äste sowie die Eingeweide- und Extremitätenarterien abbilden und die Frage nach deren Mitbeteiligung an einem entzündlichen Geschehen kann im Rahmen der Untersuchung beantwortet werden [13,43].

#### **1.3.2.6.3 Positronen Emissions Tomographie**

Dem Einsatz der Positronen Emissions Tomographie zur Abklärung einer Großgefäßvaskulitis bzw. einer RZA ist ein eigenes Kapitel gewidmet. Siehe 1.5.3.1 [<sup>18</sup>F]FDG-PET bei Großgefäßvaskulitiden.

### **1.3.2.7 Therapie**

#### **1.3.2.7.1 Glukokortikoide**

Bei einer RZA soll eine sofortige hochdosierte Einleitung der Therapie mit einem Glukokortikoid soll mit einer Dosis von 1mg/kg/Tag angestrebt werden. Die Therapieeinleitung soll unter keinen Umständen durch eine geplante Biopsie der A. temporalis oder wegen bildgebender Verfahren versäumt werden. Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie kann die Dosis schrittweise gesenkt werden [13, 32]. Neben der klinischen Symptomatik des Patienten werden außerdem die BSG und das CRP zur Verlaufskontrolle herangezogen [13,44]. Bei 30-50% der Patienten tritt ein Rezidiv auf. In solchen Fällen muss die Dosis wieder erhöht werden [13,45].

#### **1.3.2.7.2 Methotrexat**

Methotrexat kann zusätzlich zur Glukokortikoidtherapie verabreicht werden. Auf diese Weise können, durch die Gabe des Immunsuppressivums, Glukokortikoide eingespart werden [32,46].

#### **1.3.2.7.3 Acetylsalicylsäure (ASS)**

Mit der Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers gelingt es, ischämische Komplikationen im Rahmen der RZA, zu verhindern [32,47].

#### **1.3.2.8 Prognose und Verlauf**

Wird keine adäquate Therapie eingeleitet, führt die RZA in einem Drittel der Fälle zu einer Erblindung des betroffenen Auges. Das Ergebnis einer konsequenten Therapie wirkt sich relativ günstig auf die Prognose aus. Oft kommt es zu einer Ausheilung der PMR nach 1-2 Jahren. Bei der Riesenzellarteriitis kann es in etwa 30% der Fälle zu einem Relapse kommen und in weiteren 30% kann unter Umständen ein Aortenaneurysma im Krankheitsverlauf auftreten [32].

### 1.3.3 Takayasu-Arteriitis (TA)

Die TA präsentiert sich als eine granulomatöse Entzündung der Aorta mit einem bevorzugten Befall des Aortenbogens und dessen Abgängen [48]. Die Gefäßwandentzündung kann die Aorta und deren Äste sowie die Pulmonalarterien betreffen. Die Einteilung, je nach betroffenem Gefäß, erfolgt nach der Konsensuskonferenz in Singapur 1995 [49,50].

**Tabelle 5 Konsensuskonferenz Singapur 1995 adaptiert nach [49,50]**

| Typ | Betroffenes Gefäß  |
|-----|--|
| I   | Nur supraaortal gelegene Gefäße                                      |
| Ila | Aortenbogen und supraaortale Gefäße                                  |
| Ilb | Aortenbogen, supraaortale Gefäße und descendierende Aorta thoracalis |
| III | Deszendierende Aorta thoracalis, Aorta abdominalis und ihre Äste     |
| IV  | Nur Aorta abdominalis und ihre großen Äste                           |
| V   | Alle Abschnitte der Aorta und ihre großen Äste                       |
| P+  | Pulmonalarterien   |
| C+  | Koronararterien  |

#### 1.3.3.1 Epidemiologie

Die Erkrankung tritt bei jüngeren Patienten auf und betrifft mit etwa 80-90% die weibliche Bevölkerung [48]. Die Takayasu-Arteriitis ist selten und weist eine variable Inzidenz auf. Die jährliche Inzidenz der TA liegt in Nordamerika bei 2,6 Fällen pro 1 Million Einwohner, in Nordeuropa bei 1,2 Fällen pro 1 Million Einwohner [51,52]. Obwohl die TA weltweit vorkommt, ist ihre Prävalenz in Ostasien verhältnismäßig am höchsten [48]. Autopsieberichten zufolge, weist die TA in Japan eine sehr hohe Prävalenz mit 1 Fall pro 3000 Untersuchten auf, ähnliche Vergleichsstudien existieren jedoch nicht [51,53].

### **1.3.3.2 Ätiologie**

Eine genetische Prädisposition, durch HLA-Bw52, lässt sich vor allem in der asiatischen Bevölkerung nachweisen, während diese Assoziation für den westlichen Raum nicht belegt werden kann. Ebenso stehen einerseits zelluläre Immunreaktionen durch CD4+T-Zellen und mutierte T-Zellrezeptoren und andererseits humorale Immunreaktionen durch Anti-Endothelzellantikörper als Auslöser zur Diskussion [48].

### **1.3.3.3 Histopathologie**

In der aktiven Phase der Entzündung sind Granulome mit Riesenzellen und lymphozytäre Infiltrate zu erkennen. Eine Gefäßwandfibrose sowie Thromben sind in der inaktiven Phase zu finden [48].

### **1.3.3.4 Klinik**

#### **1.3.3.4.1 Leitsymptome**

Zu Beginn der Erkrankung werden häufig Allgemeinsymptome bzw. eine B-Symptomatik beschrieben. Als Leitsymptome gelten belastungsabhängige Schulter-Arm-Schmerzen, oftmals tritt auch eine Claudicatio intermittens der Arme und Beine auf. Bei einer Stenose der A. renalis kommt es in 40-70% der Fälle zu einer arteriellen Hypertonie. Sehstörungen treten in 30% der Fälle bei Befall der A. carotis auf. Weitere Leitsymptome wie Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Palpitationen entstehen durch kardiale Komplikationen. Etwa die Hälfte der Patienten schildern Arthralgien und Myalgien [48].

#### **1.3.3.4.2 Verlauf**

Es wird ein präokklusives Stadium und ein okklusives Stadium unterschieden. Im präokklusiven Stadium, auch Prepulseless-Phase genannt, findet ein schleichender Beginn über Jahre statt, welcher von Symptomen wie Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust und eventuell Kopfschmerzen begleitet wird. Im okklusiven Stadium, der sogenannten Pulseless-Phase, tritt eine Claudicatio intermittens mit vorwiegenden Schmerzen in den Armen oder auch eine Raynaud-

Symptomatik auf. Sind die zerebralen Gefäße betroffen, zeigt sich eine vielfältige Symptomatik. Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle, Konzentrationsstörungen, Synkopen und unter Umständen ein Schlaganfall können die Folge sein [54].

### **1.3.3.5 Diagnostik**

#### **1.3.3.5.1 Klinische Untersuchung**

Der typische Auskultationsbefund offenbart ein Stenosegeräusch über den großen Gefäßen, vor allem über den Aortenbogenabgängen. Ein Diastolikum über der Aortenklappe weist auf eine Aortenklappeninsuffizienz hin. Charakteristisch für die TA sind Blutdruckdifferenzen an den Armen über 10 mmHg sowie eine Pulsverminderung. Hautmanifestationen, im Sinne eines Pyoderma gangraenosum oder Erythema nodosum, sind bei 15% der Patienten zu beobachten [48].

#### **1.3.3.5.2 Laborbefund**

Für die TA sind derzeit keine spezifischen serologischen Parameter bekannt. Im akut entzündlichen Stadium sind auch die Entzündungsparameter nicht zwingend erhöht [48]. Die BSG liegt meist deutlich über der Norm, oft über 50mm/h. Zusätzlich können sich eine Anämie und eine Leukozytose im Laborbefund zeigen [54].

#### **1.3.3.5.3 Klassifikationskriterien der Takayasu-Arteriitis**

Die Diagnose der TA kann gestellt werden, wenn 3 von 6 Kriterien der ACR 1990 zutreffen. Die Sensitivität liegt hierbei in etwa bei 90,5 % und die Spezifität bei 97,8 % [54,55].

**Tabelle 6 Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 für die Takayasu-Arteriitis adaptiert nach [54,55]**

| <b>Takayasu-Arteriitis</b>  |
|---|
| 1. Alter bei Erkrankungsbeginn < 40 Jahre   |
| 2. Claudicatio-intermittens der oberen / unteren Extremität                                 |
| 3. Pulsabschwächung / Pulslosigkeit der A. brachialis                                       |
| 4. Blutdruckdifferenz > 10 mmHg zwischen beiden Armen                                       |
| 5. Geräusche über den Gefäßen (z.B. A. subclavia, Aorta)                                    |
| 6. Pathologisches Angiogramm ohne Zeichen für Arteriosklerose oder fibromuskuläre Dysplasie |

### **1.3.3.6 Bildgebung**

#### **1.3.3.6.1 Sonographie und Echokardiographie**

Mit der Sonographie lassen sich die supraaortalen Gefäße sehr gut darstellen. Die Darstellung der Aorta abdominalis und ihrer Abgänge gelingt jedoch weniger gut und die Beurteilung der Aorta thoracica gelingt ausschließlich mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). Die TEE kann auch zur Beurteilung der Aortenklappe und deren Pathologie wie beispielsweise einer Aortenklappeninsuffizienz im Rahmen einer Vaskulitis herangezogen werden. Auch zum Nachweis einer pulmonalen Hypertonie bei einer entzündlichen Veränderung der A. pulmonalis kann sie eingesetzt werden [48,56].

#### **1.3.3.6.2 Angiographie und Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)**

In der Vergangenheit wurde die Angiographie als Goldstandard für die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle eingesetzt. Wichtige Hinweise auf ein akut inflammatorisches Geschehen liefert die Angiographie jedoch nicht. Mit diesem bildgebenden Verfahren lassen sich im Rahmen der TA gewisse Veränderungen, wie beispielsweise langstreckige Stenosen der Aorta, Stenosen der

Aortenabgänge, erweiterte Bereiche der Aorta im Sinne eines Aneurysmas sowie eine in bis zu 70% der Fälle auftretende Pulmonalarterienbeteiligung, darstellen [48].

#### **1.3.3.6.3 Magnetresonanz-Angiographie**

Die MR-Angiographie liefert eine Aussage über die Arterienwand und erfasst die Krankheitsausdehnung. Im Stadium der aktiven Entzündung sind eine gesteigerte Kontrastmittelaufnahme und eine hohe Signalintensität in T2-gewichteten Sequenzen zu erkennen [48].

#### **1.3.3.6.4 Positronen Emissions Tomographie**

Dem Einsatz der Positronen Emissions Tomographie zur Abklärung einer Großgefäßvaskulitis insbesondere der TA ist ein eigenes Kapitel gewidmet. Siehe 1.5.3.1 [<sup>18</sup>F]FDG-PET bei Großgefäßvaskulitiden.

#### **1.3.3.7 Therapie**

##### **1.3.3.7.1 Glukokortikoide**

Bei der Therapie der TA sind Glukokortikoide das Mittel der Wahl. Die vollständige Remission wird bei einer Glukokortikoid-Monotherapie nur bei der Hälfte der Patienten erreicht. Grundsätzlich kann zwischen einer Initialtherapie und einer Erhaltungstherapie unterschieden werden. Die Initialtherapie erfolgt mit Prednisolon 1mg/kg. In Abhängigkeit von der Ansprache auf diese Therapie, kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die Erhaltungstherapie ist im Vergleich zur Initialtherapie niedriger dosiert und wird individuell abgestimmt. Das Ziel der Erhaltungstherapie ist es, die Rezidivhäufigkeit zu minimieren [48].

##### **1.3.3.7.2 Supportive Medikamente**

Neben einem Thrombozytenaggregationshemmer, welcher Thrombenbildungen verhindern soll, kann als ein weiteres supportives Medikament ein  $\beta$ -Blocker, bevorzugt bei einer linksventrikulären Hypertrophie und einer Aorteninsuffizienz eingesetzt, werden [48].

#### **1.3.3.7.3 Endovaskuläre Therapie**

Die Indikation zu endovaskulären Eingriffen stellt sich im nicht entzündlichen Stadium oder wenn eine Wirkung der immunsuppressiven Therapie nicht zu erwarten ist. Die perkutane Katheterangioplastie ist bei Nierenarterienstenosen und bei Stenosen von Ästen der Aorta mit einer ausgeprägten klinischen Symptomatik in Betracht zu ziehen. Als Komplikation treten nach fünf Jahren in bis zu 50% der Fälle Restenosen auf, und die Erfolgsrate schwankt zwischen 55 und 90%. Eine Stent-Implantation ist bei Nierenarterienstenosen, symptomatischen Stenosen sowie bei einem Aortenaneurysma indiziert [48].

#### **1.3.3.7.4 Gefäßchirurgische Eingriffe**

Die Thrombendarteriektomie bei TA sollte, aufgrund einer hohen Rezidivrate, nicht eingesetzt werden. Eine Bypass-Anlage bzw. eine Gefäßrekonstruktion ist bei einer ausgeprägten Durchblutungsstörung durchaus in Erwägung zu ziehen [48].

#### **1.3.3.8 Prognose und Verlauf**

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für bei Patienten mit TA bei 80-90%. Als prognostisch ungünstig gelten Komplikationen wie eine Aortenklappeninsuffizienz, Aneurysmen oder eine arterielle Hypertonie [48].

## **1.4 Thrombangiitis obliterans (TAO)**

### **M. Winiwarer-Buerger, Buerger-Syndrom, Buerger's disease**

Die Thrombangiitis obliterans (TAO) ist als Erkrankung definiert, die entzündliche, nicht arteriosklerotische Gefäßveränderung aufweist, und deren Entstehung durch starken Tabakkonsum begünstigt wird. Es sind hauptsächlich mittlere und kleine Extremitätenarterien betroffen. Eine Beteiligung der dazugehörigen Venen und Nerven ist in der Literatur ebenfalls beschrieben [57,58,59]. Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei der TAO zu einer Thrombenbildung, die zum Verschluss des jeweiligen Gefäßes führt [60].

Schon 1879 beschrieb Von Winiwarer, als einer der Ersten, diese Erkrankung. Von Winiwarer stellte aufgrund seiner Beobachtung dieser damals unbekanntes Erkrankung die Hypothese auf, dass es sich um eine Endarteriitis kombiniert mit einer Endophlebitis handelt [57,61].

Die TAO ist auch als Buerger's disease bekannt. Dieser Name geht auf Leo Buerger zurück, der 29 Jahre später einen detaillierten Bericht über die pathologischen Funde seiner 11 betreuten Patienten verfasst hatte. Buerger war die charakteristische Morphologie der Erkrankung, die sich als eine Endarteriitis und als Endophlebitis präsentiert, ebenfalls aufgefallen und gab der Erkrankung schließlich den Namen Thrombangiitis obliterans. Sowohl Von Winiwarer als auch Buerger machten unmissverständlich klar, dass sich die TAO, aufgrund ihrer klinischen und histologischen Befundlage, von der Arteriosklerose abgrenzen lässt [57,62].

#### **1.4.1 Epidemiologie**

Die TAO kommt weltweit vor, ist jedoch in nah- und fernöstlichen Ländern häufiger als vergleichsweise in Nordamerika und Westeuropa [57,63,64]. Die Prävalenz der TAO bei Patienten mit pAVK beträgt in Westeuropa 2%, in Osteuropa 4%, im Mittelmeerraum und in Israel 6% und in Japan 16%. Unter den in Israel lebenden Ashkenazi Juden wurde sogar eine Prävalenz von 80% beschrieben, die auf einen hereditären Zusammenhang schließen lässt [57,60]. Junge Männer, vor allem

starke Raucher erkranken häufiger als Frauen und der Krankheitsbeginn tritt üblicherweise vor dem 40. Lebensjahr auf [60]. Die Inzidenz bei Frauen lag laut Studien vor 1970 bei 2%. Neuere Studien belegen eine höhere Inzidenz der weiblichen Bevölkerung, in einem Bereich von 11-23%, höchstwahrscheinlich zurückzuführen auf den gesteigerten Tabakkonsum [57,65,66].

### **1.4.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie der TAO ist nach wie vor unklar. Tabakkonsum, eine genetische Prädisposition, ein hyperkoaguabler Zustand, immunologische Mechanismen, Endotheldysfunktionen und eine infektiöse Genese werden als mögliche ursächliche Faktoren diskutiert [57].

#### **1.4.2.1 Tabakkonsum**

Der Tabakkonsum scheint nicht nur verantwortlich für die Entstehung der Erkrankung zu sein, sondern scheint sie auch zu fördern. Neben dem Zigarettenrauchen, als größten Risikofaktor, werden auch Kautabak und Cannabismissbrauch als auslösende Faktoren angesehen [57,67,68]. Die Assoziation zwischen starkem Tabakkonsum und der Entstehung der TAO ist derart evident, sodass durch eine positive Raucheranamnese im Grunde die Diagnose bereits gestellt werden kann [57,65,69]. Diskutiert wird, ob manche Patienten eine immunologische Reaktion gegenüber Inhaltsstoffen im Tabak entwickeln, welche dann zu dieser Verschlusskrankheit führt [57,70,71]. Eine hohe Inzidenz in Südasien lässt vermuten, dass vor allem niedrige soziale Schichten und das Rauchen von Bidi-Zigaretten ausschlaggebend sind. Es wird angenommen, dass Bidi-Zigaretten, im Gegensatz zu normalen handelsüblichen Zigaretten, ab einer Anzahl von mehr als 20 Stück täglich zu einem 35-fach erhöhten Risiko an TAO zu erkranken, führen [57,72]. Passives Rauchen spielt bei der Entstehung der TAO wohl keine Rolle. Laut einer durchgeführten Studie von Matsushita M. et al. führt passives Rauchen, während einer Zigarettenabstinenz bei TAO Patienten zu keiner weiteren Progression der Erkrankung [57,73].

### **1.4.2.2 Genetische Prädisposition**

Einige Studien lassen vermuten, dass es eine genetische Prädisposition geben könnte, die zur Erkrankungswahrscheinlichkeit beiträgt. Gewisse HLA Varianten, wie HLA-A9 und HLA-B5 kommen laut einer in Großbritannien durchgeführten Studie gehäuft in Zusammenhang mit der TAO vor [57,74]. Eine weitere US-Amerikanische Studie konnte jedoch keine gültige Assoziation bei 11 TAO Patienten zu spezifischen HLA Varianten herstellen [57,75].

### **1.4.2.3 Hyperkoaguable Zustände**

Inwiefern hyperkoaguable Zustände die Entstehung oder Progression der TAO begünstigen, ist laut Literatur nicht eindeutig zu beantworten. Der Grundgedanke ist schlüssig, da eine thrombophile Neigung in der Regel mit einem höheren Risiko, einen thrombotischen Gefäßverschluss zu erleiden, verbunden ist [76]. Mutationen der Prothrombin- und FXIII Gene kommen, laut einer durchgeführten Studie von Brodmann M. et al., bei TAO Patienten häufiger vor. Der Unterschied war jedoch statistisch gesehen nicht signifikant [77]. In einer anderen durchgeführten Studie von Avcu F. et al. fanden die Autoren heraus, dass die Anwesenheit des Prothrombin 20210 G-Allels ein wichtiger thrombotischer Risikofaktor bei TAO Patienten sein könnte [78]. Auch Cardiolipin-Antikörper, wie eine Studie von Maslowski et al. zeigen konnte, sind mit einem höheren Risiko an TAO zu erkranken, vergesellschaftet. In Rahmen dieser Studie wurden 47 Patienten mit TAO, 48 mit Arteriosklerose und 48 Gesunde miteinander verglichen. Es konnten erhöhte Cardiolipin-Antikörper-Titer bei TAO Patienten, im Gegensatz zu niedrigeren Werten bei Patienten mit Arteriosklerose, beobachtet werden. Daraus konnten die Autoren schließen, dass Patienten mit einem hohen Titer an Cardiolipin-Antikörper bereits im jungen Alter eher dazu neigen, an TAO zu erkranken und damit eine höhere Amputationsrate aufweisen als Patienten mit niedrigen Titer-Werten [79]. Olin et al. konnten keinen Beweis für eine höhere Amputationsrate bei TAO Patienten mit einem erhöhten Cardiolipin-Antikörper Titer liefern. Es konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Werten und einer damit verbundenen größeren Wahrscheinlichkeit einer Amputation hergestellt werden [80].

#### **1.4.2.4 Immunologische Auslöser**

Immunhistochemische Ergebnisse in einer Studie von Kurata A. et al. konnten zeigen, dass TAO Patienten eine Anhäufung an Makrophagen, B-Lymphozyten und T-Lymphozyten entlang der elastischen Fasern der betroffenen Gefäße, aufweisen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die elastischen Fasern der Blutgefäßwand ein wichtiges Immunogen in der Pathogenese der TAO repräsentieren [57,76,81]. Kobayashi M. et al. fanden mittels immunhistochemischen Analysen heraus, dass die TAO einer Endarteriitis entspricht. Während die Struktur der Gefäßwand auch im fortgeschrittenen Stadium intakt bleibt, findet sich eine Einwanderung von Zellen sowohl im Thrombus als auch in der Intima. Darunter lassen sich CD3+-T-Zellen und CD20+-B-Zellen nachweisen. In der akuten und subakuten Entzündungsphase finden sich vermehrt Makrophagen oder dendritische Zellen in der Intima. Die TAO wird demnach gleichermaßen durch eine T-Zell-, als auch B-Zell-medierte Immunantwort in Interaktion mit den Antigen-präsentierenden Zellen in der Intima, verursacht [57,76,82].

#### **1.4.2.5 Endothelbeteiligung**

Endothelzellen spielen eine wichtige Rolle in der Initiation und Aufrechterhaltung inflammatorischer Prozesse. Eine abnorme Funktion der Endothelien steht im Verdacht zur Pathogenese der TAO beizutragen. Interessanterweise fehlen bei Erkrankten viele der sonst typischen Antikörper anderer Vaskulitiden, dafür wurden vermehrt Anti-Endothel-Antikörper nachgewiesen, die ausschließlich im Serum von Patienten mit aktiver TAO gefunden wurden [57,58]. Die endotheliale Dysfunktion wird durch eine beeinträchtigte Endothel-abhängige Vasodilatation reflektiert, die anhand von einer Studie über Blutflussänderungen im Unterarm bei TAO Patienten aufschien. Diese Studie von Makita et al. kommt zu dem Ergebnis, dass TAO Patienten eine Beeinträchtigung der Endothel-abhängigen Vasodilatation in den peripheren Gefäßen an betroffenen Extremitäten, und überraschenderweise auch an den nicht-betroffenen Extremitäten, zeigen. Währenddessen konnte weder bei TAO Patienten noch in der gesunden Kontrollgruppe eine Beeinträchtigung der Endothel-unabhängigen

Vasodilatationsmechanismen festgestellt werden [57,76]. Eine weitere Studie von Halacheva et al. war in der Lage anhand von bioptisch entnommenen Proben der Femoral- und Iliakalarterien bei Patienten mit TAO zu demonstrieren, dass es im Rahmen der TAO, zu einer gesteigerten Expression der adhäsiven Moleküle ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin an den Endothelzellen kommt. Durch eine Immunhistochemie konnten Kontakte, zwischen mononuklearen Zellen und morphologisch aktivierten Endothelzellen, die ICAM-1 und E-Selektin exprimieren, dargestellt werden. Diese Erkenntnisse liefern die Evidenz für Endothelzellaktivierung, TNF- $\alpha$ -Sekretion durch gewebeinfiltrierende Entzündungszellen, ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin Expression an den Endothelzellenoberflächen und eine Adhäsion der Leukozyten im Rahmen der TAO [57,83].

#### **1.4.2.6 Infektiöse Ursache**

Eine chronische Peridontitis, verursacht durch das anaerobe Bakterium *Treponema denticola*, wird als mögliche infektiöse Ursache diskutiert. In einer durchgeführten Studie konnten mittels der Polymerase Kettenreaktion (PCR) die DNA-Fragmente dieses Anaerobiers nachgewiesen werden. Diese fanden sich sowohl in Arterienläsionen als auch in der Mundhöhle der TAO Patienten, nicht aber bei der gesunden Kontrollgruppe [57,84].

#### **1.4.3 Histopathologie**

Der Verlauf der TAO ist in drei Phasen unterteilbar und findet in den mittleren und kleinen Arterien und Venen statt. In der Akutphase ist ein zellreicher, aus Erythrozyten, Thrombozyten, neutrophilen Granulozyten und mehrkernigen Riesenzellen bestehender, entzündlicher Thrombus erkennbar [57]. Mehrkernige Riesenzellen sind charakteristisch, jedoch nicht spezifisch für die TAO [57,85]. In der subakuten Phase findet, unter Aussparung der Gefäßwand, hauptsächlich eine fortschreitende Organisation des entzündlichen Thrombus statt [57,82]. Die chronische Phase ist letztendlich durch einen gut organisierten Thrombus, einer verstärkt durchbluteten Media, einer fibrotisch veränderten Adventitia und einer perivaskulären Fibrose gekennzeichnet. Als Endzustand eines abgelaufenen

Gefäßschadens sind diese arteriellen Läsionen der Arteriosklerose durchaus ähnlich, was zu Verwechslungen führen kann. Da jedoch die Architektur der Gefäßwand einschließlich der Lamina elastica interna, im gesamten drei-phasigen Verlauf der TAO gewahrt bleibt, lässt sich die TAO, auf diese Beobachtung hin basierend, sowohl von arteriosklerotischen Veränderungen als auch von anderen systemischen Vaskulitiden unterscheiden [57].

#### **1.4.4 Klinik**

Patienten mit TAO präsentieren sich mit ischämischen Symptomen verursacht durch eine Stenose oder einen Verschluss der distal gelegenen kleinen Arterien und Venen. Die Symptome beginnen peripher an einer einzelnen Extremität und breiten sich nach proximal aus. Im Verlauf der Erkrankung können durchaus mehrere Extremitäten betroffen werden [58]. Als Folge des arteriellen Gefäßverschlusses ist zu Beginn eine Claudicatio intermittens als vorherrschende Symptomatik an der betroffenen Extremität zu beobachten. Mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung können Nekrosen, Ulzerationen und ein Gangrän an den Fingerspitzen bzw. Zehen entstehen [58,59,60]. Eine der ersten Manifestationen, auch oft von TAO Patienten im Rahmen der Anamnese beschrieben, ist ein empfundenes Kältegefühl in den Endphalangen. Dieses ist auf die Ischämie und, wie aus einer Studie hervorgeht, auf eine sympathisch vermittelte gesteigerte Nervenaktivität, zurückzuführen [57,86]. Ein Raynaud-Phänomen ist bei über 40% der Patienten zu beobachten [57,59]. Die Extremitäten weisen häufig eine rötliche oder zyanotische Verfärbung auf, welche in der Literatur als Burgers' colour beschrieben wird [57,87]. Bei circa 40% der TAO Patienten lässt sich auch eine Thrombophlebitis superficialis mit weichen oberflächlichen venösen Knoten und Strängen beobachten [57,65]. Laut Literatur kann sie bereits vor den ersten ischämischen Symptomen auftreten [57,88]. Störungen der Sensibilität treten bei TAO Patienten häufig auf. Als mögliche Ursache wird eine ischämisch bedingte Neuropathie beschrieben. Außerdem wird angenommen, dass Entzündungszellen nicht nur Arterien und Venen befallen, sondern auch eine schädigende Wirkung auf die begleitenden Nervenstrukturen ausüben können. Die Thrombangiitis obliterans kann auch an untypischen

Gefäßen wie zerebralen-, viszeralen-, pelvinen- und koronaren Arterien auftreten. Dies ist vereinzelt in der Literatur beschrieben und gilt als Rarität [57].

## **1.4.5 Diagnostik**

### **1.4.5.1 Diagnostische Kriterien**

Die Thrombangiitis obliterans ist eine klinische Diagnose, die in Zusammenschau mit einer passenden Anamnese, Hinweisen aus der physikalischen Untersuchung und in der Bildgebung dargestellten vaskulären Veränderungen, gestellt wird [57]. Allgemein gültige und vor allem einheitliche Diagnosekriterien gibt es für die TAO nicht. Mehrere Autoren, wie Shinoya, Papa et al. und Mills haben sich bemüht, richtungsweisende Kriterien aufzustellen [76].

#### **1.4.5.1.1 Shinoya Kriterien**

- Rauchen in der Anamnese
- Beginn der Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr
- infrapopliteale arterielle Verschlüsse
- die Beteiligung der oberen Extremität oder eine Phlebitis migrans
- Abwesenheit arteriosklerotischer Risikofaktoren, außer Rauchen

Die klinische Diagnose der TAO ist erst dann gestellt, wenn sämtliche Kriterien zutreffen [76].

#### **1.4.5.1.2 Kriterien nach Papa et al.**

Die Diagnosestellung nach **Papa et al.** erfolgt nach einem Punktesystem. Weisen Patienten 6 oder mehr Punkte auf, kann die Diagnose gestellt werden. Bei einer Anzahl von 4-5 erreichten Punkten ist die TAO wahrscheinlich, und bei 1 oder weniger Punkten kann die TAO ausgeschlossen werden [57,76,89,90].

**Tabelle 7 Punktesystem nach Papa et al. adaptiert nach [89,90]**

| Positive Kriterien   |  | Punkte  |
|--|--|---------|
| Alter des Auftreten  | <30 / 30-40  | +2 / +1 |
| Fußclaudicatio   | Aktuell / anamnestisch   | +2/ +1  |
| Beteiligung der oberen Extremität                                | Symptomatisch /<br>asymptomatisch                                    | +2/ +1  |
| Phlebitis migrans  | Aktuell / anamnestisch   | +2/ +1  |
| Raynaud-Phänomen   | Aktuell / anamnestisch   | +2/ +1  |
| Angiographie, Biopsie  | beide liefern Hinweise / eines liefert Hinweis                       | +2/ +1  |
| Negative Kriterien   |  | Punkte  |
| Alter des Auftretens   | 45-50 / >50  | -1 / -2 |
| Geschlecht, Rauchen in der Anamnese                              | Weiblich / Nicht-Raucher   | -1 / -2 |
| Manifestationsort  | Einzelne Extremität / nicht die untere Extremität betreffend         | -1 / -2 |
| Fehlende Pulse   | Brachial / Femoral   | -1 / -2 |
| Arteriosklerose, Diabetes, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie | Klinisch nach 5-10 Jahren erfasst / klinisch nach 2-5 Jahren erfasst | -1 / -2 |

### **1.4.5.1.3 Kriterien nach Mills**

Die nach **Mills** definierten Kriterien sehen folgendermaßen aus:

- Das Auftrettsalter ist unter 45 Jahren
- es besteht eine Vorgeschichte des Rauchens oder Tabakmissbrauchs
- infrapopliteale, jedoch keine proximalen arteriellen Gefäßverschlüsse
- Arterien der distalen, oberen Extremität sind beteiligt
- Arteriosklerose, Diabetes, arterielle Gefäßentzündungen, proximale Emboliequellen sowie hyperkoaguable Zustände können ausgeschlossen werden [76].

### **1.4.5.2 Labordiagnostik**

Für die TAO existieren keinen spezifischen Marker. Die Labordiagnostik spielt eine untergeordnete Rolle und wird eigentlich nur angewendet um andere Vaskulitiden, die mögliche Differentialdiagnosen darstellen, auszuschließen [57].

### **1.4.5.3 Bildgebung**

Mittels geeigneter Bildgebung kann die Diagnose der TAO nicht nur gesichert, sondern auch andere Ursachen eines Gefäßverschlusses ausgeschlossen werden. So ist beispielsweise die Echokardiographie in der Lage, eine kardiale Quelle für Embolien ausfindig zu machen, und eine computertomographische Angiographie (CT-A) oder eine MR-A können eine mögliche proximale arterielle Emboliequelle sichtbar machen. Mittels der Angiographie ist es möglich, Veränderungen der Gefäßsituation im Sinne segmentaler Verschlüsse der distalen mittleren und kleinen Extremitätenarterien, sowie die Bildung von Kollateralen, welche eine korkenzieherartige Morphologie im Bereich der Verschlüsse aufweisen, darzustellen. Diese eben genannten radiologischen Befunde sind alles markante Hinweise auf eine TAO [58]. Allerdings sind die sogenannten Korkenzieherkollateralen nicht ausnahmslos spezifisch für die Thrombangiitis obliterans. Sie können auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise der

Sklerodermie beobachtet werden und sind eigentlich ein radiologisches Zeichen okkludierender Gefäßerkrankungen, die schwerpunktmäßig die kleinen peripheren Gefäße betreffen [57].

#### **1.4.5.4 Biopsie**

Eine Gewebeentnahme ist für die Diagnosestellung der TAO nur in seltenen Fällen erforderlich. Indiziert ist die Biopsie, wenn beispielsweise für die TAO untypische Gefäßareale betroffen sind oder wenn einige Diagnosekriterien nicht zutreffen aber ein dringender Verdacht besteht, dass es sich um die TAO handeln könnte [57]. Die Biopsie hat als diagnostisches Mittel die höchste Aussagekraft, wenn sie im akuten Stadium erfolgt. Das Material sollte idealerweise von einer oberflächlich gelegenen und entzündlich veränderten Vene, im Rahmen der Phlebitis, entnommen werden. Mangels unzureichender Durchblutung der betroffenen Extremität kann es, unter Umständen, zu Wundheilungsstörungen nach der Probengewinnung kommen [91].

#### **1.4.6 Therapie**

##### **1.4.6.1 Allgemeines zur Therapie**

Eine einheitliche und weltweit standardisierte Behandlungsstrategie, um das Fortschreiten der TAO zu verhindern, existiert nicht [76]. Es wird empfohlen, die initiale Therapie mit einem stationären Aufenthalt zu verbinden. Dadurch kann, neben der intravenösen Applikation von Vasodilatoren, vor allem die Raucherentwöhnung mit größeren Erfolgen durchgeführt werden. In fortgeschrittenen Krankheitsfällen mit Ulzerationen und Gangränbildungen an Zehen und Fingern, steht ein geschultes Personal zur täglichen Wundversorgung zur Verfügung. Das therapeutische Vorgehen sollte eine unmittelbare Einstellung des Nikotinkonsums beinhalten. Die Behandlung der Schmerzen, eine optimale Wundversorgung sowie Maßnahmen zur Senkung der Amputationsrate bilden die weiteren Stützpfeiler der Therapie. Die Schmerztherapie erfolgt in erster Linie nach dem WHO-Stufenschema. Unter Umständen kann eine Periduralanästhesie oder die transkutane elektrische Nervenstimulation die Schmerztherapie

ergänzen. Eine regelmäßige Wundreinigung und Abtragung nekrotischer Areale sowie eine antibiotische Therapie sind vor allem an ulzerierten Stellen indiziert. Amputationsraten können teilweise durch simple Maßnahmen wie Ruhigstellung und Tieflagerung der Extremität, was zu einer besseren Durchblutung der Extremität führt, gesenkt werden [91]. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, stehen weitere therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, welche im weiteren Verlauf erläutert werden.

#### **1.4.6.2 Konservative Therapie**

##### **1.4.6.2.1 Nikotinabstinenz**

Die strikte Einstellung des Tabakkonsums stellt die effektivste Therapieform in der Behandlung der TAO dar. Besonders hervorzuheben ist, dass die Effizienz alternativer Therapieansätze äußerst limitiert bei anhaltendem Tabakmissbrauch ist [57]. Damit die Patienten die Nikotinabstinenz erfolgreich meistern, können Pharmazeutika oder eine psychologische Betreuung als supportive Maßnahmen eingesetzt werden [76].

##### **1.4.6.2.2 Vasodilatoren**

Eine zusätzliche Therapiemöglichkeit stellen Vasodilatoren dar. Infusionen mit Prostacyclin führen bei Patienten zu einer Linderung der Ruheschmerzen und begünstigen das Heilen der ischämisch bedingten Ulzerationen [58]. Andere Vasodilatoren wie  $\alpha$ -Blocker, Calcium-Kanal-Blocker, Sildenafil und Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-Hemmer) könnten hilfreich sein, sind aber noch nicht in prospektiven Studien getestet worden [57,58].

##### **1.4.6.2.3 Immunsuppressive Therapie**

Zeigen Vasodilatoren wie Prostacyclin keine Wirkung, kann eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden. Eine Therapie mit Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid, bei gleichzeitig durchgeführter Thrombozytenaggregation und Vasodilatation im Rahmen eines drei-tägigen Therapiekonzepts soll, laut einer in Russland durchgeführten Studie, die Amputationsrate senken [76].

#### **1.4.6.2.4 Endovaskuläre Therapiemöglichkeiten**

Tritt ein Gefäßverschluss im akuten Stadium auf, dann kann eine Fibrinolyse durchaus in Betracht gezogen werden [76]. Die Effizienz einer intraarteriellen Fibrinolyse ist umstritten. Der hoch entzündliche Thrombus scheint sehr rasch mit Fibroblasten durchwandert zu werden und imponiert derart organisiert, dass dieser auf Fibrinolytika nicht anspricht. Können alternative revaskularisierende Optionen einem amputationsgefährdeten Patienten nicht angeboten werden, dann ist eine kurzzeitige intraarterielle Fibrinolyse in Erwägung zu ziehen, um einer Amputation entgegen zu steuern [57].

#### **1.4.6.3 Operative Therapie**

##### **1.4.6.3.1 Revaskularisierung mittels Gefäßrekonstruktionen**

Die operative arterielle Rekonstruktion im Zuge einer Vaskulitis findet in den westlichen Ländern keinen großen Anklang. Der chirurgische Eingriff stellt vor allem bei TAO Patienten mit proximalen Verschlüssen und unter der Voraussetzung, dass distal gelegene offene Gefäßabschnitte als Abnehmergefäße vorhanden sind, eine Therapieoption dar [76,91]. Sind die anatomischen Verhältnisse gegeben, sollten vorzugsweise autologe Venen zur Bypassanlage verwendet werden [91]. Entzündlich veränderte Venen im Rahmen der Thrombophlebitis superficialis stellen eine weitere Komplikation dar und begrenzen die Möglichkeiten ein geeignetes Bypassmaterial zu gewinnen [57]. Festzuhalten ist, dass die Durchgängigkeitsraten der Bypässe, wenn die Patienten postoperativ weiterhin rauchen etwa 50% niedriger sind [57,92].

##### **1.4.6.3.2 Sympathektomie und die elektrische Rückenmarkstimulation**

Während eine Sympathektomie die Symptome eines möglichen Raynaud-Phänomens der Hände nur kurzfristig lindern kann, zeigten sich anhaltendere Erfolge im Bereich der Füße. Eine Sympathektomie kann bei Patienten, die unter ischämischen Ruheschmerzen leiden und denen keine operative Revaskularisierung angeboten werden kann, erwogen werden. Aus

wissenschaftlicher Sicht liegen derzeit keine signifikanten Daten vor, die belegen, dass eine Sympathektomie sich prognostisch günstig auf eine Extremität auswirkt. Heutzutage wird eine medikamentöse Therapie mit Prostaglandin der Sympathektomie bevorzugt [76]. Die Therapie durch elektrische Rückenmarkstimulation führte bei Patienten mit chronischer Minderdurchblutung zu einer Linderung der Schmerzen und einer Verbesserung der Perfusion [76,93].

#### **1.4.7 Differentialdiagnosen**

Die Diagnose der TAO wird einerseits durch die Klinik und andererseits unter Ausschluss von Erkrankungen, die eine ähnliche Symptomatik aufweisen, gestellt. Im Rahmen der Abklärung gilt es die Arteriosklerose, ein thrombembolisches Geschehen und Autoimmunerkrankungen wie die Sklerodermie auszuschließen [57]. Die geforderten Kriterien sämtlicher Autoren besagen, dass die Diagnose der TAO erst nach Ausschluss der Arteriosklerose bzw. in Abwesenheit arteriosklerotischer Risikofaktoren, abgesehen vom Nikotinabusus, gestellt werden darf. Diabetes, eine Hypercholesterinämie, sowie erhöhte Werte des Lipoprotein(a) (Lp(a)) gelten als klassische Risikofaktoren der Arteriosklerose und werden dennoch auch bei TAO Patienten beobachtet [76]. Die Abgrenzung zu anderen Vaskulitiden wie etwa den Großgefäßvaskulitiden ist aufgrund der topographischen Beteiligung der Gefäße und Laborparameter möglich. Während die TAO als Vaskulitis die peripheren Extremitätengefäße betrifft und spezifische Blutmarker nicht existieren, sind bei Großgefäßvaskulitiden eher proximal gelegene Gefäße entzündlich verändert und klassische Entzündungsparameter, wie die BSG und das CRP, sind erhöht. Eine Hautbeteiligung und serologische Marker, wie auf Anti-Zentromere gerichtete Auto-Antikörper, liefern diagnostische Hinweise, die auf eine Sklerodermie deuten [57]. Eine Kapillarmikroskopie stellt eine weitere Möglichkeit dar, zwischen einer Vaskulitis und einer möglichen Kollagenose zu unterscheiden, wenn ein Raynaud-Phänomen das klinische Erscheinungsbild prägt [91].

### **1.4.8 Prognose**

Die Prognose der TAO hängt stark davon ab, ob die Patienten es schaffen den Tabakkonsum zu beenden. In einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten, davon 106 Männer und 4 Frauen allesamt im Alter von 40 Jahren, wurden Patienten mit Thrombangiitis obliterans untereinander verglichen. 7 Patienten, also 6% der Probanden, verstarben im Laufe von 10,6 Jahren. An 47 Patienten (43%) mussten insgesamt 108 Amputationseingriffe durchgeführt werden. Von den 69 Patienten, die weiterhin Raucher blieben, hat man an 13 Patienten (19%) größere Amputationseingriffe durchführen müssen. Im Vergleich dazu, hat kein Patient der mit dem Rauchen aufgehört hat, einen operativen Eingriff im Sinne einer Amputation benötigt. Die Studie konnte weiters zeigen, dass 11 von 13 Patienten (85%), die einen größeren Eingriff hatten, arbeitsunfähig wurden und nicht mehr ins Berufsleben einsteigen konnten [57,94].

## **1.5 Positronen Emissions Tomographie (PET)**

Die PET ist ein in der Nuklearmedizin eingesetztes Schnittbildverfahren. Hierbei sind Radionuklide mit einer kurzen Halbwertszeit in Verwendung, mit deren Hilfe es möglich ist, Stoffwechselfvorgänge im menschlichen Körper abzubilden. Während sich mit der Computer Tomographie (CT) und MRT lediglich die anatomischen Gegebenheiten darstellen lassen, liefert die PET Informationen zu biochemischen und physiologischen Vorgängen, die sowohl graphisch als auch quantitativ erfasst werden können [95].

### **1.5.1 Grundlagen der PET**

Im Unterschied zu herkömmlichen nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren mit  $\gamma$ -strahlenden Radionukliden, die Photonen aussenden, senden Positronenstrahler ein positiv geladenes Elektron, ein sogenanntes Positron, aus. Dieses Positron vereinigt sich kurz darauf mit einem Elektron im Körper des zu untersuchenden Patienten. Durch das Aufeinandertreffen der beiden Teilchen und ihrer anschließenden Vernichtung, entsteht eine Vernichtungsstrahlung, die durch die Aussendung zweier Photonen mit einer charakteristischen Energie von jeweils 511keV gekennzeichnet ist [95]. Die beiden Photonen breiten sich in entgegengesetzter Richtung in einem Winkel von  $180^\circ$  aus und werden von einem im Tomographen eingebautem geschlossenem Detektorring erfasst [96]. Wenn die gegenüberliegenden Detektoren, die elektronisch miteinander verbunden sind, ein derartiges Signal in einer Zeitspanne von wenigen Nanosekunden erfassen, so kann von einer Koinzidenz gesprochen werden. Kommt es zu einer Koinzidenzmessung, kann die Bahn der sich voneinander weg bewegenden Photonen als Aktivitätslinie (line of response), welche zwischen den beiden aktivierten Detektoren liegt, beschrieben werden. Im Laufe einer PET-Untersuchung ereignen sich eine Vielzahl von Koinzidenzen, die eine quantitative und räumliche Aussage über die Positronen Strahler im Körper ermöglichen. Die Summe aller aufgezeichneten Aktivitätslinien ergibt ein Datenvolumen, aus dem sich ein Schnittbild berechnen lässt. Mittels der PET können Bilder aufgrund der physikalischen Gegebenheiten mit einer theoretischen Auflösungsgrenze von 2-3

mm aufgezeichnet werden [95]. Mit einem reinen PET-Gerät ist eine Bildauflösung von 5–8 mm zu erreichen [97].

### **1.5.1.1 Tracerprinzip in der nuklearmedizinischen Diagnostik**

Wird ein Radionuklid mit einer chemischen Substanz verbunden, so entsteht ein Radiopharmakon, das in der nuklearmedizinischen Bildgebung seine Verwendung findet. Zum Verständnis der nuklearmedizinischen Diagnostik ist das sogenannte Tracerprinzip von Bedeutung. Dabei werden stabile Atome in einer organischen Verbindung, dem Trägermolekül, durch Radionuklide ausgetauscht ohne dessen biochemisches Verhalten zu verändern. Radiopharmaka werden in kleinsten Dosen in den Stoffwechsel eingeschleust und können somit als Tracer Stoffwechselfvorgänge im menschlichen Körper sichtbar machen [96].

### **1.5.1.2 Positronen Strahler**

Die vier Positronen Strahler  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  und  $^{18}\text{F}$  werden am häufigsten bei der PET-Untersuchung eingesetzt [98]. Positronen Emitter werden künstlich mit Hilfe eines Teilchenbeschleunigers, dem Zyklotron erzeugt [96]. Wegen ihrer kurzen Halbwertszeit sind die drei Radionuklide  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  nur begrenzt für die PET geeignet, da die Herstellung direkt am Einsatzort stattfinden müsste. Hingegen können  $^{18}\text{F}$ -markierte Radiopharmaka, durch die deutlich längere Halbwertszeit des radioaktiven Isotops  $^{18}\text{F}$  von 110 Minuten, zu PET-Satelliten ohne Zyklotron vor Ort transportiert werden [95, 98]. Der mit Abstand am häufigsten verwendete und in knapp 80% der publizierten Studien aufscheinende Tracer ist die  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ) [95].

### **1.5.1.3 $^{18}\text{F}$ -Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ )**

Wird als Ausgangssubstanz D-Glukose verwendet und eine Hydroxylgruppe durch  $^{18}\text{F}$  ausgetauscht, entsteht  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ . Dieses neu entstandene Radiopharmakon zeigt, einmal in den Glukosestoffwechsel eingeschleust, ein ähnliches biochemisches Verhalten wie D-Glukose und dient im Rahmen der PET-Untersuchung zur Darstellung des Glukosemetabolismus.  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  wird von der Zelle aufgenommen und innerhalb der Zelle erfolgt die Phosphorylierung zu

[<sup>18</sup>F]FDG-6-Phosphat. Verglichen mit Glukose-6-Phosphat kann [<sup>18</sup>F]FDG-6-Phosphat nicht mehr weiter verstoffwechselt werden und akkumuliert in der Zelle. [<sup>18</sup>F]FDG reichert sich in Gewebsverbänden an, die hauptsächlich von Glukose abhängig sind. Dazu zählen maligne Tumoren, Metastasen, Herzmuskel- und Nervenzellen. Aus diesem Grund wird die PET mit [<sup>18</sup>F]FDG vorzugsweise zur Diagnostik in den Disziplinen der Onkologie, Kardiologie und Neurologie verwendet, wobei die Anwendung in der Onkologie einen Anteil von ca. 80% einnimmt [95].

Die Ausscheidung des Radiopharmakons erfolgt über die Nieren. Gelangt [<sup>18</sup>F]FDG über den Blutstrom in die Nieren, wird das Radiopharmakon von den Glomeruli nicht als reguläre Glukose registriert. Aus diesem Grund wird [<sup>18</sup>F]FDG filtriert und in einem Zeitraum von zweieinhalb Stunden werden in etwa 50% der verabreichten Dosis mit dem Harn ausgeschieden [95].

## **1.5.2 Die PET Untersuchung**

### **1.5.2.1 Patientenvorbereitung**

Nur durch eine genaue Einhaltung der Vorbereitungsmaßnahmen kann eine aussagekräftige Diagnostik mittels der PET gewährleistet werden. Zu diesen zählen ein zielgerechter Blutzuckerspiegel und eine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Hohe Blutzuckerwerte können mit der [<sup>18</sup>F]FDG Anreicherung interferieren und die Ergebnisse der PET-Untersuchung verfälschen. Blutzuckerwerte unter 150 mg/dl sollten angestrebt werden und bei Blutzuckerwerten über 200 mg/dl sollte von der Untersuchung abgesehen werden. Patienten mit Diabetes mellitus sollten ihre Medikation fortsetzen und gegebenenfalls zur Optimierung der Zuckerwerte vor der PET-Untersuchung ärztlich behandelt werden. Die Insulingabe stellt keine Kontraindikation dar. Insulin kann bis zu einer Stunde vor Beginn der Untersuchung verabreicht werden, allerdings muss berücksichtigt werden, dass es die Fähigkeit der PET Läsionen darzustellen, beeinträchtigen kann. Denn die Insulinapplikation führt zu vermehrter Anreicherung von [<sup>18</sup>F]FDG im Herz-, Skelettmuskel und der Leber. Ein ähnliches Bild zeigt sich ebenfalls im Falle einer Essensaufnahme der Patienten kurz vor der

Untersuchung [99]. Alle Patienten werden dazu angehalten mindestens vier Stunden vor der Untersuchung nüchtern zu bleiben. Damit wird sichergestellt, dass die meisten Gewebeverbände freie Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzen. Nach korrekter Patientenidentifikation und der Überprüfung des Blutzuckerspiegels kann die intravenöse (i.v.) Verabreichung von [<sup>18</sup>F]FDG stattfinden [100]. Ist eine i.v.-Applikation nicht möglich kann der Tracer auch oral vom Patienten eingenommen werden. Unabhängig von der Art der Verabreichung dauert die Anreicherung von [<sup>18</sup>F]FDG im Körper in etwa 45 Minuten. In dieser Zeit ist jegliche körperliche Aktivität zu vermeiden, um eine muskuläre Aufnahme von der radioaktiv markierten Glukose zu minimieren. Die Patienten sollen zudem vor Kälte geschützt werden um eine Abbildung des erhöhten Glukosestoffwechsels im braunen Fettgewebe zu verhindern [99].

### **1.5.2.2 Ablauf der PET Untersuchung**

Der Patient wird auf einem mobilen Tisch gelagert, der von einem Detektorring des PET Scanners umgeben wird. Der Sichtbereich der PET Detektoren, auch als Field of View (FOV) bezeichnet, deckt bei den gängigen PET Geräten 15-20 cm ab. Für eine Ganzkörperaufnahme bzw. die Abbildung größerer Körperabschnitte müssen mehrere Blöcke zu je 15 cm aufgenommen werden. Dies wird durch eine Veränderung der Position des mobilen Tisches erreicht. Die Aufnahme eines Blocks dauert zwischen drei und fünf Minuten und geht danach unmittelbar zum nächsten FOV über. Jegliche Bewegung des untersuchten Patienten während der Untersuchung führt unweigerlich zu einer herabgesetzten Bildqualität [100,97].

### **1.5.2.3 Nebenwirkungen und Strahlenbelastung**

Tracer werden grundsätzlich in kleinen Mengen, genauer gesagt im Mikrogramm-Bereich, appliziert, sodass das Auftreten einer unerwünschten Nebenwirkung kaum beobachtet wird. Die PET bringt wie auch andere Untersuchungsmethoden mit ionisierenden Strahlen eine erhöhte Strahlenbelastung des Probanden mit sich. Die Strahlenbelastung (effektive Äquivalenzdosis), bei einer Gabe von 370 MBq [<sup>18</sup>F]FDG, beträgt 7,4 mSv. Vergleichsweise beträgt die Strahlenexposition im Rahmen einer CT-Untersuchung des Thorax 3,2 bis 5,4 mSv [95]. Bei der PET-

Untersuchung ist die Wand der Harnblase der größten Einzeldosis ausgesetzt und macht 38% der effektiven Dosis aus. Demzufolge sollte die Indikationsstellung der PET-Untersuchung verantwortungsvoll gesetzt werden und Variablen wie Lebensalter, Grunderkrankungen, diagnostischer Wert und die individuelle therapeutische Konsequenz berücksichtigt werden [101].

### **1.5.3 [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie bei Vaskulitiden**

Bildgebende Verfahren wie die Sonographie bzw. Duplexsonographie, CT, die MRT und MR-A zeigen bereits vorhandene anatomische Veränderungen im Rahmen einer länger bestehenden Vaskulitis und sind für die Früherkennung entzündlicher Veränderungen unzuverlässig. Die [<sup>18</sup>F]FDG-Positronen Emissions Tomographie ([<sup>18</sup>F]FDG-PET), als ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, spielt vor allem in der Tumordiagnostik eine große Rolle. Heutzutage gewinnt die [<sup>18</sup>F]FDG-PET immer mehr an Bedeutung für die Diagnose und den Umgang mit entzündlichen Prozessen wie sie bei Vaskulitiden zu beobachten sind. Die [<sup>18</sup>F]FDG-PET als bildgebendes Verfahren konnte aufgrund von Erkenntnissen aus der Immunhistopathologie Fuß fassen. Dazu gehört beispielsweise der sogenannte „oxidative Burst“, welcher entsteht wenn ruhende Zellen zu Phagozyten aktiviert werden und große Mengen an Glukose, mit einer bis zu 50-fach gesteigerten Aufnahme von Sauerstoff, metabolisieren [102,103]. Durch die Akkumulation von [<sup>18</sup>F]FDG, gerade in solchen Arealen, ist es möglich einen derartigen entzündlichen Prozess darzustellen und damit eine mögliche Vaskulitis früher als andere bildgebende Verfahren zu erkennen [102].

#### **1.5.3.1 [<sup>18</sup>F]FDG-PET bei Großgefäßvaskulitiden**

Eine Vielzahl von Studien beschreibt den Nutzen der [<sup>18</sup>F]FDG-PET besonders bei Patienten mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Unwohlsein und Gewichtsverlust. Blockmans et al. gelang es, die Verwendung der [<sup>18</sup>F]FDG-PET unter diesen Bedingungen zu evaluieren. Sie wiesen einen erhöhten Tracer Uptake bei 4 von 6 Patienten mit RZA und 4 von 5 Patienten mit Polymyalgia rheumatica nach. Im Vergleich dazu konnte nur bei 1 von 23 gesunden Probanden aus der Kontrollgruppe ein erhöhter Uptake gefunden werden.

Großgefäßvaskulitiden und vor allem die Riesenzellerarteriitis werden je nach Literatur mit einer Sensitivität von etwa 77-92% und mit einer Spezifität zwischen 89-100% mittels der [<sup>18</sup>F]FDG-PET erfasst [102,104,105]. Eine frühe Diagnose, besonders bei Patienten mit unspezifischen Symptomen und einem Verdacht auf Vaskulitis, erlaubt eine raschere Behandlung. Somit können in weiterer Folge lebensbedrohliche Komplikationen vermieden werden.

In der bisher größten angelegten Studie mit 18 TA Patienten konnten die Autoren eine Überlegenheit der PET gegenüber der Angiographie, welche als Gold Standard gilt, beweisen. Mit Hilfe der PET, als ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, gelingt es, eine entzündliche Aktivität in einem betroffenen Gefäß früher zu erkennen, aktive entzündliche Regionen trotz bereits chronischer struktureller Veränderungen darzustellen und Therapieerfolge zu überprüfen [102,106].

### **1.5.3.2 Grenzen der [<sup>18</sup>F]FDG-PET**

Natürlich sind auch der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Grenzen gesetzt [102]. Die [<sup>18</sup>F]FDG-PET ist nicht in der Lage Gefäße unter 4mm Durchmesser zu erfassen, daher ist für die Diagnosestellung der Arteriitis temporalis die Biopsie wichtig und kann nicht durch die [<sup>18</sup>F]FDG-PET ersetzt werden [102,107]. Zu beachten ist, dass falsch positive Ergebnisse auch bei älteren Patienten mit arteriosklerotisch veränderten Gefäßen möglich sind. Es wird angenommen, dass ein schwacher Uptake an [<sup>18</sup>F]FDG im Zusammenhang mit Makrophagen-reichen Arealen in arteriosklerotischen Plaques steht. Es konnte zudem gezeigt werden, dass [<sup>18</sup>F]FDG aufgrund einer Überexpression der Glukosetransporter GLUT-1 und GLUT-3 in humanen Makrophagen akkumuliert [102,108,109]. Bei Fehlen von klaren quantitativen Kriterien, welche entweder auf einen arteriosklerotischen Plaque oder eine Vaskulitis schließen könnten, sollten [<sup>18</sup>F]FDG Mehrspeicherungen in Gefäßen mit Vorsicht interpretiert werden. Dies trifft vor allem bei älteren Patienten mit arteriosklerotischen Risikofaktoren zu. Hilfreiche Kriterien zur Unterscheidung zwischen einer Großgefäßvaskulitis und Arteriosklerose mit Mehrspeicherung an [<sup>18</sup>F]FDG sind die anatomische Verteilung der beteiligten Gefäße und ein

mögliches Ansprechen auf eine Steroidtherapie. Eine beispielsweise intensive lineare Mehrspeicherung in den großen zervikalen und thorakalen Gefäßen lässt eher eine Vaskulitis als eine Arteriosklerose vermuten [102,110]. In den Folgeuntersuchungen der Vaskulitis Patienten kann eine erhöhte Mehrspeicherung bestehen bleiben und die Unterscheidung zwischen subklinischer Arteriosklerose, persistierender Entzündung und post-therapeutischen Gefäßveränderungen erschweren. Besonders problematisch zeigt sich dies in Fällen bei denen trotz Behandlung mit Glukokortikoiden auch Jahre nach der akuten Phase der Entzündung eine persistierende Mehrspeicherung zu beobachten ist. Es wird angenommen, dass die Mehrspeicherung aufgrund einer gesteigerten metabolischen Aktivität zustande kommt, welche auf vaskuläre Umbauprozesse und einer Fibrosebildung im Rahmen der TA zurückzuführen ist [102,105].

#### **1.5.3.3 [<sup>18</sup>F]FDG-PET bei Mittelgroß- und Kleingefäßvaskulitiden**

Zur Bedeutung der [<sup>18</sup>F]FDG-PET für die Diagnose der Mittelgroß- und Kleingefäßvaskulitiden ist wenig bekannt. Die limitierte räumliche Auflösung der PET stellt ein wesentliches Hindernis, kleine Gefäße zu erfassen, dar. In der Literatur wird angenommen, dass Vaskulitiden der mittelgroßen und kleinen Gefäße nur miterfasst werden, wenn auch große Gefäße entzündliche Veränderungen zeigen, oder umliegendes Gewebe an der Entzündung beteiligt ist [102,111,112].

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Beim vorliegenden Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten, welche generell an einer Vaskulitis erkrankt sind und in der Vaskulitisambulanz der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden.

Bei TAO Patienten wurde wie folgt vorgegangen:

Insgesamt wurden 10 Patienten, die die Diagnose TAO im Zeitraum von 11/2001 bis 11/2003 erhielten und im Rahmen der Diagnostik mittels der [<sup>18</sup>F]FDG-PET untersucht wurden, in die vorliegende retrospektive Studie inkludiert. In den meisten Fällen wurde die Bildgebung nach zwei bis acht Monaten wiederholt. Zum Zeitpunkt der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung, nahm keiner der Patienten eine immunsuppressive Therapie ein. Alle TAO Patienten erhielten zum Zeitpunkt der [<sup>18</sup>F]FDG-PET eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure (Thrombo ASS®) 100 mg einmal täglich. Im Rahmen der Diagnosestellung wurden ein Blutbild, das CRP, die BSG und die Antinukleären Antikörper der Patienten bestimmt. Mittels farbcodierter Duplexsonographie, MR-A und digitaler Substraktionsangiographie (DSA) wurden wichtige Differentialdiagnosen ausgeschlossen. Eine endovaskuläre Rekanalisation war aufgrund der vorliegenden Morphologien der arteriellen Läsionen nicht durchführbar. Die Diagnose der TAO wurde mittels etablierter diagnostischer Kriterien nach Shinoya gestellt. Dazu gehören der Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr, eine positive Raucheranamnese, die Beteiligung infrapoplitealer Arterien bzw. der oberen Extremitäten, eine Phlebitis migrans und die Abwesenheit arteriosklerotischer Risikofaktoren, abgesehen vom Rauchen.

Bei RZA und TA Patienten wurde wie folgt vorgegangen:

Sämtliche 30 Patienten, welche im selben Zeitraum, also von 11/2001 bis 11/2003, mit der Diagnose RZA und TA im Rahmen der Diagnostik mittels der

[<sup>18</sup>F]FDG-PET untersucht worden waren, wurden ebenfalls in die vorliegende retrospektive Studie inkludiert. Die Kriterien des American College of Rheumatology von 1990 wurden für die Diagnosestellung der RZA angewendet. Dazu zählen ein Alter über 50 Jahre, neuartige oder neu aufgetretene Kopfschmerzen, abnorme Temporalarterie, BSG über 50 mm in der ersten Stunde sowie typische histologische Veränderungen in der Biopsie der Temporalarterie. Für die Diagnosestellung der TA wurden ebenfalls die Kriterien des American College of Rheumatology von 1990 herangezogen. Zu den Kriterien zählen Alter bei Erkrankungsbeginn unter 40 Jahren, Claudicatio intermittens der oberen/unteren Extremität, Pulsabschwächung bzw. eine Pulslosigkeit der A. brachialis, Blutdruckdifferenz über 10 mm Hg zwischen beiden Armen, Geräusch über den Gefäßen und ein pathologisches Angiogramm ohne Zeichen für Arteriosklerose oder fibromuskuläre Dysplasie. Die Diagnose der RZA und der TA wurde gestellt, wenn mindestens drei Kriterien erfüllt waren.

## 2.2 [<sup>18</sup>F]FDG-PET

Alle [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen wurden nach einer mindestens sechsständigen Fastenperiode und einem Blutzuckerspiegel unter 180mg/dl durchgeführt. Eine Stunde vor Beginn der Untersuchung wurden den Patienten 6,5 Millibecquerel pro Kilogramm Körpergewicht [<sup>18</sup>F]FDG über die Vene verabreicht. Anschließend wurden Ganzkörperaufnahmen mit einem Vollring PET Kamerasystem (ECAT V 7,2,1; Siemens Erlangen, Germany) mit einem axialen Field of View von 10,1cm durchgeführt. Eine signifikante vaskuläre Mehrspeicherung an FDG, die sich deutlich vom Hintergrund abgrenzen ließ, wurde als positives PET Ergebnis definiert. Die Intensität des Tracer Uptakes wurde visuell detektiert und in Grad 0-3 eingeteilt [0 = kein Tracer Uptake, 1 = schwach: Tracer Uptake vergleichbar mit einem normalen Thorax Uptake, 2 = mäßig: Tracer Uptake liegt zwischen dem Thorax Uptake und dem physiologischen Leber Uptake, 3 = hoher Tracer Uptake: höher als der physiologische Leber Uptake]. Die PET-Untersuchungen wurden von Experten der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik für Radiologie Graz befundet.

## 2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus dem Krankeninformationssystem „MEDOCS“ der steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft.

Folgende demographische sowie assoziierte Laborparameter wurden retrospektiv erhoben und in eine Excel Tabelle (Microsoft Office 2007 für Windows) eingefügt:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geburtsdatum
- Gruppe (1 = Thrombangiitis obliterans; 2 = Riesenzellarteriitis; 3 = Mb. Horton; 4 = Polymyalgia Rheumatica, 5 = Takayasu-Arteriitis)
- Datum der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung
- Alter bei der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung (in Jahren)
- PET positiv Wo? (1 = Aorta, 2 = supraaortal, 3 = Beckengefäße, 4 = Bein-gefäße, 5 = Aorta + Supraaortal, 6 = Aorta + Becken, 7 = Aorta + Beine)
- Tracer Uptake [0 = kein Tracer Uptake, 1 = schwach: Tracer Uptake vergleichbar mit einem normalen Thorax Uptake, 2 = mäßig: Tracer Uptake liegt zwischen dem Thorax Uptake und dem physiologischen Leber Uptake, 3 = hoher Tracer Uptake: Tracer Uptake ist höher als der physiologische Leber Uptake]
- Cortison zum Zeitpunkt der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung (ja, nein)
- erste PET positiv (ja, nein), erste PET positiv Wo?(1-7), erste PET positiv Wie? (0-3)
- zweite PET positiv (ja, nein), zweite PET positiv Wo?(1-7), zweite PET positiv Wie? (0-3)
- dritte PET positiv (ja, nein), dritte PET positiv Wo? (1-7), dritte PET positiv Wie? (0-3)

- vierte PET positiv (ja, nein), vierte PET positiv Wo? (1-7), vierte PET positiv Wie? (0-3)
- fünfte PET positiv (ja, nein), fünfte PET positiv Wo? (1-7), fünfte PET positiv Wie? (0-3)
- Laborwerte (Hämoglobin (Hb) [g/dl], Mittleres Korpuskuläre Volumen (MCV) [fl], Mittlerer Korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH) [pg], Leukozyten [G/l], Lymphozyten abs. [G/l], Neutrophile Granulozyten abs. [G/l], Monozyten abs. [G/l], Basophile Granulozyten abs. [G/l], Eosinophile Granulozyten abs. [G/l], Thrombozyten [G/l], MPV [fl], CRP [mg/dl], BSG [mm/h], Fibrinogen [mg/dl], Kreatinin [mg/dl], Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [ml/min], Lipoprotein(a) (Lp(a)) [mg/dl], Albumin E [%], a1-Glob. E [%], a2-Glob. E [%],  $\beta$ -Glob. E [%],  $\gamma$ -Glob. E [%], Komplementfaktor C3c (C3c) [g/l], Komplementfaktor C4 (C4) [g/l])
- Kardiovaskuläres Risikoprofil (Körpergröße [cm], Körpergewicht [kg], Body Mass Index (BMI) [kg/m<sup>2</sup>], Diabetes mellitus [ja, nein], arterieller Hypertonus [ja, nein], Nikotin [nein, aktiv, ex])

## 2.4 Statistik

Die angelegte Excel Tabelle wurde in SPSS Version 20.0 (mit der Lizenz der Medizinischen Universität Graz) übertragen. Die deskriptive Statistik wurde mittels einer explorativen Datenanalyse durchgeführt. Anschließend erfolgte eine statistische Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mittels eines Kolmogorov Smirnov, sowie eines Shapiro Wilk Tests. Bei parametrischer Verteilung erfolgte ein Vergleich der Gruppen anhand von 2 seitigen T-Tests für unabhängige Stichproben. Im Falle von nicht parametrischen Daten wurde ein nichtparametrisches Testverfahren (Mann Whitney U Test) zum Vergleich der Gruppen herangezogen. Der Vergleich der qualitativen Zielgröße ([<sup>18</sup>F]FDG-PET positiv/negativ) zwischen der Großgefäßvaskulitis und der Thrombangiitis obliterans Gruppe wurde mittels Kreuztabellen und Chi Quadrat bzw. Fisher's exact Tests durchgeführt. Wie international üblich wurde ein Ergebnis dann als statistisch signifikant erachtet, wenn  $p < 0,05$  war.

## **2.5 Ethikvotum**

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, Österreich (EK-Nummer 26-083 ex 13/14) genehmigt und eine Einverständniserklärung zur [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung wurde von allen Studienteilnehmern unterzeichnet. Demnach wurden alle Untersuchungen entsprechend den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki im Jahre 1964 und ihren späteren Ergänzungen durchgeführt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektives**

Insgesamt wurden 40 Patienten für die Auswertung der Daten in die Studie eingeschlossen. Von insgesamt 40 Patienten waren 22 weiblich (55%) und 18 männlich (45%). In der Gruppe der TAO befanden sich 10 Patienten (25%) und in der Vergleichsgruppe waren 30 Patienten (75%) mit einer Großgefäßvaskulitis. Davon hatten 3 Patienten (7,5%) eine bekannte RZA der großen Gefäße, 19 Patienten (47,5%) den Subtyp Mb. Horton, 7 Patienten (17,5%) den Subtyp PMR und eine Patientin eine Takayasu-Arteriitis (2,5%). Das durchschnittliche Alter des gesamten Patientenkollektives zum Zeitpunkt der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung betrug 64,6 Jahre ± 16,3, wobei der jüngste Patient 25 Jahre und der älteste Patient 84 Jahre alt war. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren wies keiner der TAO Patienten einen Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie auf. In der Gruppe der Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis fanden sich 7 Diabetiker (17,5%) und 22 Patienten (55%) hatten einen arteriellen Hypertonus als Begleiterkrankung. 11 Patienten (27,5%) waren aktive Raucher, 6 Patienten (15%) haben mit dem Rauchen aufgehört und 23 Patienten (57,5%) waren Nichtraucher.

Retrospektiv konnten die Laborwerte nicht bei allen Patienten vollständig erhoben werden. Die durchschnittlichen Laborwerte sowie die Körpergröße, das Körpergewicht und der BMI zum Zeitpunkt der ersten PET Untersuchung sind in Tabelle 9 aufgelistet.

### **3.2 Ergebnisse der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen im Gesamtkollektiv**

Die erste [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung war bei 27 Patienten (67,5%) negativ und bei 13 Patienten (32,5%) positiv. Ein hoher Tracer Uptake konnte bei 5 Patienten (12,5%) in der Aorta und den supraaortalen Gefäßen, bei 3 Patienten (7,5%) supraaortal, bei 2 Patienten (5%) nur in der Aorta und bei 1 Patienten (2,5%) nur

in den Beckengefäßen festgestellt werden. Des Weiteren zeigte sich ein mäßiger Tracer Uptake bei einem Patienten (2,5%) in der Aorta und den Beckengefäßen und bei einem Patienten (2,5%) in der Aorta und den Beingefäßen. 24 Patienten (60%), darunter ausschließlich Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis, standen zum Zeitpunkt der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung unter laufender Cortisontherapie. Die übrigen 16 Patienten (40 %) setzten sich aus 10 TAO Patienten und 6 Großgefäßvaskulitis Patienten zusammen und erhielten keine Cortisontherapie zum Zeitpunkt der PET. Die zweite [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung wurde bei 30 Patienten (75% der insgesamt 40 Patienten) durchgeführt und zeigte bei 21 Patienten (52,5%) keinen und bei 9 Patienten (22,5%) einen Tracer Uptake. Davon war bei 5 Patienten (12,5%) in den supraaortalen Gefäßen ein Tracer Uptake zu erkennen, der dreimal schwach, einmal mäßig und einmal hoch ausfiel. Bei weiteren 3 Patienten (7,5%) konnte in der Aorta und den supraaortalen Gefäßen ein hoher Tracer Uptake festgestellt werden. Schließlich fand sich bei einem Patienten (2,5%) ein hoher Tracer Uptake in den Beingefäßen. Eine dritte [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung ist bei 8 Patienten (20% des gesamten Patientenkollektives) durchgeführt worden. Bei 3 Patienten (7,5%) ist kein Tracer Uptake erfasst worden und bei 5 Patienten (12,5%) konnte ein Tracer Uptake beobachtet werden. Davon zeigten 2 Patienten jeweils eine schwache und eine hohe Mehrspeicherung in der Aorta und supraaortalen Gefäßen, weitere 2 Patienten eine schwache und eine mäßige Aufnahme in den supraaortalen Gefäßen und 1 Patient eine mäßige Mehrspeicherung in der Aorta. Im Zuge der dritten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung konnte demnach bei 2 Patienten (5%) ein schwacher, bei weiteren 2 Patienten (5%) ein mäßiger und bei einem Patienten (2,5%) ein hoher Tracer Uptake objektiviert werden. Eine vierte [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung ist insgesamt bei 4 Patienten (10% des gesamten Patientenkollektives) durchgeführt worden. Nur in 2 Fällen (5%) zeigte die [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung eine Mehrspeicherung. Bei einem der beiden Patienten (2,5%) war ein hoher Tracer Uptake in der Aorta und den supraaortalen Gefäßen und beim zweiten Patienten (2,5%) ein mäßiger Tracer Uptake in den supraaortalen Gefäßen zu erkennen. Eine fünfte [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung ist

schließlich nur bei einem Patienten (2,5%) von insgesamt 40 Patienten durchgeführt worden, wobei diese keinen Tracer Uptake zeigte.

**Tabelle 8 Patientencharakteristika des gesamten Studienkollektives**

|                                     | <b>Anzahl</b> | <b>Anteil</b> |
|-------------------------------------|---------------|---------------|
| Geschlecht weiblich                 | 22            | 55%           |
| Geschlecht männlich                 | 18            | 45%           |
| TAO Patienten                       | 10            | 25%           |
| Patienten mit RZA der großen Gefäße | 3             | 7,5%          |
| Subtyp Mb. Horton                   | 19            | 47,5%         |
| Subtyp PMR                          | 7             | 17,5%         |
| Patientin mit TA                    | 1             | 2,5%          |
| Diabetes mellitus                   | 7             | 17,5%         |
| Arterielle Hypertonie               | 22            | 55%           |
| Aktive Raucher                      | 11            | 27,5%         |
| Ex Raucher                          | 6             | 15%           |
| Nicht Raucher                       | 23            | 57,5%         |

**Tabelle 9 Deskriptive Statistik des gesamten Studienkollektives**

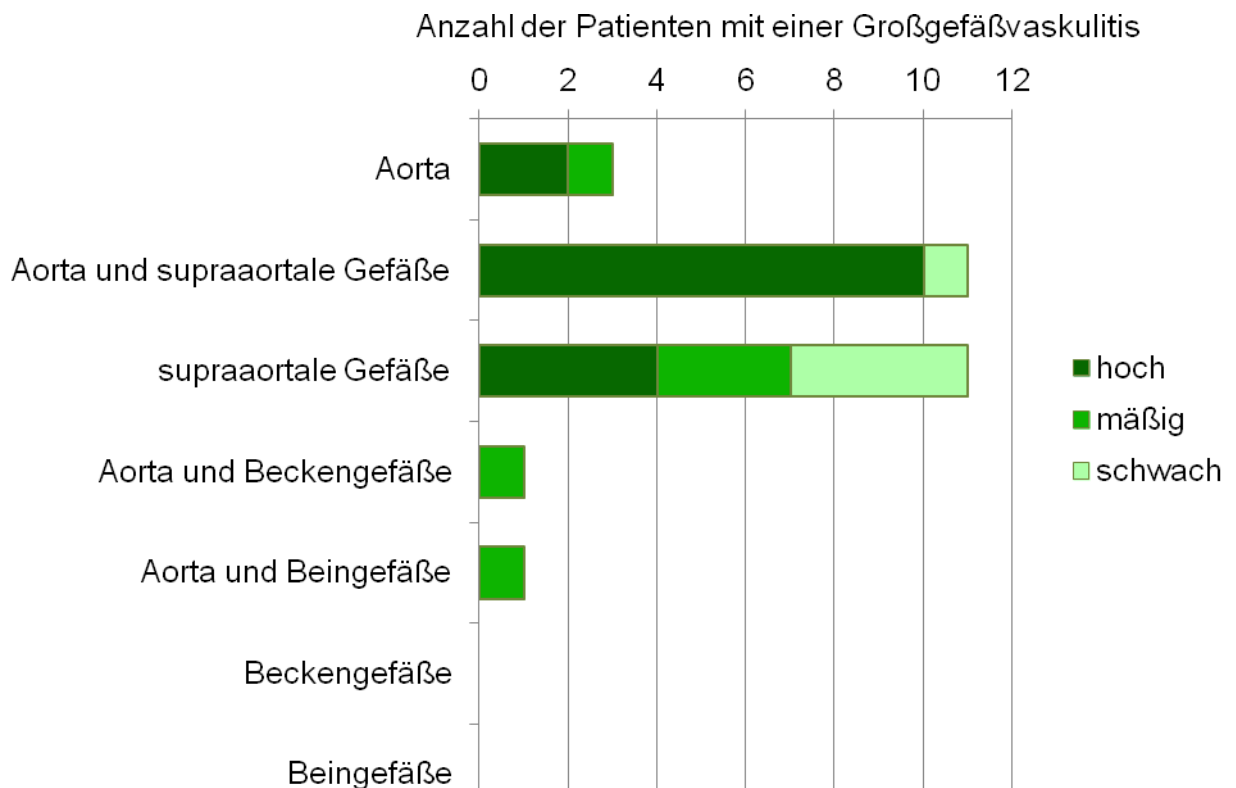
|  | <b>Mittelwert</b> | <b>Standardabweichung</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> |
|--|-------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Hb (g/dl)                                | 12,9              | 1,9                       | 9,6            | 17,6           |
| MCV (fl)                                 | 88,8              | 5,3                       | 76,7           | 101,7          |
| MCH (pg)                                 | 29,2              | 2,3                       | 23,7           | 33,2           |
| Leukozyten (G/l)                         | 10,1              | 3,3                       | 4,2            | 19             |
| Lymphozyten abs<br>(G/l)                 | 1,8               | 1,0                       | 0,6            | 4,5            |
| Neutrophile<br>Granulozyten abs<br>(G/l) | 7,6               | 3,2                       | 2,6            | 16,6           |
| Monozyten abs<br>(G/l)                   | 0,9               | 1,9                       | 0,2            | 12,6           |
| Basophile<br>Granulozyten abs<br>(G/l)   | 0,01              | 0,3                       | 0              | 0              |
| Eosinophile<br>Granulozyten abs<br>(G/l) | 0,1               | 0,2                       | 0              | 1,1            |
| Thrombozyten<br>(G/l)                    | 278,2             | 77,3                      | 109            | 442            |
| MPV (fl)                                 | 10,4              | 0,9                       | 8,5            | 12,8           |
| CRP (mg/l)                               | 28                | 43,4                      | 0              | 165            |
| BSG (mm/h)                               | 41,5              | 40                        | 2              | 147            |
| Fibrinogen (mg/dl)                       | 452,2             | 172,5                     | 227            | 895            |

|                          |       |      |      |      |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| Kreatinin (mg/dl)        | 1,1   | 0,2  | 0,8  | 1,5  |
| GFR (ml/min)             | 66,6  | 19,6 | 40   | 118  |
| Lp(a) (mg/dl)            | 28,3  | 24,4 | 9,5  | 108  |
| Albumin E (%)            | 57,5  | 4,9  | 46,2 | 66,7 |
| a1-Globulin E (%)        | 3,3   | 1,1  | 1,9  | 6,4  |
| a2-Globulin E (%)        | 13,3  | 2,2  | 9,4  | 18,9 |
| β-Globulin E (%)         | 11,5  | 1,4  | 9    | 15,1 |
| γ-Globulin E (%)         | 14,1  | 3,2  | 5,5  | 20,3 |
| C3c (g/l)                | 1,2   | 0,2  | 0,8  | 2    |
| C4 (g/l)                 | 0,3   | 0,1  | 0    | 0,6  |
| Körpergröße (cm)         | 165,9 | 9,7  | 148  | 186  |
| Körpergewicht (kg)       | 67,5  | 15,6 | 44   | 102  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,2  | 4,0  | 17,3 | 35,3 |

Tabelle 10 Ergebnisse der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen

|   | erste<br>[ <sup>18</sup> F]FDG-<br>PET (n=40) | zweite<br>[ <sup>18</sup> F]FDG-<br>PET (n=30) | dritte<br>[ <sup>18</sup> F]FDG-<br>PET (n=8) | vierte<br>[ <sup>18</sup> F]FDG-<br>PET (n=4) | fünfte<br>[ <sup>18</sup> F]FDG-<br>PET (n=1) |
|---|---|--|---|---|---|
| <b>Cortison zum<br/>Zeitpunkt der<br/>[<sup>18</sup>F]FDG-PET</b> | 24  | 23   | 8   | 4   | 1   |
| <b>[<sup>18</sup>F]FDG-PET<br/>positiv</b>                        | 13  | 9  | 5   | 2   | 0   |
| <b>[<sup>18</sup>F]FDG<br/>Tracer Uptake</b>                      |   |  |   |   |   |
| kein  | 0   | 21   | 0   | 2   | 1   |
| schwach   | 0   | 3  | 2   | 0   | 0   |
| mäßig   | 2   | 1  | 2   | 1   | 0   |
| hoch  | 11  | 5  | 1   | 1   | 0   |
| <b>Gefäße</b>   |   |  |   |   |   |
| Aorta   | 2   | 0  | 1   | 0   | 0   |
| supraaortale<br>Gefäße  | 3   | 5  | 2   | 1   | 0   |
| Aorta und<br>supraaortale<br>Gefäße                               | 5   | 3  | 2   | 1   | 0   |
| Aorta und<br>Beckengefäße   | 1   | 0  | 0   | 0   | 0   |
| Aorta und<br>Beingefäße   | 1   | 0  | 0   | 0   | 0   |
| Beckengefäße  | 1   | 0  | 0   | 0   | 0   |
| Beingefäße  | 0   | 1  | 0   | 0   | 0   |

**Abbildung 1** Der Tracer Uptake (hoch, mäßig, schwach), die beteiligten Gefäße sowie die Anzahl der Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis



### 3.3 Vergleich der beiden Gruppen

Das durchschnittliche Alter der an TAO erkrankten Patienten betrug bei der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung  $41,5 \pm 8,7$  Jahre. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis betrug  $72,3 \pm 9,5$  Jahre. Beim Vergleich der Mittelwerte unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ). Die Geschlechterverteilung zeigte zwischen den beiden Gruppen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,002$ ), wobei von den 10 TAO Patienten 9 männlich, und in der Gruppe der Großgefäßvaskulitiden 21 von insgesamt 30 weiblich waren. Ein signifikanter Unterschied war auch beim Hb Wert zu erkennen. Der durchschnittliche Hb-Gehalt betrug bei den TAO Patienten  $14,4 \pm 2,0$  g/dl und bei der Großgefäßvaskulitis Gruppe  $12,4 \pm 1,6$  g/dl ( $p = 0,003$ ). Auch hinsichtlich des MCH, der neutrophilen Granulozyten, der Leukozyten, der GFR und der Körpergröße bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Hinsichtlich der Entzündungsparameter CRP ( $15,8 \pm 34,1$  gegenüber  $32,2 \pm 45,9$  mg/l,  $p=0,310$ ) und BSG ( $19,6 \pm 39$  gegenüber  $48,3 \pm 38,4$ ,  $p=0,058$ ) zeigte sich zwar ein Trend, dieser war allerdings nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Vergleichsgruppen. Beide Gruppen sind auch hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus miteinander verglichen worden. Hinsichtlich des Diabetes mellitus gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,161$ ). Eine arterielle Hypertonie hingegen war erwartungsgemäß signifikant häufiger in der Gruppe der Großgefäßvaskulitiden ( $p<0,001$ ). Auch hinsichtlich Nikotinabusus unterschieden sich die Gruppen erwartungsgemäß voneinander, wobei signifikant mehr TAO Patienten Raucher waren ( $p<0,001$ ). Sieben TAO Patienten waren aktive Raucher und 3 Patienten hatten mit dem Rauchen aufgehört. In der Vergleichsgruppe mit insgesamt 30 Patienten gab es 23 Nichtraucher, 4 aktive Raucher und 3 ehemalige Raucher.

**Tabelle 11 Vergleich der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung mittels 2-seitigen T-Test für unabhängige Stichproben zwischen den TAO Patienten und den Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis**

| <b>Variable</b>   | <b>TAO Patienten</b> | <b>Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis</b> | <b>p-Wert</b>    |
|---|----------------------|--|------------------|
| Alter bei der ersten [ <sup>18</sup> F]FDG-PET Untersuchung (Jahre) | 41,5 $\pm$ 8,7       | 72,3 $\pm$ 9,5                                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Hb (g/dl)   | 14,4 $\pm$ 2,0       | 12,4 $\pm$ 1,6                                 | <b>0,003</b>     |
| MCV (fl)  | 90,5 $\pm$ 5,1       | 88,1 $\pm$ 5,3                                 | 0,228            |
| MCH (pg)  | 30,9 $\pm$ 1,7       | 28,6 $\pm$ 2,2                                 | <b>0.004</b>     |
| Leukozyten (G/l)  | 7,1 $\pm$ 1,7        | 11,2 $\pm$ 3,1                                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Lymphozyten abs (G/l)   | 1,5 $\pm$ 0,5        | 1,9 $\pm$ 1,0                                  | 0,178            |
| Neutrophile Granulozyten abs (G/l)                                  | 4,7 $\pm$ 1,3        | 8,5 $\pm$ 3,0                                  | <b>&lt;0,001</b> |
| Monozyten abs (G/l)   | 1,8 $\pm$ 3,8        | 0,6 $\pm$ 0,2                                  | 0,354            |
| Basophile Granulozyten abs (G/l)                                    | 0,02 $\pm$ 0,042     | 0,01 $\pm$ 0,031                               | 0,421            |
| Eosinophile Granulozyten abs (G/l)                                  | 0 $\pm$ 0,2          | 0,1 $\pm$ 0,2                                  | 0,206            |
| Thrombozyten (G/l)  | 275 $\pm$ 77,8       | 279,3 $\pm$ 78,5                               | 0,881            |
| MPV (fl)  | 10,3 $\pm$ 0,8       | 10,4 $\pm$ 0,9                                 | 0,679            |
| CRP (mg/l)  | 15,8 $\pm$ 34,1      | 32,2 $\pm$ 45,9                                | 0,310            |
| BSG (mm/h)  | 19,6 $\pm$ 39        | 48,3 $\pm$ 38,4                                | 0,058            |
| Fibrinogen (mg/dl)  | 385,5 $\pm$ 147,5    | 476 $\pm$ 176,9                                | 0,157            |
| Kreatinin (mg/dl)   | 1,1 $\pm$ 0,1        | 1,1 $\pm$ 0,2                                  | 0,740            |

|                          |             |             |                  |
|--------------------------|-------------|-------------|------------------|
| GFR (ml/min)             | 84,2 ± 15,5 | 57,8 ± 15,1 | <b>&lt;0,001</b> |
| Lp(a) (mg/dl)            | 38,1 ± 33,3 | 22 ± 14,6   | 0,202            |
| Albumin E (%)            | 59,9 ± 4,2  | 56,7 ± 4,9  | 0,067            |
| a1-Globulin E (%)        | 2,8 ± 0,9   | 3,5 ± 1,1   | 0,080            |
| a2-Globulin E (%)        | 12,3 ± 2,6  | 13,8 ± 1,9  | 0,049            |
| β- Globulin E (%)        | 10,9 ± 1,4  | 11,8 ± 1,4  | 0,083            |
| γ-Globulin E (%)         | 14,1 ± 2,8  | 14,1 ± 3,3  | 0,950            |
| C3c (g/l)                | 1,2 ± 0,2   | 1,2 ± 0,3   | 0,929            |
| C4 (g/l)                 | 0,3 ± 0,1   | 0,2 ± 0,9   | 0,059            |
| Körpergröße (cm)         | 175,8 ± 7,1 | 163 ± 8,4   | <b>&lt;0,001</b> |
| Gewicht (kg)             | 76,8 ± 19,9 | 64,7 ± 13,3 | 0,118            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,7 ± 5,8  | 24,1 ± 3,4  | 0,787            |

### 3.4 Vergleich der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen

Im Rahmen der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung konnte nur bei einem TAO Patienten eine hohe vaskuläre Mehrspeicherung festgestellt werden, während unter den 12 Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis in zehn Fällen eine hohe und in zwei Fällen eine mäßige vaskuläre Mehrspeicherung des Tracers objektiviert werden konnte. Die erste [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (p=0,124) zeigen. Die hohe Mehrspeicherung des einzigen TAO Patienten zeichnete sich beidseits im Bereich der Beckenarterien ab. Bei diesem Patienten wurde die [<sup>18</sup>F]FDG-PET nicht wiederholt. Sein Leitsymptom war ein Raynaud Phänomen der oberen und unteren Extremitäten. Zum Zeitpunkt der Bildgebung wies der Patient keine erhöhten Entzündungsparameter auf (CRP: 3 mg/l, BSG: 2 mm/h). Im Rahmen der zweiten [<sup>18</sup>F]FDG-PET, konnte eine positive PET Untersuchung bei einem

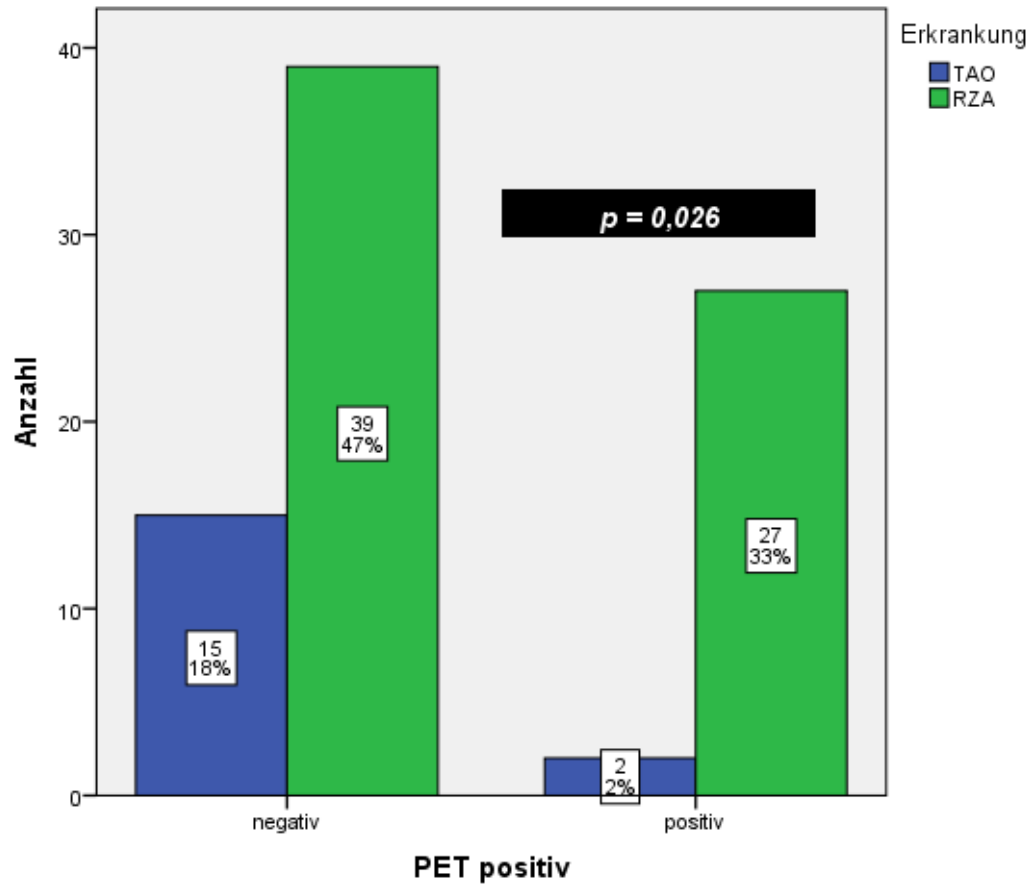
TAO Patienten detektiert werden, dessen initiale Untersuchung unauffällig war. In diesem Fall zeigte sich ein gesteigerter Glukosemetabolismus und daher eine folgerichtig positive [<sup>18</sup>F]FDG-PET im Bereich der infrapoplitealen Gefäße beidseits. Aufgrund von ischämisch bedingtem Ruheschmerz und einer Nekrose des Vorfußareals mit einer Ausdehnung von circa 0,5×0,5cm, wurden dem Patienten in den Wochen vor seiner zweiten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung mehrmals Prostaglandininfusionen intravenös verabreicht. Die Entzündungswerte des Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung stark erhöht (CRP: 112 mg/l; BSG: 122 mm/h) und der Patient stand unter laufender Antibiotikatherapie wegen der Vorfußinfektion. In der Gruppe der Großgefäßvaskulitiden zeigten im Zuge der zweiten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung 8 von 23 Patienten eine Mehrspeicherung an [<sup>18</sup>F]FDG, bei den übrigen 15 konnte kein Tracer Uptake erfasst werden. Die zweite [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung hat ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gezeigt ( $p=0,393$ ). Anhand der restlichen [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen konnte kein weiterer Vergleich bewerkstelligt werden, da ab der dritten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung nur noch Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis abgeklärt wurden.

### **3.5 Vergleich der gesamten [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen**

Insgesamt wurden 83 [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen im vorliegenden Patientenkollektiv durchgeführt. 10 TAO Patienten sind insgesamt 17 Mal mittels einer [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung abgeklärt worden. Davon zeigte das bildgebende Verfahren in nur 2 Fällen eine vaskuläre Mehrspeicherung. Die Vergleichsgruppe wurde mit insgesamt 66 [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchungen abgeklärt. Dabei zeigte sich in 27 Fällen eine Mehrspeicherung und in 39 Fällen keine vaskuläre Mehrspeicherung an [<sup>18</sup>F]FDG.

Somit wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen objektiviert ( $p=0,026$ ). Die [<sup>18</sup>F]FDG-PET liefert im vorliegenden Patientekollektiv somit signifikant häufiger ein positives Testergebnis, wenn eine Großgefäßvaskulitis vorliegt bzw. signifikant häufiger ein negatives Ergebnis bei Vorliegen einer TAO.

Abbildung 2 PET Gesamt. Der Vergleich der qualitativen Zielgröße ([<sup>18</sup>F]FDG-PET positiv/negativ) zwischen der Thrombangiitis obliterans und der Großgefäßvaskulitis Gruppe



## 4 Diskussion

Prinzipiell handelt es sich beim Vergleich von Patienten mit TAO und Großgefäßvaskulitiden um ein eher heterogenes Patientenkollektiv. In der Gruppe der Patienten mit TAO gab es vorwiegend junge, männliche Raucher mit einem Befall kleinerer Gefäße. In der Vergleichsgruppe bestehend aus Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis befanden sich vorwiegend weibliche, ältere PatientInnen über dem 50. Lebensjahr. Alle Großgefäßvaskulitis Patienten wiesen einen Befall der großen Gefäße, vor allem der Aorta und den supraaortalen Gefäßen auf, und waren vorwiegend ohne Nikotinabusus in der Anamnese. Aus dieser Tatsache heraus ist es nicht weiter verwunderlich, dass sich das Patientenkollektiv hinsichtlich des Alters, des Geschlechtes und des Nikotinabusus statistisch signifikant voneinander unterschied. Der Grund für die signifikanten Unterschiede des Hb-Wertes und der GFR sind wahrscheinlich auf das höhere Alter der Riesenzellarteriitis Patienten zurückzuführen. Der Unterschied der beiden Erkrankungen spiegelt sich auch in der Anzahl der Entzündungszellen, vor allem der neutrophilen Granulozyten- und Leukozytenzahl, wider. In der Gruppe der Großgefäßvaskulitiden konnte eine erhöhte Anzahl dieser genannten Entzündungszellen festgestellt werden. Hinsichtlich der Entzündungsparameter CRP und BSG ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar gewesen. Während die TAO als Vaskulitis die peripheren Extremitätengefäße betrifft und spezifische Blutmarker nicht existieren [57], sind bei Großgefäßvaskulitiden eher proximal gelegene Gefäße entzündlich verändert und klassische Entzündungsparameter, wie die BSG und das CRP, sind erhöht [6,32]. Ausschlaggebend für das vorliegende Ergebnis ist vermutlich die Tatsache, dass die entzündliche Aktivität vom aktuellen Stadium der TAO abhängt und eine erhöhte Zahl der Entzündungszellen sowie ein starker Anstieg der Entzündungsparameter nur während eines akuten Entzündungsschubs vorliegen, welcher hinsichtlich der erhobenen Laborwerte vor der ersten [<sup>18</sup>F]FDG-PET wahrscheinlich nicht gegeben war [59,113]. Die [<sup>18</sup>F]FDG-PET als ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren ist in der Lage eine regionale Verteilung von

[<sup>18</sup>F]FDG abzubilden. Aktivierte Entzündungszellen, welche eine Überexpression an Glukosetransportern aufweisen, speichern hohe Mengen an Glukose aber auch an künstlich hergestellten und im Rahmen der [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung applizierten radioaktivem Tracer [<sup>18</sup>F]FDG [114]. Alle Patienten mit Großgefäßvaskulitis standen ab der zweiten Folgeuntersuchung unter laufender Cortisontherapie. Daraus resultiert die klinische Besserung der Beschwerdesymptomatik und somit die Reduktion der Entzündungsaktivität, welche mittels der [<sup>18</sup>F]FDG-PET aufgezeigt werden konnte. Die Studie von Walter et al. kam ebenso zu der Erkenntnis, dass unter laufender Cortisontherapie die Folgeuntersuchungen bei Patienten mit eingangs erhöhtem Tracer Uptake im Verlauf einen niedrigeren Tracer Uptake aufweisen [114].

Die [<sup>18</sup>F]FDG-PET hat sich zur Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden bewährt und etabliert [115]. In unserer durchgeführten Studie konnte bei 27 Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis eine Mehrspeicherung objektiviert werden. Dies ist durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien und rechtfertigt die [<sup>18</sup>F]FDG-PET als bildgebendes Verfahren, das der derzeitigen Studienlage zufolge auch in Zukunft zur Erfassung der entzündlichen Gefäßwandveränderungen im Rahmen einer Großgefäßvaskulitis eingesetzt werden kann [116,117,118,119]. Arteriosklerotische Plaques, wie in der Einleitung erwähnt, können ebenfalls radioaktiv markierte Glukose speichern. Ein schwacher Tracer Uptake, welcher laut einer Studie von Yun et al., in 50% der Fälle in den großen Gefäßen auftritt, könnte damit in Zusammenhang stehen [114,120,121]. In unserer Studie ist ein schwacher Tracer Uptake viermal in den supraaortalen Gefäßen und bei einem Patienten in der Aorta und den supraaortalen Gefäßen objektiviert worden. Dies könnte für arteriosklerotisch veränderte Gefäße sprechen, da ein schwacher bis moderater Tracer Uptake besonders bei älteren Patienten mit arteriosklerotischen Risikofaktoren mit Vorsicht zu interpretieren ist [119,121,122]. Ein hoher Tracer Uptake konnte in unserer Studie bei zehn Patienten in der Aorta und den supraaortalen Gefäßen, bei vier Patienten in den supraaortalen Gefäßen und bei 2 Patienten ausschließlich in der Aorta erfasst werden. Wie auch in der Studie von Walter et al. [114] kann auch in unserer Studie davon ausgegangen werden, dass

ein hoher Tracer Uptake eher für eine vaskuläre Entzündung als für arteriosklerotische Veränderungen spricht, da der hohe Tracer Uptake in den Folgeuntersuchungen abgenommen hatte und demzufolge auf ein Ansprechen der Cortisontherapie schließen lässt.

Es ist bereits bekannt, dass bei der Detektion von Entzündungen kleinerer Gefäße im Rahmen der Riesenzellerarteritis, die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET nur limitiert aussagekräftig ist. Besonders bei Arterien mit einem Durchmesser unter 4mm, wie die Temporalarterie, stellte sich die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET als ineffektiv dar, da einerseits das nahegelegene Gehirn eine hohe Anreicherung zeigt und andererseits die betroffenen Gefäße zu oberflächlich lokalisiert sind. Somit kann die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET die in diesem Fall indizierte invasive Diagnostik durch eine Biopsie, nach wie vor nicht ersetzen [56,107]. Die Signifikanz der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET für die Diagnose der Vaskulitiden kleiner und mittelgroßer Gefäße, ist noch immer ungeklärt und bisher fehlen Studien, die den Nutzen der Untersuchung bei diesem Krankheitsbild überprüfen. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Methoden wurde der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET bereits der Einsatz in der Frühdiagnostik von Kleingefäßvaskulitiden, speziell der Wegener Granulomatose, zugeschrieben [123,124]. Dabei konnte eine nasale und pulmonale Beteiligung des Weichteilgewebes nachgewiesen werden, jedoch war eine direkte Visualisierung einer Gefäßbeteiligung nicht möglich. Die Hauptlimitation dieses bildgebenden Verfahrens ist die fehlende Unterscheidungsmöglichkeit zwischen einer Vaskulitis und einer bakteriellen Superinfektion. Daher ist die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET in dieser Indikationsstellung am ehesten zur Definition einer passenden Stelle zur bioptischen Gewebeentnahme geeignet [125]. Die Rolle der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET zur Diagnostik der Polyarteritis nodosa (PAN) wurde bisher nur im Rahmen einer Studie mit drei Patienten untersucht. Hierbei konnte nur eine positive [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET Untersuchung bei einer 60-jährigen weiblichen Patientin verzeichnet werden. Im weiteren Verlauf erbrachten eine Beteiligung beider Femoralarterien sowie zahlreiche Hautulzerationen ein positives Ergebnis [111]. Laut derzeitiger Literatur, wurde der Nutzen der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET zur Diagnostik der TAO bisher nicht untersucht. Bildgebende Verfahren werden bei der TAO vor allem zum Ausschluss

möglicher Differentialdiagnosen genutzt. Abgesehen von den häufig beobachtbaren Korkenzieher-Kollateralen, gibt es keine definitiven pathognomonischen Ergebnisse in der Bildgebung zur Diagnostik der TAO [102,126,127]. Trotzdem wurde bisher von vielen verschiedenen Arten an Korkenzieher-Kollateralen bei der TAO berichtet [128,129,130]. Enge, gewundene Korkenzieher-Kollateralen mit einem Durchmesser unter 1,5 mm scheinen dabei ein besonders ungünstiges prognostisches Zeichen, hinsichtlich der Formation akraler Ulzerationen, darzustellen. Gefäßveränderungen, ähnlich der Korkenzieher-Kollateralen, können auch bei anderen, teils wichtigen Differentialdiagnosen wie der Sklerodermie, beobachtet werden [131,132]. Außerdem treten Korkenzieher-Kollateralen auch in Zusammenhang mit ischämischen Insulten, Neurofibromatose oder dem Hypothenar Hammersyndrom auf [133,134,135]. Daher sind diese Gefäßalterationen nicht spezifisch für die Diagnose der TAO.

Die beiden positiven Ergebnisse der [<sup>18</sup>F]FDG-PET in unserer Studie könnten ebenso unspezifisch für die TAO sein. Bei einem Patienten wurde eine Mehrspeicherung des Tracers in den Beckenarterien festgestellt. Diese erhöhte Glukoseanreicherung könnte auch ein Zeichen einer Arteriosklerose sein, die sich bei Rauchern typischerweise in diesem Bereich manifestiert [110,136]. Andererseits berichtete Shinoya bereits 1978 von einer möglichen Beteiligung der Beckengefäße bei der TAO [137]. Der zweite Patient unserer Studie mit einem positiven [<sup>18</sup>F]FDG-PET Befund, litt an einer bakteriellen Weichteilinfektion als Komplikation der TAO. Die deutlich erhöhte Traceraufnahme in den infrapoplitealen Arterien könnte durch diese Komplikation gefördert worden sein. Zusätzlich könnten die Wochen zuvor verabreichten Prostaglandine zu dem positiven Resultat beigetragen haben. Der Patient war mit seinen 54 Jahren auch der älteste Studienteilnehmer in der TAO Gruppe und es könnte ebenfalls eine beginnende Arteriosklerose der infrapoplitealen Arterien ein falsch-positives Ergebnis bewirkt haben. Den Resultaten unserer Studie zufolge, ist die [<sup>18</sup>F]FDG-PET Untersuchung nicht dazu geeignet, eine Gefäßbeteiligung im Rahmen der TAO darzustellen und sollte daher nicht als diagnostisches Medium eingesetzt

werden. Die räumliche Auflösung der [<sup>18</sup>F]FDG-PET zur Detektion kleiner und mittelgroßer Gefäße scheint zu gering zu sein [107]. Dazu kommt, dass die entzündliche Aktivität und der korrespondierende Glukosemetabolismus vom aktuellen Stadium der TAO abhängen und ihre stärkste Phase während eines akuten Entzündungsschubs auftritt [59,113]. Die Diagnose TAO wurde in der vorliegenden Studie nicht durch eine Biopsie bestätigt. Diese wird zur Diagnosesicherung allerdings nur selten benötigt [59]. Der histopathologische Befund ist stark vom Krankheitsstadium abhängig und besitzt in der Akutphase die höchste Aussagekraft [59,138].

Diese Studie ist die erste, die sich mit dem potenziellen Wert der [<sup>18</sup>F]FDG-PET, für die Diagnose der TAO, beschäftigt. Unsere Studie war durch ihr retrospektives Design und vor allem der geringen Anzahl an TAO Patienten, die mittels [<sup>18</sup>F]FDG-PET untersucht wurden, limitiert. Weiters führt der Vergleich von TAO Patienten mit Großgefäßvaskulitis Patienten wie eingangs bereits erwähnt zu einem sehr heterogenen Patientenkollektiv.

#### **4.1 Fazit**

Im vorliegenden Patientenkollektiv war die [<sup>18</sup>F]FDG-PET signifikant schlechter geeignet, den entzündlichen Gefäßprozess bei TAO Patienten im Vergleich zu Patienten mit Großgefäßvaskulitiden abzubilden.

## 5 Literaturverzeichnis

---

- [1] M. Hartmann, M. A. Pabst, R. Schmied, H.–C. Caluba, G. Dohr. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas; inkl. Übungs-CD. 2., korr. Aufl. facultas; 2003. Seite 52-53.
- [2] Mark Creager MD, Joshua A. Beckman MD and Joseph Loscalzo MD, PhD. Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Saunders; 2013. Seite 507-519.
- [3] W. Böcker, H. Denk, Ph. U. Heitz, H. Moch. Pathologie. 4. vollständig überarbeitete Auflage. Elsevier GmbH München; 2008. Seite 511.
- [4] [Vasculitis: New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012].Holl-Ulrich Der Pathologe;34(6);569-581.
- [5] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.
- [6] Jennette JC, Falk R, Bacon PA et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1–11.
- [7] Mark Creager MD, Joshua A. Beckman MD and Joseph Loscalzo MD, PhD. Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Saunders; 2013. Seite 525-532.
- [8] Hunder G.: Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Med Clin North Am 1997; 81:195-219.
- [9] Cid M.C., Coll-Vinent B., Grau J.M.: Large vessel vasculitides. Curr Opin Rheumatol 1998; 10:18-28.
- [10] Salvarani C., Cantini F., Boiardi L.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 2002; 347:261-271.

- 
- [11] Garcia-Martinez A., Hernandez-Rodriguez J., Arguis P., et al: Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum* 2008; 59:422-430.
- [12] Assie C., Janvresse A., Plissonnier D.: Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis: a series of 36 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:40-51.
- [13] Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P: The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(21): 376–386.
- [14] Salvarani C., Cantini F., Hunder G.G.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372:234-245.
- [15] Baldursson O., Steinsson K., Bjornsson J.: Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1007-1012.
- [16] Salvarani C., Gabriel S.E., O'Fallon W.M.: The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 1995; 123:192-194.
- [17] Hunder G.G.: Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(Suppl 2):SII79-SII82.
- [18] Gonzalez-Gay M.A., Vazquez-Rodriguez T.R., Lopez-Diaz M.J., et al: Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1454-1461.
- [19] Sonnenblick M., Neshar G., Friedlander Y.: Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study. *Br J Rheumatol* 1994; 33:938-941.
- [20] Thomas Cissarek, Knut Kröger, Frans Santosa, Thomas Zeller (Hrsg.). *Gefäßmedizin Therapie und Praxis*. ABW Wissenschaftsverlag; 2009. Seite 367-370.

- 
- [21] Weyand C.M., Hicok K.C., Hunder G.G.: The HLA-DRB1 locus as a genetic component in giant cell arteritis. Mapping of a disease-linked sequence motif to the antigen binding site of the HLA-DR molecule. *J Clin Invest* 1992; 90:2355-2361.
- [22] Cid M.C., Campo E., Ercilla G., et al: Immunohistochemical analysis of lymphoid and macrophage cell subsets and their immunologic activation markers in temporal arteritis. Influence of corticosteroid treatment. *Arthritis Rheum* 1989; 32:884-893.
- [23] Weyand C.M., Tetzlaff N., Bjornsson J., et al: Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:19-26.
- [24] Rittner H.L., Kaiser M., Brack A., et al: Tissue-destructive macrophages in giant cell arteritis. *Circ Res* 1999; 84:1050-1058.
- [25] Hernandez-Rodriguez J., Segarra M., Vilardell C., et al: Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNF-alpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:294-301.
- [26] Regan M.J., Wood B.J., Hsieh Y.H., et al: Temporal arteritis and *Chlamydia pneumoniae*: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1056-1060.
- [27] Salvarani C., Farnetti E., Casali B., et al: Detection of parvovirus B19 DNA by polymerase chain reaction in giant cell arteritis: a case-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3099-3101.
- [28] Poller DN, van Wyk Q, Jeffrey MJ. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J Clin Pathol.* 2000;53:137–139.
- [29] Esteban M.J., Font C., Hernandez-Rodriguez J., et al: Small-vessel vasculitis surrounding a spared temporal artery: clinical and pathological findings in a series of twenty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1387-1395.

- 
- [30] Meliconi R., Pulsatelli L., Uguccioni M., et al: Leukocyte infiltration in synovial tissue from the shoulder of patients with polymyalgia rheumatica. Quantitative analysis and influence of corticosteroid treatment. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1199-1207.
- [31] Meliconi R., Pulsatelli L., Melchiorri C., et al: Synovial expression of cell adhesion molecules in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:494-500.
- [32] Herold, Gerd, und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2012. Seite 671.
- [33] Rahman W, Rahman FZ: Giant cell (temporal) arteritis: an overview and update. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 415–28.
- [34] Weyand CM, Bartley GB. Giant cell arteritis: new concepts in pathogenesis and implications for management. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:392–395.
- [35] Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, et al. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:285–296.
- [36] Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis?. *Ann Intern Med*. 1994;120:987–992.
- [37] Murgatroyd H, Milne A. Positive temporal artery biopsy in a patient on therapeutic doses of steroids for six years. *Eye*. 2001;15:250–251.
- [38] Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1135–6.
- [39] Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, et al.: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484–92.

- 
- [40] Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ: Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1336–42.
- [41] Bley TA, Uhl M, Carew J, et al.: Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1722–7.
- [42] Bley TA, Wieben O, Vaith P, Schmidt D, Ghanem NA, Langer M: Magnetic resonance imaging depicts mural inflammation of the temporal artery in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 1062–1063.
- [43] Markl M, Uhl M, Wieben O, et al.: High resolution 3T MRI for the assessment of cervical and superficial cranial arteries in giant cell arteritis. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 423–7.
- [44] Vaith P, Warnatz K: Clinical and serological findings of giant-cell arteritis. *Z Rheumatol* 2009; 68: 124–31.
- [45] Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA: Long-term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1986; 220: 465–9.
- [46] Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al.: Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789–97.
- [47] Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M: Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1332–7.
- [48] Thomas Cissarek, Knut Kröger, Frans Santosa, Thomas Zeller (Hrsg.). *Gefäßmedizin Therapie und Praxis*. ABW Wissenschaftsverlag; 2009. Seite 371-373.
- [49] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of

---

Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-1134.

[50] Malte Ludwig, Johannes Rieger, Volker Ruppert. *Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie, und interventionelle Radiologie.* 2. Komplet überarbeitete und aktualisierte Auflage. Thieme Verlag; 2010. Seite 202.

[51] Mark Creager MD, Joshua A. Beckman MD and Joseph Loscalzo MD, PhD. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Saunders; 2013. Seite 520-524.

[52] Hall S., Barr W., Lie J.T., et al: Takayasu arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine* 1985; 64:89.

[53] Nasu T.: Takayasu's truncoarteritis in Japan: a statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiol (Basel)* 1975; 43:140.

[54] Herold, Gerd, und Mitarbeiter. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2012. Seite 672-673.

[55] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. the American college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129–1134.

[56] Schmidt WA, Both M, Reinhold-Keller E (2007) Bildgebung bei Vaskulitiden. In: *Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.) Kommission Bildgebende Verfahren.* Sprecher: R Rau. Steinkopff, Darmstadt, Seite 167–186.

[57] Mark Creager MD, Joshua A. Beckman MD and Joseph Loscalzo MD, PhD. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Saunders; 2013. Seite 533-546.

[58] Piazza G., Creager M.A.: Thromboangiitis obliterans. *Circulation* 2010; 121:1858-1861.

- 
- [59] Olin J.W.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343:864-869.
- [60] Herold, Gerd, und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2012. Seite 785.
- [61] von Winiwarter F.: Ueber eine eigenthumliche form von endarteritis und endophlebitis mit gangran des fusses. *Arch Klin Chir* 1879; 23:202-225.
- [62] Buerger L.: Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908; 136:567-580.
- [63] Lie J.T.: The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Acta Pathol Jpn* 1989; 39:153-158.
- [64] Lie J.T.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) revisited. *Pathol Annu* 1988; 23(Pt 2):257-291.
- [65] Olin J.W., Young J.R., Graor R.A., et al: The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1990; 82:IV3-IV8.
- [66] Mills J.L., Taylor Jr L.M., Porter J.M.: Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1987; 154:123-129.
- [67] Lie J.T.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and smokeless tobacco. *Arthritis Rheum* 1988; 31:812-813.
- [68] Disdier P., Granel B., Serratrice J., et al: Cannabis arteritis revisited—ten new case reports. *Angiology* 2001; 52:1-5.
- [69] Olin J.W., Shih A.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:18-24.
- [70] Westcott F.N., Wright I.S.: Tobacco allergy and thromboangiitis obliterans. *J Allergy* 1938; 9:555-564.

- 
- [71] Harkavy J.: Tobacco sensitivities in thromboangiitis obliterans, migratory phlebitis, and coronary artery disease. *Bull N Y Acad Med* 1933; 9:318-322.
- [72] Rahman M., Chowdhury A.S., Fukui T., et al: Association of thromboangiitis obliterans with cigarette and bidi smoking in Bangladesh: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2000; 29:266-270.
- [73] Matsushita M., Shionoya S., Matsumoto T.: Urinary cotinine measurement in patients with Buerger's disease—effects of active and passive smoking on the disease process. *J Vasc Surg* 1991; 14:53-58.
- [74] McLoughlin G.A., Helsby C.R., Evans C.C., et al: Association of HLA-A9 and HLA-B5 with Buerger's disease. *BMJ* 1976; 2:1165-1166.
- [75] Mills J.L., Taylor Jr L.M., Porter J.M.: Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1987; 154:123-129.
- [76] Thomas Cissarek, Knut Kröger, Frans Santosa, Thomas Zeller (Hrsg.). *Gefäßmedizin Therapie und Praxis*. ABW Wissenschaftsverlag; 2009. Seite 392-397.
- [77] Brodmann M., Renner W., Stark G., et al: Prothrombotic risk factors in patients with thrombangitis obliterans. *Thromb Res* 2000; 99:483-486.
- [78] Avcu F., Akar E., Demirkilic U., et al: The role of prothrombotic mutations in patients with Buerger's disease. *Thromb Res* 2000; 100:143-147.
- [79] Maslowski L., McBane R., Alexewicz P., et al: Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans. *Vasc Med* 2002; 7:259-264.
- [80] Olin J.W., Childs M.B., Bartholomew J.R., et al: Anticardiolipin antibodies and homocysteine levels in patients with thromboangiitis obliterans. *Arthritis Rheum* 1996; 39:S-47.
- [81] Kurata A., Machinami R., Schulz A., et al: Different immunophenotypes in Buerger's disease. *Pathol Int* 2003; 53:608-615.

- 
- [82] Kobayashi M., Ito M., Nakagawa A., et al: Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). *J Vasc Surg* 1999; 29:451-458.
- [83] Halacheva K., Gulubova M.V., Manolova I., et al: Expression of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and TNF-alpha on the endothelium of femoral and iliac arteries in thromboangiitis obliterans. *Acta Histochem* 2002; 104:177-184.
- [84] Iwai T., Inoue Y., Umeda M., et al: Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg* 2005; 42:107-115.
- [85] Leu H.J., Bollinger A.: Migrating phlebitis. *Vasa* 1978; 7:440-442.
- [86] Yamamoto K., Iwase S., Mano T., et al: Muscle sympathetic outflow in Buerger's disease. *J Auton Nerv Syst* 1993; 44:67-75.
- [87] Kimura T., Yoshizaki S., Tsushima N., et al: Buerger's colour. *Br J Surg* 1990; 77:1299-1301.
- [88] Fazeli B., Modaghegh H., Ravrai H., et al: Thrombophlebitis migrans as a footprint of Buerger's disease: a prospective-descriptive study in north-east of Iran. *Clin Rheumatol* 2008; 27:55-57.
- [89] Małeckı, R., Zdrojowy, K., & Adamiec, R. (2009). Thromboangiitis obliterans in the 21st century—A new face of disease. *Atherosclerosis*, 206(2), 328-334.
- [90] Papa M.Z., Rabi I., Adar R.: A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:335-339.
- [91] Bernd Balletshofer, Claus D. Claussen, Hans-Ulrich Häring. *Herz und Gefäße Ein handlungsorientierter Leitfaden für Medzinstudenten. Band 1 Tübinger Curriculum Georg Thieme Verlag, 2006. Seite 228-229.*
- [92] Sasajima T., Kubo Y., Inaba M., et al: Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: an eighteen-year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:186-192.

- 
- [93] Donas K.P., Schulte S., Ktenidis K., et al: The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease. *J Vasc Surg* 2005; 41:830-836.
- [94] Ohta T., Ishioashi H., Hosaka M., et al: Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004; 39:176-180.
- [95] Krukemeyer MG, Wagner W. *Strahlenmedizin: ein Leitfaden für den Praktiker: De Gruyter; 2004. Seite 123-135.*
- [96] Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus. *Duale Reihe Radiologie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag; 2011. Seite 143-144.*
- [97] Seite „Positronen-Emissions-Tomographie“. In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. Bearbeitungsstand: 7. Februar 2014, 07:52 UTC. URL: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Positronen-Emissions-Tomographie&oldid=127293981> (Abgerufen: 13. März 2014, 18:17 UTC)
- [98] Nicoletti R, Oberladstätter M, König F. *Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin: eine Einführung: Facultas; 2007. Seite 204.*
- [99] Lin E, Alavi A. *PET and PET/CT: A Clinical Guide: Thieme New York; 2009. Seite 33-39.*
- [100] Lynch TB, Clarke J, Cook G, Hughes S, Marshall C, Valley S, et al. *PET/CT in Clinical Practice: Springer; 2007. Seite 11-14.*
- [101] Ostertag H. Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo-Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. *Physik Journal. 1992;48(2):77-83.*
- [102] Zerizer I, Tan K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, Al-Nahhas A. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol. 2010;73:504-509.*
- [103] Babior BM. The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest 1984;73(3):599–601.*

- 
- [104] Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and follow-up of three patients with vasculitis. *Am J Med* 2004;116(1):50–3.
- [105] Blockmans D, De CL, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131–137.
- [106] Webb M, Chambers A, Al-Nahhas A, et al. The role of 18F-FDG PET in characterizing disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:627–634.
- [107] Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:241-242.
- [108] Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45(11):1816–1821.
- [109] Deichen JT, Prante O, Gack M, Schmiedehausen K, Kuwert T. Uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human monocyte-macrophages in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(2):267–73.
- [110] Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L. Imaging of large vessel vasculitis with (18)FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(9):1305–13.
- [111] Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and follow-up of three patients with vasculitis. *Am J Med* 2004;116(1):50–3.

- 
- [112] Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 2003;61(10):323–9.
- [113] Cachovan M. Epidemiologie und geographisches Verteilungsmuster der Thromboangiitis obliterans: In: Heidrich J., ed. *Thromboangiitis obliterans morbus Winiwarter-Buerger*, Stuttgart, New York: George Thieme; 1988:31-36.
- [114] Martin A, Walter, Ralph A, Melzer, Christian, Schindler, Jan, Müller-Brand, Alan, Tyndall, Egbert U, Nitzsche. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jun;32(6):674-81.
- [115] Blockmanns D. PET in vasculitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1228:64-70.
- [116] Turlakow A, Yeung HW, Pui J, Macapinlac H, Liebovitz E, Rusch V, et al. Fludeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch Intern Med* 2001;161:1003–7.
- [117] Webb M, Chambers A, AL-Nahas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:627–34.
- [118] Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [<sup>18</sup>F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:730–6.
- [119] Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L. Imaging of large vessel vasculitis with <sup>18</sup>FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1305–13.
- [120] Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708–11.

- 
- [121] Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001;26:314–9.
- [122] Mochizuki Y, Fujii H, Yasuda S, Nakahara T, Takahashi W, Ide M, Koide S, Shohtsu A. FDG accumulation in aortic walls. *Clin Nucl Med* 2001; 26:68–69.
- [123] Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med.* 2000;108:246-249.
- [124] Beggs AD, Hain SF. F-18 FDG-positron emission tomographic scanning and Wegener's granulomatosis. *Clin Nucl Med* 2002;27:705-706.
- [125] Ueda N, Inoue Y, Himeji D, Shimao Y, Oryoji K, Mitoma H, Arinobu Y, Niino H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Ueda A, Akashi K. Wegener's granulomatosis detected initially by integrated 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Mod Rheumatol.* 2010;20:205-209.
- [126] Weinberg I, Jaff MR. Nonatherosclerotic arterial disorders of the lower extremities. *Circulation.* 2012;126:213-22.
- [127] Suzuki S, Yamada I, Himeno Y. Angiographic findings in Buerger disease. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S189-95.
- [128] Fujii Y, Soga J, Nakamura S, Hidaka T, Hata T, Idei N, Fujimura N, Nishioka K, Chayama K, Kihara Y, Higashi Y. Classification of corkscrew collaterals in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): relationship between corkscrew type and prevalence of ischemic ulcers. *Circ J.* 2010;74:1684-8.
- [129] Fujii Y, Soga J, Hidaka T, Hata T, Idei N, Fujimura N, Mikami S, Maruhashi T, Kihara Y, Noma K, Higashi Y. Color doppler flows of corkscrew collaterals in Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) using color duplex ultrasonography. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2539.

- 
- [130] Fujii Y, Nishioka K, Yoshizumi M, Chayama K, Higashi Y. Images in cardiovascular medicine. Corkscrew collaterals in thromboangitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation*. 2007;116:e539-40.
- [131] Bauer T, Rauber K, Rau WS. Differential diagnosis of acral blood circulation disorders using intra-arterial DSA of the hand. *Rofo*. 1990;152:271-6.
- [132] Hasegawa M, Nagai Y, Tamura A, Ishikawa O. Arteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2006;155:1159-64.
- [133] Alurkar A, Karanam LS, Oak SP. Corkscrew angiopathy of intracranial vessels in a young stroke patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6:358.
- [134] Muci-Mendoza R, Ramella M, Fuenmayor-Rivera D. Corkscrew retinal vessels in neurofibromatosis type 1: report of 12 cases. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:282-4.
- [135] Larsen BT, Edwards WD, Jensen MH, Johnson CH, McBane RD, Harmsen WS, Maleszewski JJ. Surgical pathology of hypothenar hammer syndrome with new pathogenetic insights: a 25-year institutional experience with clinical and pathologic review of 67 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1700-8.
- [136] Bural GG, Torigian DA, Chamroonrat W, Houseni M, Chen W, Basu S, Kumar R, Alavi A. FDG-PET is an effective imaging modality to detect and quantify age-related atherosclerosis in large arteries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:562-9.
- [137] Shionoya S, Ban I, Nakata Y, Matsubara J, Hirai M, Kawai S. Involvement of the iliac artery in Buerger's disease (pathogenesis and arterial reconstruction). *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1978;19:69-76.
- [138] Vijayakumar A, Tiwari R, Kumar Prabhuswamy V. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease)-Current Practices. *Int J Inflamm*. 2013.