

**Diplomarbeit**

**Repetitive 18F-Fluorodeoxyglucose Positronen  
Emissions Tomographie zur Risikoabschätzung  
eines Relaps bei Riesenzellarteriitis**

eingereicht von

**Stephan Groß**

Geb.Dat.: 10.07.1981

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. Franz Hafner**

**Prof. Dr. Marianne Brodmann**

Graz, am

(Stephan Groß)

## **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, am

(Stephan Groß)

## Danksagung

An erster Stelle danke ich meinen Eltern, Helene und Werner Groß, die trotz einiger Schwierigkeiten in meinem Studium und in meinem Leben immer zu mir gehalten und mich unterstützt haben.

Ebenfalls danke ich meiner Frau Anna, die trotz Schwangerschaft, Hochzeit, Geburt und der Betreuung unseres Sohnes Alexander mich nicht nur immer wieder motiviert hat, sondern mir auch genügend Freiraum geschaffen hat, um an der Diplomarbeit arbeiten zu können. Auch meinem Sohn Alexander danke ich, dass er mich durch ein Lächeln, aber auch durch sein Schreien, immer an die wichtigen Dinge im Leben erinnert hat.

Zudem danke ich meiner Schwester Helga und meiner ganzen Familie für die Unterstützung in meiner Studienzzeit.

Weiters bedanke ich mich bei meinem Freund und Studienkollegen Manfred Steifer, der während unseres gesamten Studiums immer top informiert war und mich daran teilhaben lies.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Ass. Dr. Franz Hafner, der mir sowohl beim Erstellen der Diplomarbeit, als auch bei den organisatorischen Dingen immer eine Stütze war. Ebenso danke ich Frau Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann und allen beteiligten Personen der Universitätsklinik für Angiologie.

Außerdem danke ich Univ.-Prof. Rainer Lipp von der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin für die freundliche Unterstützung bei der Auswertung der PET Bilder.

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine Vaskulitis älterer Patienten, welche mittelgroße und große Arterien befällt. Mithilfe der 18F-Fluorodeoxyglucose Positronen Emissions Tomographie (18F-FDG PET) kann die Entzündung der großen Gefäße im Rahmen einer RZA dargestellt werden. Die Erkrankung kann zu einem bleibenden Sehverlust führen. Die Therapie muss, um einen Relaps zu vermeiden, über Jahre lang aufrechterhalten werden. In dieser Arbeit wird untersucht, ob repetitive 18F-FDG PET Untersuchungen diejenigen Patienten identifizieren können, die einen Relaps erleiden.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Analyse wurden Patienten mit gesicherter RZA, die von 2004-2009 auf der Abteilung für Angiologie betreut wurden und zusätzlich zu einer Baseline PET Untersuchung mindestens eine weitere Untersuchung nach 3-6 Monaten hatten, aufgenommen. Zusätzlich wurden aus den Krankenakten Daten über die Entzündungsmarker, die Glucocorticoidtherapie, den Relaps, die Medikation und die kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben.

**Ergebnisse:** 40 Patienten konnten statistisch ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug  $79,84 \pm 8,86$  und bei 12 (30%) der Patienten trat innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung der RZA ein Relaps auf. In der Baseline 18F-FDG PET Untersuchung zeigten 33 (82,5%) Patienten und nach 3-6 Monaten 31 (77,5%) Patienten eine vaskuläre Mehrspeicherung. Weder in der ersten 18F-FDG PET Untersuchung [9 (75%) mit Relaps, 24 (85,6%) ohne,  $p=0,345$ ], noch in der Untersuchung nach 3-6 Monaten [10 (83,3%) mit Relaps, 21 (75%) ohne,  $p=0,447$ ] war ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem Relaps und denen ohne zu finden. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen zeigte sich in der verabreichten Glucocorticoiddosis nach einem Monat Behandlung. [ $28,3 \pm 2,5$  mg mit Relaps,  $46,4 \pm 22,1$  ohne,  $p=0,001$ ]

**Fazit:** Die 18F-FDG PET Untersuchung ist eine hilfreiche Methode in der Diagnostik der RZA, jedoch können mit einer repetitiven Untersuchung nach 3-6 Monaten nicht die Patienten identifiziert werden, die später einen Relaps erleiden.

## Abstract

**Objective:** Giant cell arteritis (GCA) represents a vasculitis of elderly patients which affects medium- und large sized arteries. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) can be used to visualize large-vessel inflammation in GCA. The most feared complication in early stages of GCA or in case of GCA-relapse is permanent visual loss. To avoid a relapse a long-term steroid therapy is needed. The objective of this study was to identify patients at risk for a GCA-relapse by analyzing repetitive 18F-FDG PET scans.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of patients with proven GCA diagnosed from 2004 to 2009 at the Division of Angiology, Medical University Graz. Patients included had a baseline 18F-FDG PET scan und at least another scan after 3-6 months. Additionally we recorded the medical history of the patients, inflammatory parameters, the dosing of steroid therapy, occurrence of GCA-relapse, concomitant therapy and the cardiovascular risk profile.

**Results:** 40 patients underwent statistical analysis. The mean age of the study population was  $79,84 \pm 8,86$ . In total 12 (30%) patients developed GCA-relapse within the first 2 years after diagnosis. Positive vascular enhancement in the 18F-FDG PET scan was observed in 33 (82,5%) patients at diagnosis and was still present in 31 (77,5%) patients after the first 3-6 months. Neither the results of the first 18F-FDG PET scan [9 (75%) with relapse, 24 (85,6%) without,  $p=0,345$ ] nor the results of the subsequent scan after 3-6 months [10 (83,3%) with relapse, 21 (75%) without,  $p=0,447$ ] had a significant difference between those patients with relapse und those without. However, we observed a significant difference of the steroid dose after the first month between these groups [ $28,3 \pm 2,5$  mg in patients with relapse,  $46,4 \pm 22,1$  mg in patients without GCA-relapse,  $p=0,001$ ]

**Conclusion:** 18F-FDG PET scans represent a helpful method for the diagnosis of GCA. However, repetitive scans after 3-6 months failed to identify patients at risk for a GCA-relapse.

# Inhaltsverzeichnis

|  |            |
|--|------------|
| <b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>           | <b>II</b>  |
| <b>DANKSAGUNG</b>                          | <b>III</b> |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>                     | <b>IV</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>                            | <b>V</b>   |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b>                  | <b>VI</b>  |
| <b>1 EINLEITUNG</b>                        | <b>1</b>   |
| <b>2 ALLGEMEINER TEIL</b>                  | <b>2</b>   |
| <b>2.1 Aufbau der Gefäße</b>               | <b>2</b>   |
| <b>2.2 Klassifikation der Vaskulitiden</b> | <b>3</b>   |
| <b>3 RIESENZELLARTERITIS</b>               | <b>5</b>   |
| <b>3.1 Einführung</b>                      | <b>5</b>   |
| <b>3.2 Epidemiologie</b>                   | <b>6</b>   |
| 3.2.1 Inzidenz                             | 6          |
| 3.2.2 Prävalenz                            | 7          |
| <b>3.3 Ätiologie</b>                       | <b>7</b>   |
| <b>3.4 Histopathologie</b>                 | <b>8</b>   |
| <b>3.5 Pathogenese</b>                     | <b>10</b>  |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3.6 Klinik</b>   | <b>11</b> |
| 3.6.1 Arteriitis cranialis                                      | 11        |
| 3.6.2 Polymyalgia rheumatica                                    | 14        |
| 3.6.3 Differentialdiagnosen                                     | 15        |
| <b>3.7 Diagnostik</b>   | <b>16</b> |
| 3.7.1 Kriterien   | 16        |
| 3.7.2 Laborparameter  | 18        |
| 3.7.3 Biopsie der Arteria temporalis                            | 19        |
| 3.7.4 Bildgebung  | 20        |
| <b>3.8 Behandlung</b>   | <b>24</b> |
| 3.8.1 Glucocorticoide   | 24        |
| 3.8.2 Einsparung von Glucocorticoiden                           | 26        |
| 3.8.3 Zusätzlich angewandte Therapie                            | 27        |
| <b>3.9 Prognose und Relaps</b>                                  | <b>27</b> |
| 3.9.1 Prognose  | 27        |
| 3.9.2 Relaps  | 28        |
| <b>4 POSITRONEN EMISSIONS TOMOGRAPHIE</b>                       | <b>30</b> |
| <b>4.1 Grundlagen der Positronen Emissions Tomographie</b>      | <b>30</b> |
| 4.1.1 Prinzipien der PET  | 30        |
| 4.1.2 Radionuklide  | 31        |
| 4.1.3 Patientenvorbereitung, Untersuchung und Strahlenbelastung | 32        |
| <b>4.2 Positronen Emissions Tomographie bei Vaskulitiden</b>    | <b>33</b> |
| 4.2.1 Allgemeines zur PET bei Riesenzellarteriitis              | 34        |
| 4.2.2 Einschränkungen   | 36        |
| 4.2.3 Bewertungsmethoden der PET                                | 37        |
| 4.2.4 18F-FDG PET und Relaps                                    | 39        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>5</b> | <b>METHODEN</b>                                      | <b>40</b> |
| 5.1      | Patienten  | 40        |
| 5.2      | <sup>18</sup> F-FDG PET                              | 41        |
| 5.3.     | Datenerhebung  | 41        |
| 5.4      | Statistik  | 43        |
| 5.5      | Ethikvotum   | 43        |
| <b>6</b> | <b>ERGEBNISSE</b>                                    | <b>44</b> |
| 6.1      | Beschreibung der Studienpopulation                   | 45        |
| 6.2      | Vergleich der Gruppen „Mit Relaps“ und „Ohne Relaps“ | 50        |
| 6.3      | Ergebnisse der PET Untersuchungen                    | 53        |
| <b>7</b> | <b>DISKUSSION</b>                                    | <b>56</b> |
| 7.1      | Fazit  | 59        |
|          | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>                          | <b>60</b> |
|          | <b>ABKÜRZUNGEN</b>                                   | <b>69</b> |
|          | <b>ABBILDUNGEN</b>                                   | <b>71</b> |
|          | <b>TABELLENVERZEICHNIS</b>                           | <b>72</b> |

# 1 Einleitung

Unter dem Begriff Riesenzellarteriitis (RZA) versteht man eine Entzündung der großen Gefäße. Die auch unter dem Namen Arteriitis cranialis bzw. Morbus Horton bekannte Erkrankung tritt meist im höheren Alter auf und manifestiert sich mit Kopfschmerzen, Schmerzen im Bereich der Kiefermuskulatur (Kieferclaudicatio) und Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Laborchemisch lassen sich hohe Entzündungsparameter nachweisen, insbesondere die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist deutlich erhöht. Eine gefürchtete Komplikation der RZA sind irreversible Sehstörungen, die sich bis zu einem permanenten Visusverlust auf beiden Augen entwickeln können. Aus diesem Grund ist der sofortige Beginn einer hochdosierten Cortisontherapie von Nöten, welche mindestens ein halbes Jahr, meist aber länger, durchgeführt werden muss. Bei der Reduktion der Cortisondosis kommt es bei bestimmten Patienten zu einem Wiederaufflammen der Entzündungsaktivität, einem sogenannten Relaps.

Die 18F-Fluorodeoxyglucose Positronen Emissions Tomographie (18F-FDG PET) ist eine Untersuchungsmethode, die vor allem in der Onkologie häufig eingesetzt wird. Mithilfe von radioaktiv markierten Tracern werden Regionen bildgebend erfasst, die einen erhöhten Glucoseverbrauch und somit eine erhöhte Zellaktivität aufweisen. Da es auch im Rahmen einer Entzündung zu einem erhöhten Glucoseverbrauch kommt, macht man sich diese Untersuchungsmethode bei der Diagnostik der RZA zu Nutze, um eine pathologische Mehrspeicherung in den großen Gefäßen vor allem der Aorta und ihren supraaortal abgehenden Ästen nachzuweisen.

In dieser Diplomarbeit soll anhand einer retrospektiven Analyse eines Patientenkollektives von RZA Patienten untersucht werden, ob repetitive 18F-FDG PET Untersuchungen diejenigen Patienten identifizieren können, die einen Relaps erleiden werden.

## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Aufbau der Gefäße

Alle Arterien haben prinzipiell den gleichen dreischichtigen Wandaufbau. Die innerste Schicht wird Tunica intima (Intima) genannt und besteht aus dem Endothel, dem bindegewebigen Stratum subendotheliale und der Membrana elastica interna. Die darauffolgende Tunica media (Media) enthält ringförmig angeordnete, glatte Muskelzellen, Kollagen, Elastin und Proteoglykane. An die Membrana elastica externa, die noch zur Media gehört, grenzt die Tunica externa (Adventitia). Diese besteht aus Bindegewebe und elastischen Fasern und stellt die Verbindung des Gefäßes mit der Umgebung her.

Die Intima und der innere Teil der Media werden durch Diffusion direkt aus dem Blutstrom versorgt, während die äußeren Teile der Gefäßwand den Sauerstoff und die Nährstoffe aus dem in der Adventitia gelegenen Vasa vasorum beziehen. (1)

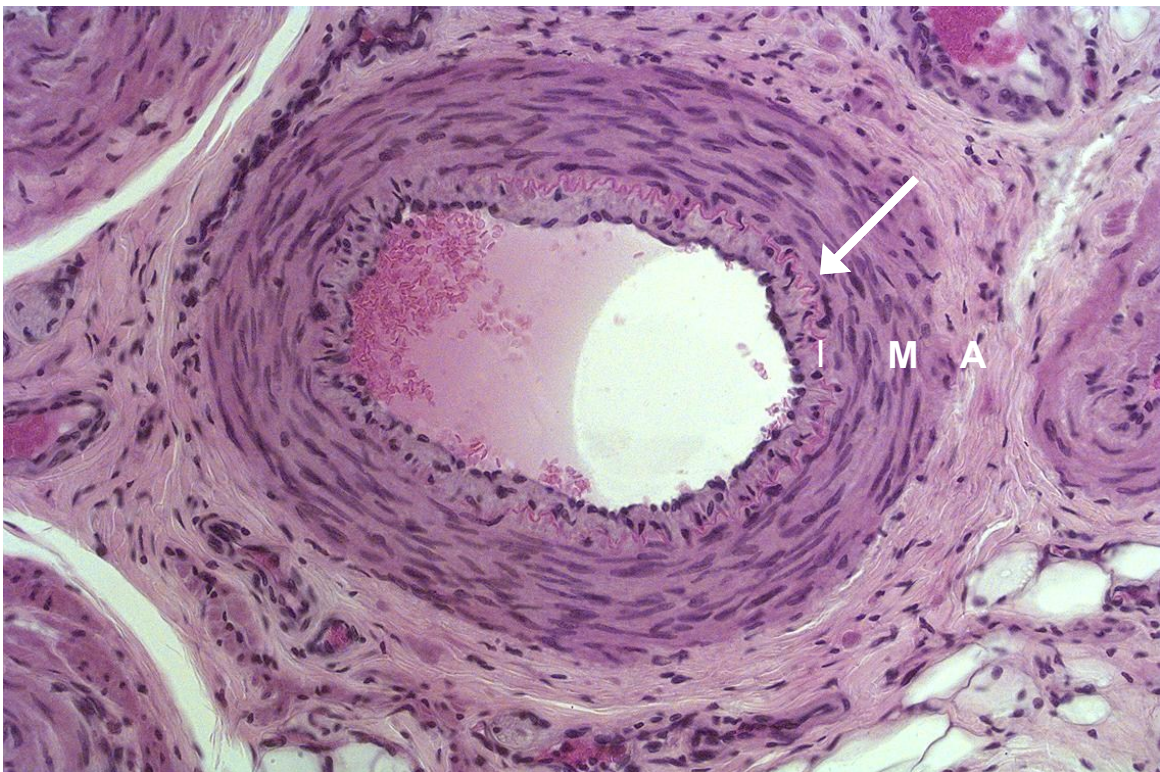


Abbildung 1 - Aufbau der Arterienwand, I: Tunica Intima, M: Tunica Media, A: Adventitia, Pfeil: Membrana elastica interna (mit freundlicher Genehmigung vom Facultas Verlag) (2)

## 2.2 Klassifikation der Vaskulitiden

Vaskulitiden sind chronisch entzündliche Gefäßerkrankungen, die Arterien, Venen, Kapillaren und Lymphgefäße betreffen können. Sind Arterien betroffen so spricht man von einer Arteriitis, bei Venen von einer Phlebitis, bei Kapillaren von einer Kapillaritis und bei Lymphgefäßen von einer Lymphangiitis. Sind sowohl Arterien, als auch Venen entzündlich infiltriert, so nennt man das Angiitis. Die Entzündung kann durch physikalische und chemische Noxen, Mikroorganismen oder durch immunpathologische Mechanismen hervorgerufen werden, jedoch ist bei vielen Vaskulitiden die genaue Ursache unbekannt. (3)

Man unterscheidet primäre von sekundären Vaskulitiden. Bei den primären Vaskulitiden entsteht der entzündliche Prozess in der Gefäßwand selbst, bei den sekundären Vaskulitiden entzünden sich die Gefäße im Rahmen von systemischen Grunderkrankungen, wie Kollagenosen, rheumatoide Arthritis, Infektionen, Tumoren, Intoxikationen oder Medikamentennebenwirkungen. (4)

Die primären Vaskulitiden sind mit einer Inzidenz von 40-54 Fällen/einer Million Einwohnern/Jahr eine seltene Erkrankung (5) und werden seit 1994 nach der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) klassifiziert. Diese Klassifikation teilt in erster Linie nach der Größe der betroffenen Gefäße ein, nimmt aber auch Rücksicht auf die Art des entzündlichen Gefäßschadens, die demographischen, klinischen und laborchemischen Besonderheiten. (6,7) Die genaue Einteilung der CHCC Klassifikation und eine kurze Beschreibung der einzelnen Krankheitsbilder sind in Tabelle 1 aufgelistet.

**Tabelle 1 - Klassifikation und Definitionen der Vaskulitiden nach CHCC 1994 (6)**

|   |                                 |  |
|---|---------------------------------|--|
| <b>Vaskulitiden großer Gefäße</b>       | Riesenzellarteriitis            | Granulomatöse Arteriitis der Aorta und ihrer großen Äste mit Prädilektion für die extrakraniellen Äste der A. carotis, Temporalarterie häufig betroffen, üblicherweise Patienten jenseits des 50. Lebensjahres, häufig assoziiert mit Polymyalgia rheumatica |
|   | Takayasu Arteriitis             | Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste, üblicherweise bei Patienten vor dem 50. Lebensjahr   |
| <b>Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße</b> | Polyarteriitis nodosa           | Nekrotisierende Entzündung der mittelgroßen und kleinen Arterien ohne Glomerulonephritis oder Vaskulitis der Arteriolen, Kapillaren oder Venolen   |
|   | Kawasaki Syndrom                | Arteriitis der großen, mittleren und kleinen Arterien, assoziiert mit mukokutanem Lymphknotensyndrom, Koronararterien häufig mitbetroffen, Aorta und Venen manchmal betroffen, üblicherweise bei Kindern   |
| <b>Vaskulitiden kleiner Gefäße</b>      | Wegener Granulomatose           | Granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes, nekrotisierende Vaskulitis mittlerer und kleiner Gefäße, nekrotisierende Glomerulonephritis häufig   |
|   | Churg Strauss Syndrom           | Eosinophilreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes, nekrotisierende Entzündung kleiner bis mittelgroßen Gefäße, assoziiert mit Asthma und Eosinophilie  |
|   | Mikroskopische Polyangiitis     | Nekrotisierende Entzündung mit wenig oder keinen Immunablagerungen kleiner Gefäße, nekrotisierende Entzündung kleiner und mittelgroßer Arterien möglich, nekrotisierende Glomerulonephritis und pulmonale Kapillaritis häufig                                |
|   | Henoch Schönlein purpura        | Entzündungen mit IgA-dominanten Immunablagerungen in kleinen Gefäßen, typisch Beteiligung der Haut, des Darms und der Glomeruli, assoziiert mit Arthralgien und Arthritis  |
|   | Essentielle Kryoglobulinämie    | Entzündung mit Kryoglobulin- Immunablagerungen kleiner Gefäße Kryoglobuline im Serum, Haut- und Glomerulibeteiligung häufig  |
|   | Kutane leukoklastische Angiitis | Isolierte Kutane leukoklastische Angiitis ohne systemischer Vaskulitis oder Glomerulonephritis   |

## 3 Riesenzellarteriitis

### 3.1 Einführung

Die RZA ist eine chronische, granulomatöse Entzündung der großen und mittleren Gefäße, im speziellen der Aorta und ihren Ästen. Prädilektionsstellen dabei sind die A. temporalis und die A. carotis externa. (6,8)

Die Erkrankung tritt fast ausschließlich bei Personen über dem 50. Lebensjahr auf, kommt vermehrt in Europa und Nordamerika vor und betrifft häufiger Frauen als Männer. (9)

Unter dem Begriff RZA werden zwei Erkrankungen zusammengefasst: Die Arteriitis cranialis und die Polymyalgia rheumatica (PMR). Der Morbus Horton, wie die Arteriitis cranialis noch genannt wird, äußert sich mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio, Sehstörungen und systemischen Beschwerden wie Fieber, Krankheitsgefühl, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. (8) Patienten mit einer PMR leiden unter morgendlicher Steifheit und Schmerzen im Schulter- und Hüftgürtel und denselben systemischen Beschwerden, die auch bei der Arteriitis cranialis auftreten. (10)

Beide Erkrankungen treten gehäuft miteinander auf. So haben 16-21% der PMR Patienten eine Arteriitis cranialis, während umgekehrt sogar bei 40-60% der Morbus Horton Patienten zusätzlich eine PMR auftritt. (11) Sowohl bei der Arteriitis cranialis als auch bei der PMR findet sich ein Altersgipfel um das 75. Lebensjahr, eine steigende Inzidenz in den letzten 50 Jahren, eine ähnliche Geschlechtsverteilung, eine Erhöhung der Akut-Phase-Proteine vor der Behandlung und ein gutes Ansprechen auf Glucocorticoide. Das Outcome beider Erkrankungen ist ebenfalls ähnlich. Aufgrund dieser Gemeinsamkeiten werden die Arteriitis cranialis und die PMR als verschiedene Manifestationen desselben Krankheitsprozesses aufgefasst. (8)

## 3.2 Epidemiologie

Die RZA war in den letzten 25-30 Jahren die häufigste primäre systemische Vaskulitis in Europa und Nordamerika und kommt vor allem bei Personen über dem 50. Lebensjahr vor. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit dem Alter weiter an, erreicht ihren Gipfel bei den 70-79 Jährigen und ist danach wieder rückläufig. (9) Bei Personen unter 50 Jahren tritt die Krankheit nur äußerst selten auf. So fanden sich in einer Studie mit 1435 an RZA erkrankten Personen lediglich 2 Patienten unter 50 Jahren. (12) Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern ist im Norden Europas ca. 3:1, in Südeuropa ist die Spanne zwischen den Geschlechtern geringer. (9)

### 3.2.1 Inzidenz

Die jährliche Inzidenz der RZA wird in den meisten Studien für die Bevölkerungsgruppe der über 50 Jährigen angegeben. Die höchste Inzidenz der Arteriitis cranialis wurde mit 32,8/100.000 im Süden von Norwegen gefunden, die Erkrankung ist aber in den restlichen skandinavischen Ländern, wie Dänemark, Finnland, Island und Schweden, mit 20-27/100.000 auch häufiger anzutreffen. Eine ähnlich hohe Inzidenz findet sich in Olmsted County, Minnesota, USA, was den starken skandinavischen Hintergrund dieser Region widerspiegelt. (12) Im Süden Europas und im Mittelmeerraum ist der Morbus Horton seltener anzutreffen, die Inzidenz in diesen Ländern ist meist <12/100.000. Äußerst selten tritt die Erkrankung bei Schwarzen und Asiaten auf. (9) (Tabelle 2)

In den letzten 20 Jahren konnte man einen Anstieg der Inzidenz der Arteriitis cranialis beobachten. Zurückzuführen ist dieser Anstieg zum einen auf die immer älter werdende Gesellschaft, zum anderen aber vermutlich auch darauf, dass immer mehr Ärzte diese Krankheit diagnostiziert haben. (9,12)

Die Inzidenz der PMR ist höher als die des Morbus Horton. So findet man in Dänemark eine Inzidenz von 68,3/100.000, in Schweden beträgt sie 50/100.000 und in Olmsted County 52,5/100000. Wie bei der Arteriitis cranialis ist auch die PMR im Süden seltener anzutreffen. So findet man in Italien und Spanien Inzidenzen von 12,7-18,7/100.000. (9)

**Tabelle 2 - Inzidenzraten der Arteriitis cranialis/100.000 Einwohner über 50 Jahre (13)**

| Region                     | Studienzeitraum | Inzidenz |
|----------------------------|-----------------|----------|
| Norwegen (Vest Adger)      | 1987-1994       | 32,8     |
| Schweden (Göteborg)        | 1976-1995       | 22,2     |
| Finnland (Nyland)          | 1984-1988       | 22,7     |
| Island                     | 1984-1990       | 27       |
| Dänemark                   | 1982-1994       | 20,4     |
| Minnesota (Olmsted County) | 1950-1999       | 19,1     |
| Spanien (Lugo)             | 1981-2005       | 10,1     |
| Italien (Regio Emilia)     | 1980-1988       | 6,9      |
| Canada (Saskatoon)         | 1998-2003       | 9,4      |
| Tennessee (Shelby County)  | 1971-1980       | 1,58     |

### **3.2.2 Prävalenz**

Nur wenige Studien beschreiben die Prävalenz der RZA. So finden sich Werte für die Population von Olmsted County, die eine Prävalenz von 278/100.000 Einwohner zeigt, in Deutschland ist die Prävalenz 24-30/100.000 und in Japan wurde eine besonders niedrige Prävalenz mit 1,47/100.000 beschrieben. Alle Werte beziehen sich wie bei den Inzidenzen auf die Bevölkerungsgruppe der über 50 Jährigen. (12)

### **3.3 Ätiologie**

Die genaue Ursache der RZA ist unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass nicht nur eine einzige Ursache für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich ist. (14)

Die hohe Inzidenz in Nordeuropa und in Bevölkerungen mit skandinavischem Hintergrund lässt eine genetische Prädisposition vermuten. Untersuchungen des Humanen Leukozyten Antigens (HLA), das für die Antigenpräsentation und Antigenerkennung verantwortlich ist, zeigten, dass bei Personen, die an einer RZA erkrankt sind, häufig das HLA DR4 vorhanden ist. Bei einer Studie aus Minnesota

hatten 60% der Patienten DRB\*0401 oder DRB\*0404/8 Allele des HLA DR4, während bei Japanern, bei denen die RZA Inzidenz sehr niedrig ist, diese Allele selten sind. (12,15)

Weitere genetische Faktoren betreffen Polymorphismen von Genen, die eine wichtige Rolle in der Immunabwehr und der Entzündungsreaktion spielen. So wird die Anfälligkeit und Stärke der RZA von Variationen der Gene für interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 Cluster (IL-1 Cluster), Interleukin-6 Promotor (IL-6 Promotor) und der endothelialen Stickstoffmonoxid Synthase (NOS) moduliert. (12,15)

Weitere Faktoren, die mit der Entstehung der RZA in Verbindung gebracht werden, sind Infektionen. Zwar konnte nicht bestätigt werden, dass eine Infektion die direkte Ursache für eine RZA ist, aber man nimmt an, dass sie ein Auslöser für den Ausbruch der Erkrankung ist. Als mögliche Erreger wurden in Studien das humane Parainfluenza Virus Typ 1, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, das Varizellen Zoster Virus und das humane Parvovirus B19 beschrieben. (12)

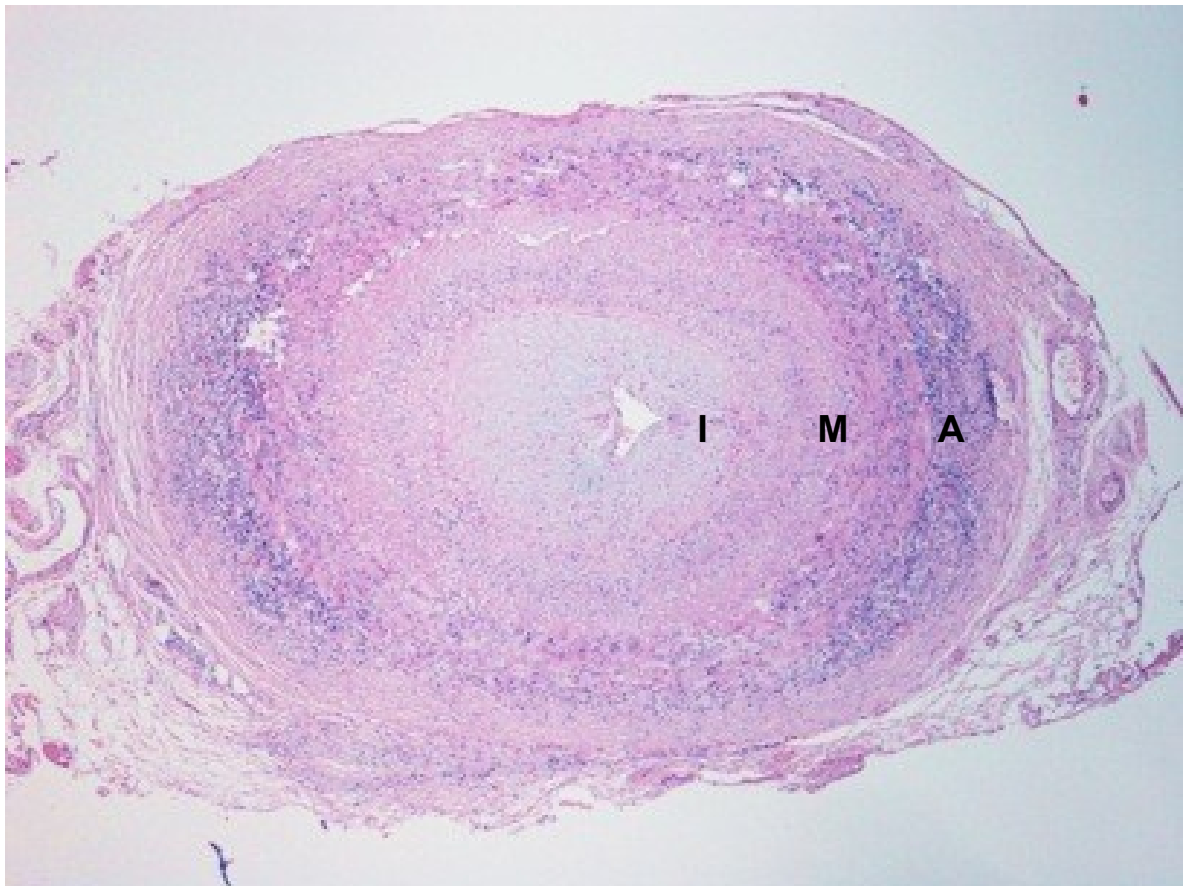
Da die Erkrankung in erster Linie bei Personen über 50 Jahre auftritt, wird auch der physiologischen Alterung der Gefäßwände eine Bedeutung als Ursache für die RZA beigemessen. Dabei wird angenommen, dass die degenerativen Veränderungen der elastischen Fasern bei anfälligen Personen, ein verändertes Antigen darstellen, auf das dann eine Autoimmunreaktion erfolgt. (16) Dabei werden kleine Kalzifikationen in der Lamina elastica interna, die bei älteren Personen gefunden werden, als Startpunkt des entzündlichen Prozesses vermutet. (12)

### **3.4 Histopathologie**

Das histologische Bild der Arteriitis cranialis zeigt ein granulomatöses entzündliches Infiltrat, Riesenzellen finden sich in 50% der Biopsien und stellen das typische klinische Zeichen der Erkrankung dar. Bei Patienten ohne Riesenzellen zeigt sich das Bild einer chronisch entzündlichen Reaktion mit

Lymphozyten und wenigen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. (8) Die Arterien sind in der Längsrichtung segmental befallen, die Ausbreitung in der Arterienwand zeigt Entzündungszellen in allen Schichten, wobei der stärkste Befall im Übergang zwischen der Adventitia und der Muscularis media zu finden ist. (17) Durch den entzündlichen Prozess werden die Lamina elastica interna und externa fragmentiert, die Muscularis Media zerstört und es findet sich in fast allen Biopsien eine Proliferation der Intima. Durch die Schäden in der Gefäßwand und der Intimaprolieration kommt es schließlich zum gefürchteten Verschluss der Arterie. (17)

Bei der PMR treten die gleichen Veränderungen auf, diese sind aber nicht so prominent wie bei der Arteriitis cranialis. (8)



**Abbildung 2 - Histologisches Bild der A. temporalis mit entzündlichen Infiltraten in allen Schichten (I: Intima, M: Media, A: Adventitia), das Gefäßlumen ist fast vollständig verschlossen (mit freundlicher Genehmigung Priv. Doz. Dr. Scarpatetti M.)**

### 3.5 Pathogenese

Es ist nach wie vor unbekannt, welcher Reiz die Entzündung in der Gefäßwand der Arterien auslöst, jedoch hat man entdeckt, dass die dendritischen Zellen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der RZA spielen. (18) Dendritische Zellen sind spezialisierte antigenpräsentierende Zellen, die unter anderem in zwei getrennten Netzwerken in der Arterienwand vorkommen. Ein Netzwerk liegt subendothelial und kommt in den großen Arterien selten vor, das andere Netzwerk findet sich in der proximalen Adventitia, reicht bis zur Media heran und ist im Bereich der Vasa vasorum stark ausgeprägt. (19) Der hochspezifische Rezeptor der dendritischen Zellen, an denen Antigene, wie Bakterien-, Virenbestandteile und endogene Stoffe, die bei einer Gewebsschädigung austreten können, gebunden werden, wird Toll-Like-Rezeptor (TLR) genannt. Beim Menschen wurden bisher mehr als 9 verschiedene TLRs gefunden und je nach Gefäßregion besitzen Arterien ein eigenes Profil dieser Rezeptoren. Eine Arterie hat also eine „Immunologische Identität“. (Tabelle 3) Es wird angenommen, dass diese Identität für den spezifischen Gefäßbefall bei Vaskulitiden verantwortlich ist. (19)

**Tabelle 3 - Rezeptorexpression in verschiedenen Gefäßregionen (19)**

| Gefäßregion    | Rezeptorexpression |
|----------------|--------------------|
| A. temporalis  | TLR 2, 4, 8        |
| A. carotis     | TLR 1, 2, 4, 6, 8  |
| A. subclavia   | TLR 2, 4, 8        |
| Aorta          | TLR 1, 2, 4, 5, 6  |
| A. mesenterica | TLR 2, 4, 5        |
| A. iliaca      | TLR 1, 2, 6        |

Binden nun Antigene an die TLRs, so wird die dendritische Zelle aktiviert und somit zum kompetenten Partner für die T-Zellen, da sie diesen das Antigen präsentieren und dadurch die Aktivierung und Differenzierung weiterer T-Zellen vermitteln. (19) Die T-Zellen, ohne die eine Granulombildung nicht möglich ist, dringen in die Gefäßwand ein und schädigen diese. Von den T-Zellen wird die frühe und späte Immunreaktion organisiert, die Entzündung am Laufen gehalten,

die Aktivierung und Differenzierung weiterer Zellen beeinflusst und die Richtung der Immunantwort gesteuert. Des Weiteren produzieren sie proinflammatorische Chemokine und Zytokine, insbesondere das IFN- $\gamma$ , über welches die Monozyten und Makrophagen aktiviert und gesteuert werden. (19)

Die Makrophagen, die zu den namensgebenden Riesenzellen differenzieren können, haben bei der RZA keine antigenpräsentierende Funktion, sondern spielen eine wichtige Rolle bei der Schädigung und dem Umbau der Gefäßwand. (19)

Die Makrophagen sezernieren einerseits die gefäßwandschädigenden Sauerstoffradikale, andererseits den Wachstumsfaktor Platelet-derived-growth-Factor (PDGF), der die Proliferation von Myofibroblasten anregt. (20) Es kommt zur Intimahyperplasie und die immer dicker werdende Arterienwand wird mithilfe des VEGFs aus den Makrophagen kapillarisiert und somit mit Sauerstoff versorgt. (19) Aus diesem Grund kann die Gefäßwand derart stark zunehmen, dass das Lumen der Arterie obstruiert und okkludiert wird. (18) Die typischen Symptome, wie Kopfschmerz, Kieferclaudicatio und Sehverlust sind die Folge. Weitere Zytokine, wie TNF- $\alpha$  und IL-6, die ebenfalls in den Makrophagen gebildet werden, tragen die Entzündung in die Peripherie und verursachen systemische Symptome wie Fieber und Krankheitsgefühl. (18)

## **3.6 Klinik**

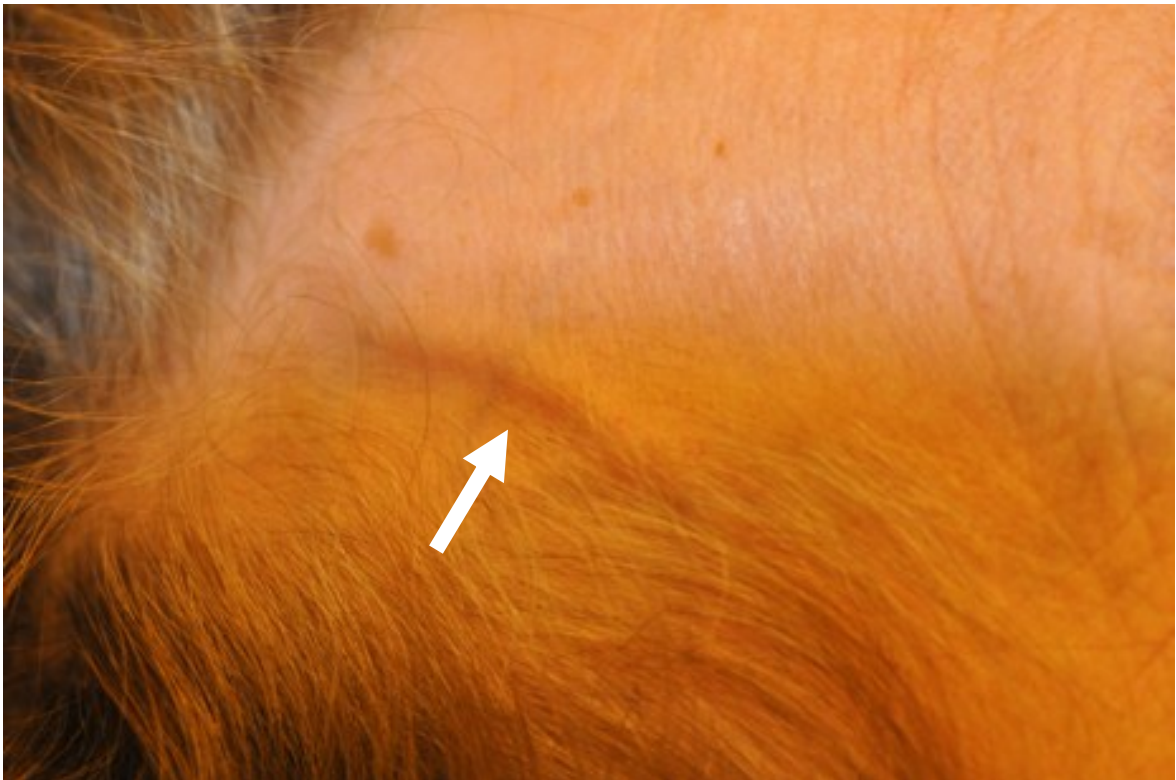
Das Spektrum an klinischen Symptomen und Zeichen ist bei der RZA weit gestreut. Es reicht von nicht spezifischen Beschwerden wie Kopfschmerz und Unwohlsein, bis hin zu spezifischen Organmanifestationen, die durch die Obstruktion und Okklusion der Gefäße verursacht werden. Im folgenden Abschnitt werden diese Symptome und Zeichen sowohl für die RZA, als auch für die PMR beschrieben.

### **3.6.1 Arteriitis cranialis**

Das häufigste Symptom bei der Arteriitis cranialis ist neu aufgetretener Kopfschmerz. Zweidrittel der am Morbus Horton erkrankten Personen klagen über

diese Art von Schmerzen, die vorwiegend temporal und occipital vorkommen. Man sollte aber differentialdiagnostisch auch bei anderen Lokalisationen des Kopfschmerzes an die Arteriitis cranialis denken, da sich der Schmerz im gesamten Kopfbereich projizieren kann. (8) Da der Kopfschmerz dauerhaft vorkommt und nur inkomplett auf Schmerzmedikamente reagiert, ist es besonders schwer für die Patienten mit dem Schmerz zurechtzukommen und ihre Schlafqualität ist stark beeinträchtigt. (8) Häufig tritt zusätzlich noch bei der Hälfte der Erkrankten eine schmerzhafte Kopfhaut auf. Diese werden durch die Ischämie bedingt, welche auch dazu führen kann, dass es zu diffusen Kopfhautnekrosen kommen kann. (20)

Eine weitere Veränderung im Kopfbereich ist die tastbare Verhärtung der A. temporalis. Diese ist schmerzempfindlich, knotig verdickt und kann aufgrund der Entzündung rötlich verfärbt sein. Der Puls ist reduziert oder gar nicht mehr zu tasten. (8) Diese Veränderungen können auch bei anderen Kopfarterien, wie der A. facialis, der A. occipitalis und der A. auricularis posterior, vorkommen, sind dort jedoch seltener anzutreffen. (21)



**Abbildung 3 - Verdickte A. temporalis bei Arteriitis cranialis**

Bei der Hälfte der Patienten tritt eine Kieferclaudicatio ein. Durch die mangelnde Sauerstoffversorgung der Kau- und Schluckmuskulatur kommt es zu Schmerzen beim Essen. Die Kieferclaudicatio ist ein häufiges Zeichen für eine Arteriitis cranialis, allein aber nicht hinreichend für eine Diagnosestellung. (8)

Eine frühe Manifestation des Morbus Horton ist der permanente partielle oder komplette Verlust der Sehkraft. Er kommt bei bis zu 20% der Erkrankten vor und kann ein oder beide Augen betreffen. Die Patienten berichten von einer plötzlich auftretenden starken Sehinderung oder der plötzlichen Erblindung an einem Auge. (21) Die häufigste Ursache dafür ist die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION). Dabei handelt es sich um den Verschluss der A. ciliaris posterior und der darauffolgenden Ischämie der Retina. (8) In der Ophthalmoskopie findet man neben einer leichten Blässe und einem Ödem der Papille auch kleine Einblutungen um den Rand des Sehnervkopfes. (22) Als Vorbote einer AION zeigen 10-15% der Patienten eine Amaurosis fugax. (8) Dabei handelt es sich um eine vorübergehende Ischämie der Retina, die sich in einer flüchtigen, einseitigen, aber reversiblen Blindheit äußert. 44% der Patienten, die durch eine Arteriitis temporalis erblinden, hatten im Vorfeld eine Amaurosis fugax. (21) Die Behandlung der AION und der Amaurosis fugax ist sehr wichtig, da die Erkrankung, die anfangs meist nur ein Auge betrifft, binnen 1-2 Wochen auch das andere Auge schädigen kann. (8) Seltener Symptome der Augen sind Diplopie, sie kommt bei 6% der Erkrankten vor (8), und visuelle Halluzinationen. (21)

Neben den Symptomen die den Kopf betreffen, leidet die Hälfte der Arteriitis cranialis Patienten auch an systemischen Manifestationen. Zu diesen gehören Fieber, starkes Krankheitsgefühl, Nachtschweiß, Myalgien, Athralgien, Gewichtsverlust und Anorexia. (8,20) Das auftretende Fieber ist meist niedrig, erreicht aber bei 15% der Patienten Temperaturen von 39-40° C. (8)

Spät auftretende Komplikationen des Morbus Horton betreffen auch die Aorta und ihre großen Abgänge. So leiden 10-15% der Patienten an einem Aortenbogensyndrom. Dabei kommt es zu einer Verengung oder zum Verschluss der A. subclavia, der A. axillaris oder der A. brachialis, was eine Armclaudicatio zur Folge hat. Diagnostisch finden sich proximal des Gefäßschadens abgeschwächte oder fehlende Pulse. (21) Auch ein 17fach gehäuftes Auftreten von Aortenaneurysmen und -dissektionen wurde bei Morbus Horton Patienten gefunden. (23)

Bei 3-4% der Patienten tritt eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder ein Insult auf. Dabei findet sich die Obstruktion oder Okklusion der Gefäße meist in der A. carotis interna oder der A. vertebralis, eine Entzündung von intrakraniellen Gefäßen ist sehr selten. (8,24) Weitere neurologische Manifestation sind periphere Mono- und Polyneuropathien. (8)

Seltene Manifestationen der Arteriitis cranialis sind Husten und Heiserkeit, Hörverlust und Tinnitus, Demenz und Depression, Myokardinfarkte, Beteiligung des weiblichen Genitaltraktes und der Brust und das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). (8,20)

### **3.6.2 Polymyalgia rheumatica**

Bei der PMR klagen die Patienten meist über morgendliche, länger als 30 Minuten andauernde Steifheit im Schultergürtel (70-95% der Patienten), im Nacken und in der Hüfte (50-70% der Patienten). Die Beschwerden können einseitig beginnen, greifen aber bald auf die andere Seite über. In seltenen Fällen beginnt die PMR auch peripher. In der Untersuchung findet man eine schmerzhaft eingeschränkte aktive und passive Beweglichkeit im Schulter- und Hüftgürtel, eine Gelenkschwellung ist dabei nicht zu erkennen. (8) Die Diagnose wird meist erst 2-3 Monate nach dem Krankheitsausbruch gestellt und die Schmerzen sind so stark, dass der Schlaf der Patienten beeinträchtigt ist. (21)

Bei 40% der an PMR erkrankten Personen finden sich systemische Manifestationen, wie niedriges Fieber, Müdigkeit, starkes Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust, Anorexie und Depression. Wie bei der Arteriitis cranialis ist hohes Fieber ungewöhnlich. (8)

Bei der Hälfte der Patienten treten distale muskuloskeletale Beschwerden auf. Neben dem Carpal-Tunnel-Syndrom können dies auch eine selbstlimitierende, asymmetrische, periphere Arthritis der Knie- und Handgelenke und eine diffuse, distale Extremitätenschwellung mit eindrückbaren Ödemen an Handrücken, Handgelenk, Knöchelregion und Fußrücken sein. Auch eine Bursitis der Bursa subdeltoidea und der Bursa subacromiale sind bei der PMR häufig anzutreffen. (21)

### 3.6.3 Differentialdiagnosen

Andere Vaskulitiden, wie der Morbus Wegener, die Panarteriitis nodosa, die Takayasu Arteriitis und die isolierte Angiitis der Zentralnervensystems (ZNS), können ähnliche Beschwerden wie die RZA hervorrufen. Zu unterscheiden sind sie durch das Erkrankungsalter, den spezifischen Arterienbefall, den Organmitbeteiligungen, der Histopathologie und dem Vorkommen von Anti-Neutrophilen-Cytoplasmatischen-Antikörper (ANCA). (8,25)

Eine weitere Erkrankung, die differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden sollte, ist die rheumatoide Arthritis des höheren Lebensalters (elderly onset RA, EORA). Aufgrund des symmetrischen peripheren Gelenksbefalls, den positiven Rheumafaktoren, Gelenkerosionen und dem Vorkommen von Anti-CCP-Antikörper kann diese Erkrankung von der RZA abgegrenzt werden. (8)

Der PMR ähnliche Symptome verursacht auch die Spondylarthritis. Bei dieser Erkrankung sind Oligoarthritis, Ödeme und systemische Manifestationen zu finden. Im Unterschied zu der RZA treten aber noch zusätzlich periphere Enthesitis, Daktylitis, Uveitis und Sacroiliitis auf. Als weiterer Nachweis dieser Erkrankung kann man das Vorkommen von HLA B27 bestimmen. (8)

Findet man bei RZA-artigen Beschwerden erhöhte Muskelenzyme und statt der typischen Muskelschmerzen eine Muskelschwäche, sollte an eine Polymyositis gedacht werden. Zur genauen Differenzierung dieser Krankheit ist ein EMG nötig. Eine wichtige Differentialdiagnose der RZA sind muskuloskeletale Beschwerden in Rahmen von Malignomen (z.B.: Nieren-, Ovarial- und Magenkarzinom (21)) und Infektionen (z.B.: bakterielle Endokarditis (21)). Die Beschwerden treten bei diesen Erkrankungen diffuser auf und sprechen nicht auf eine Behandlung mit Corticoiden an. (8)

Weitere Erkrankungen, die RZA-ähnliche Beschwerden verursachen können sind das „remitting-seronegative-symmetric-synovitis-with-pitting-edema“ Syndrom (RS3PE Syndrom) (26), die primäre systemische Amyloidose (10) , die Chondrokalzinose (26) und der systemische Lupus erythematoses (SLE) (21).

## 3.7 Diagnostik

Zur Diagnostik der Riesenzellarteriitis gehört eine genaue Anamnese. Die klassischen Symptome wie Kopfschmerz, Kieferclaudicatio, Visusveränderungen, Fieber, Krankheitsgefühl, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und morgendliche Steifheit und Schmerzen im Schulter- und Hüftgürtel sollten gezielt abgefragt werden und bei über 50 Jährigen ist auch bei seltenen Manifestationen an eine RZA zu denken. Dabei können die speziell für die Arteriitis cranialis und die PMR erstellten Kriterien behilflich sein. Die A. temporalis sollte auf Verhärtungen, Schmerzhaftigkeit und knotige Veränderungen abgetastet werden und bei einer Beteiligung der Augen, ist eine ophtalmologische Befunderhebung inklusive Funduskopie notwendig. Eine gezielte Laboruntersuchung und mindestens ein bildgebendes Verfahren sind anzustreben, der Goldstandard in der Diagnostik der RZA ist aber die Biopsie der A. temporalis. (25,27)

### 3.7.1 Kriterien

Die Kriterien für die Arteriitis cranialis wurden 1990 von dem American College of Rheumatology (ACR) festgelegt und umfassen 5 Punkte. (Tabelle 4) (28)

**Tabelle 4 - ACR Kriterien der Arteriitis cranialis (1990) (28)**

| Kriterium                           | Definition  |
|-------------------------------------|---|
| 1. Erkrankungsalter $\geq$ 50 Jahre | Beginn der Symptome oder Diagnosestellung bei Patienten $\geq$ 50 Jahre |
| 2. Kopfschmerz                      | Neu aufgetretener oder neuartiger Kopfschmerz                           |
| 3. Abnorme A. temporalis            | A. temporalis druckempfindlich oder abgeschwächte Pulse                 |
| 4. Erhöhtes BSG                     | BSG $\geq$ 50mm/h (Westergren Methode)                                  |
| 5. Abnorme A. temporalis Biopsie    | Biopsie mit charakteristischen Zeichen der RZA                          |

Von diesen 5 Kriterien müssen mindestens 3 erfüllt werden, um die Diagnose des Morbus Horton, mit einer Sensitivität von 93,5% und einer Spezifität von 91,2% stellen zu können. (28) Doch auch diese Kriterien sind nicht ohne Mängel. So wird kritisiert, dass sie vielmehr zur Abgrenzung gegenüber anderer Vaskulitiden zu gebrauchen sind, als zur eigentlichen Diagnosestellung. (20) Die Wichtigkeit der Biopsie, die der Goldstandard in der Diagnose der Arteriitis cranialis ist, wird in diesen Kriterien nicht hervorgehoben und auch weitere wichtige Gesichtspunkte des Morbus Horton, wie systemische Manifestationen und andere Laborparameter (C-reaktives-Protein, CRP) fließen nicht in diese Kriterien ein. (25)

Für die PMR gibt es verschiedene Klassifikationskriterien. Die Kriterien von Hunder (Mayo Klinik/1982), Healey (Mason Klinik/1984) und Bird et al (1979) sind in der folgenden Tabelle gegenübergestellt. (Tabelle 5) Bei den Hunder- und Healey Kriterien müssen alle Punkte für eine sichere Diagnosestellung der PMR erfüllt werden, bei den Bird Kriterien sollten es mindestens 3 sein um die PMR mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 80% zu diagnostizieren. (10)

**Tabelle 5 - Diagnostikkriterien der PMR (10)**

| <b>Hunder Kriterien (1982)</b>  | <b>Healey Kriterien (1984)</b>  | <b>Bird et al Kriterien (1979)</b>           |
|---|---|--|
| Bilaterale Schmerzen und Steifheit über 1 Monat in 2 der folgenden Regionen: Nacken, Torso, Schultern und Hüfte | Mindestens 1 Monat andauernde Schmerzen in 2 der folgenden Regionen: Nacken, Schultern, Hüfte | Bilaterale Schulterschmerzen oder -steifheit |
| Erkrankungsalter $\geq$ 50 Jahre  | Erkrankungsalter $\geq$ 50 Jahre  | Erkrankungsalter $\geq$ 65 Jahre             |
| BSG $\geq$ 40mm/h   | BSG $\geq$ 40mm/h   | BSG $\geq$ 40mm/h                            |
| Ausschluss anderer Diagnosen als RZA  | Ausschluss anderer Erkrankungen, die muskuloskeletale Symptome verursachen                    |  |
|   | Morgensteifheit > 1 Stunde  | Morgensteifheit > 1 Stunde                   |
|   | Schnelles Ansprechen auf Corticoide ( $\leq$ 20mg/d)  |  |
|   |   | Erkrankungsdauer mindestens 2 Wochen         |
|   |   | Depression und/oder Gewichtsverlust          |

### 3.7.2 Laborparameter

Einen spezifischen Labortest gibt es für die RZA nicht, jedoch gibt es eine Reihe von Laborparametern, die für die Diagnosestellung weiterführend sind. (25) Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten Laborparameter beschrieben.

#### 3.7.2.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die BSG ist ein nicht spezifischer Indikator für Entzündungen. Sie ist abhängig von Geschlecht und Alter, ihr Normwert liegt für Männer bei 15 mm/h und bei Frauen bei bis zu 20 mm/h. (14,20) Bei 85% der RZA Patienten beträgt dieser Wert über 50 mm/h und seine Sensitivität wird mit 77-86% angegeben. (20,29) Eine niedrige BSG wiederum schließt aber eine RZA nicht aus. So haben 5-30% der Biopsie positiven Patienten eine normale BSG. (25) Prognostisch ist ein hoher BSG Wert von Vorteil, so haben Leute, bei denen dieser Wert >85 mm/h ist und die eine starke Akut Phase Antwort mit Fieber, Gewichtsverlust und Anämie haben, ein geringeres Risiko von kranialen ischämischen Komplikationen und sie sprechen gut auf Corticoide an. (20) Weitere Erkrankungen bei denen die BSG erhöht sein kann, sind Anämien, Entzündungen, Nierenerkrankungen, Malignome, Infektionen, Trauma und Hypercholesterinämie. Auch bei Schwangeren kommt eine erhöhte BSG vor. (20,25)

#### 3.7.2.2 C-reaktives-Protein (CRP)

Ein weiterer wichtiger Laborwert bei der Diagnostik der RZA ist das CRP. Das CRP ist ein Marker der Akut Phase Antwort und variiert im Gegensatz zur BSG nicht mit Alter, Geschlecht und hämatologischen Faktoren. (20) Die Sensitivität des CRP liegt bei 95-98% und somit deutlich über der der BSG, in Kombination jedoch steigt sie auf über 99% an. Ein weiterer Vorteil des CRP ist die gute Korrelation mit dem Krankheitsverlauf. Es steigt schnell an (6-10 Stunden) und sinkt auch aufgrund der kurzen Halbwertszeit (12-24 Stunden) wieder schnell ab. (29)

### 3.7.2.3 Interleukin 6 (Il-6)

Das Zytokin Il-6 ist mit einer Sensitivität von 92% dem BSG, nicht aber dem CRP überlegen. Es ist ein Stimulator für die systemische entzündliche Antwort und für die Produktion der meisten Akut Phase Proteine und kommt sowohl in der entzündeten Gefäßwand als auch im Blutkreislauf vor. Bedeutung hat es vor allem im Monitoring der RZA, da es schnell auf die Glucocorticoidtherapie reagiert und auch bei einem Relaps sehr sensitiv ist. (20)

### 3.7.2.4 Thrombozytose und Anämie

Bei der Hälfte der an RZA erkrankten Personen kommt es zu einer Erhöhung der Thrombozytenzahl über  $400 \times 10^3 / \mu\text{l}$  und 20-25% der Patienten weisen eine normochrome, normozytäre Anämie mit Hämoglobinwerten unter 12 g/dl auf. Die Anämie wird verursacht durch die herabgesetzte Hämatopoese aufgrund der Akut Phase Antwort. (20,30)

### 3.7.2.5 Weitere Laborparameter

In der Literatur sind noch viele andere Laborparameter zu finden, die bei an RZA erkrankten Personen verändert sein können. So können das Fibrinogen, die Anticardiolipin Antikörper, eine Leukozytose, erhöhte Leberwerte, der von Willebrandfaktor (vWF), das  $\alpha$ 1-Antithrypsin, der TNF- $\alpha$ , die Amyloidapolipoproteine, das Albumin und das  $\gamma$ -Globulin Hinweise für eine RZA geben. (20,29,31)

## 3.7.3 Biopsie der Arteria temporalis

Die Biopsie der A. temporalis ist beim Morbus Horton der Goldstandard in der Diagnostik. Dabei wird unter Lokalanästhesie ein 1-2 cm langes Stück der A. temporalis entnommen und histopathologisch ausgewertet. (20,30,32) Die Biopsie ist bei 39% der A. cranialis Patienten positiv (32) , jedoch ist zu beachten, dass die Länge der entnommenen Probe eine wichtige Rolle bei der Diagnostik spielt. Bei einem 5 mm langen Stück der A. temporalis ist die Biopsie nur in 8% der Fälle positiv, wo hingegen bei einer 2 cm Probe die Erkrankung in 50% nachgewiesen werden kann. (27) Der Grund dafür ist, dass die RZA das Gefäß

nicht kontinuierlich befällt, sondern auch Abschnitte der Arterie frei von entzündlichen Infiltraten sind (skip lesions).

In der Regel wird die Biopsie nur an einer Kopfseite durchgeführt. Sollte diese Probe negativ sein, sollte nur unter dem starken Verdacht auf eine Arteriitis temporalis auch die andere Seite biopsiert werden, da bei dieser Biopsie in nur 1-15% der Patienten ein positives Ergebnis zu erwarten ist. (20,25,30–32) Auch sollte beachtet werden, dass eine negative Biopsie eine RZA nicht ausschließt. (32)

Eine Therapie mit Corticoiden sollte bei dringendem Verdacht auf einen Morbus Horton auch ohne Biopsie begonnen werden, da diese auch noch nach 2-4 Wochen Behandlung positiv sein kann. Um die Aussagekraft nicht negativ zu beeinflussen ist jedoch eine Probenentnahme spätestens 1-2 Wochen nach dem Therapiebeginn anzustreben. (32)

Komplikationen treten bei 0,5% der Patienten auf und können Schädigungen des Nervus facialis, Hautnekrosen und Infektionen sein. (33) Es sollte auch im Vorfeld sonographisch abgeklärt werden, ob die A. carotis interna verschlossen und die A. temporalis einen retrograden Fluss aufweist, um einen Insult vorzubeugen. (25) Trotz diesen Komplikationen ist die Biopsie der A. temporalis sehr wichtig, da ein positives Ergebnis eine Langzeittherapie mit Glucocorticoiden rechtfertigt. (20)

Bei einer isoliert auftretenden PMR findet man bei 5-15% der Erkrankten ein positives Biopsie-Ergebnis, jedoch wird bei diesen Patienten keine Biopsie empfohlen. (27,34)

### **3.7.4 Bildgebung**

#### **3.7.4.1 Sonographie**

Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine RZA besteht, sollte als erstes bildgebendes Verfahren eine Sonographie gemacht werden. Dabei werden von der A. temporalis der Ramus frontalis und der Ramus parietalis, sowie die A. occipitalis auf einen echoarmen Randsaum, dem sogenannten „Halo“-Zeichen untersucht. (35) Dieser Randsaum stellt sich als dunkler Ring um die betroffene Arterie dar und ist das sonomorphologische Korrelat des durch die Entzündung hervorgerufenen Gefäßwandödems. (32) Abzugrenzen sind dabei

arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand, die das Gefäß im Gegensatz zur RZA exzentrisch befallen und ein inhomogenes Bild mit Verkalkungen darstellen. (35) Findet man das Halo-Zeichen einseitig, so weist die Sonographie eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 82% gegenüber den ACR Kriterien auf, bei einem Nachweis an beiden Seiten steigt sie Spezifität auf 100% an. (36) Ein beidseits negativer Befund schließt bei den typischen Symptomen und Beschwerden die RZA aber nicht aus. (31) Die Untersuchung sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen, da nach durchschnittlich 16 Tagen Therapie mit Corticosteroiden das Halo-Zeichen verschwindet. (32)

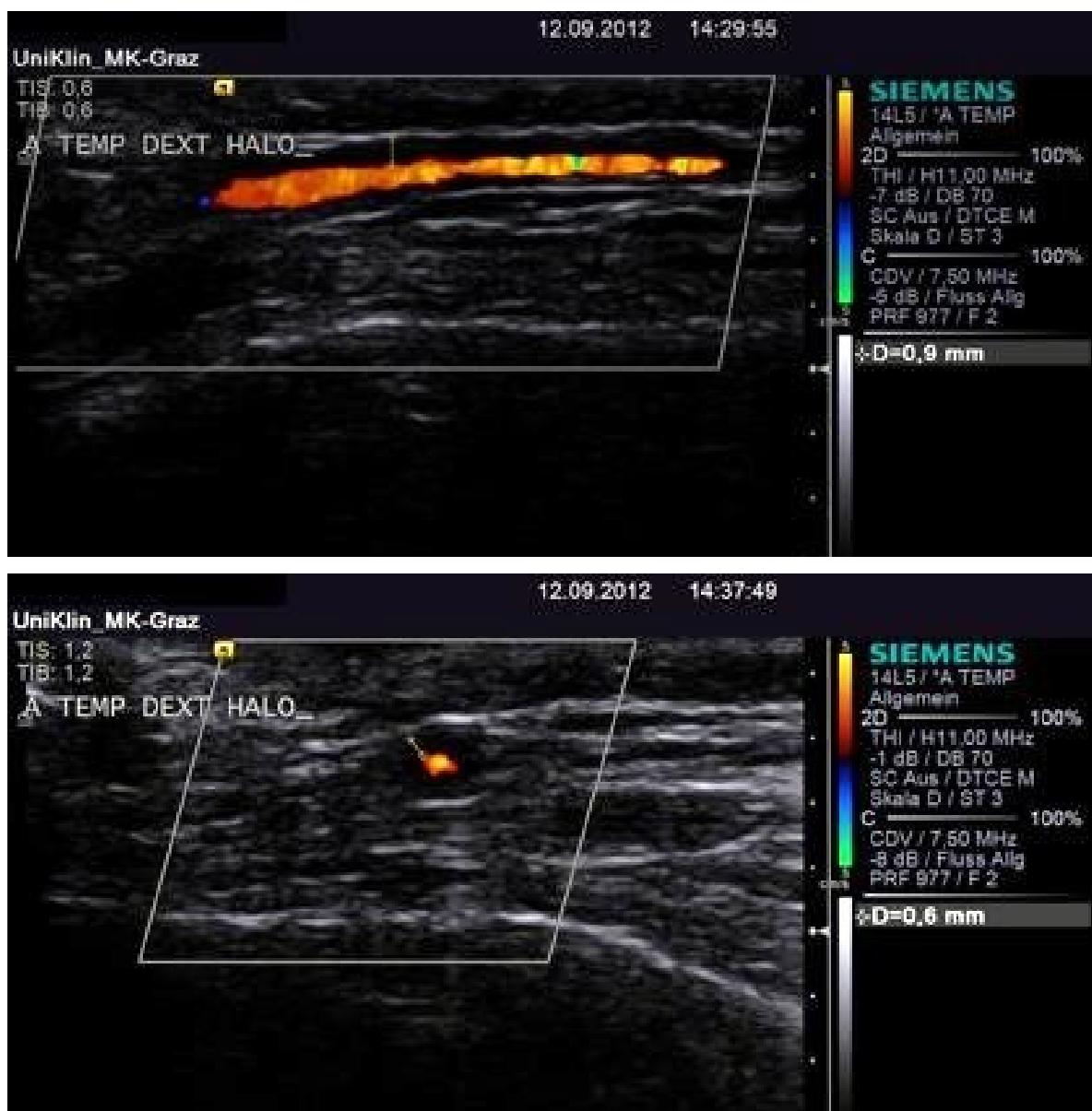


Abbildung 4 - Sonographische Bilder der A. temporalis mit typischen Halo-Zeichen

Mithilfe der Farbkodierten Dopplersonographie können Stenosen und Okklusionen der Arterien, die im Rahmen einer RZA auftreten können, dargestellt und objektiviert werden, auch lassen sich mithilfe der Sonographie die bei 30% der Patienten betroffenen proximalen Arterien (A. subclavia, A. axillaris, und A. brachialis) auf Veränderungen in der Gefäßwand untersuchen. (32)

Die Halsschlagader (A. carotis communis) kann ebenfalls mittels der Sonographie untersucht werden. Dabei macht man sich zu Nutze, dass nicht nur atherosklerotische Veränderungen zu einer Verbreiterung im Bereich der Intima und Media der Gefäßwand führen (Intima Media Dicke, Intima Media Thickness, IMT), sondern auch entzündliche Infiltrate für eine Zunahme dieser Messgröße verantwortlich sein können. Die Anwendbarkeit dieser Methode in Bezug auf die Riesenzellarteriitis ist beim derzeitigen Stand des Wissens jedoch noch umstritten, da vereinzelte Studien zu verschiedenen Ergebnissen führten. (37,38)

Einschränkungen bei der Sonographie können sich aus der körperlichen Konstitution der Patienten und bei tiefer gelegenen Arterien, wie der Aorta thoracalis und abdominalis, ergeben. Auch sei zu erwähnen, dass diese Bildgebung stark untersucherabhängig ist. (20)

Eine weitere sinnvolle Anwendung der Sonographie ist die Einschätzung, ob eine Biopsie bei gewissen Patienten sinnvoll ist. Ist eine RZA aufgrund der Symptomatik bereits unwahrscheinlich und der Ultraschall zeigt keine Auffälligkeiten, so kann von der Biopsie Abstand genommen werden. Sollte eine Biopsie aber nötig sein, so kann die Sonographie dazu genutzt werden, einen betroffenen Teil der A. temporalis aufzusuchen. (32)

Auch in der Diagnostik der PMR hat die Sonographie ihren Stellenwert. So kann mithilfe dieser Methode die bei 93% der Patienten auftretenden bilateralen Entzündungen der Bursa subdeltoidea und subacromiale, sowie die bei 80% der Patienten auftretende Synovitis der Schultergelenke dargestellt werden. (32)

#### 3.7.4.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit der MRT und der MR-Angiographie (MRA) können im Zuge der Diagnostik einer RZA sowohl die großen Gefäße, wie die Aorta und der Aortenbogen, die oberflächlichen kranialen Gefäße, wie A. temporalis und A. occipitalis, als auch die intrakraniellen Gefäße beurteilt werden. (39) Neben Stenosen und Verschlüssen,

kann man im MRT Bild auch entzündliche Gewebsveränderungen, wie eine erhöhte Wanddicke, Ödeme und eine erhöhte murale Kontrastmittel Aufnahme erkennen. (32) Damit die Auflösung des Bildes hoch genug ist werden die Bilder mit einem MRT Gerät mit 1,5 oder 3 Tesla aufgenommen, als Kontrastmittel wird ein gadoliniumhaltiges Präparat verwendet. (40) Gegenüber den ACR Kriterien weist diese Untersuchung eine Sensitivität von 80,6% und eine Spezifität von 97% auf. (20)

Wie bei der Sonographie lassen sich bei PMR Patienten die Bursitiden der Schultergelenke nachweisen. Dazu kann man in der MRT auch noch die Beteiligung der Halswirbelsäule im Sinne einer intraspinösen Bursitis in Höhe C5-C7 nachweisen. (26)

#### 3.7.4.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET ist eine funktionelle Bildgebung, die mithilfe von radioaktiv markierten Tracern, den bei einer Entzündung erhöhten Glukoseumsatz darstellen kann. Da dieses diagnostische Verfahren in der Diplomarbeit eine besondere Bedeutung hat, ist der PET ein eigenes Kapitel gewidmet. (-> Kapitel 4)

#### 3.7.4.4 Sonstige bildgebende Verfahren

Die Computertomographie (CT) und die CT- Angiographie (CT-A) sind in der Diagnostik der RZA in erster Linie bei Komplikationen und Notfällen von Bedeutung. So dient diese Untersuchung dazu, Aortendissektionen und – aneurysmen, sowie zerebrale ischämische Komplikationen zu diagnostizieren. Natürlich können mit diesen Schnittbildverfahren auch Stenosen und Obstruktionen von Gefäßen dargestellt werden. (35,40)

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt eine invasive Methode der Gefäßdarstellung dar. Auch mit ihr können Verschlüsse, Stenosen, Dissektionen und Aneurysmen diagnostiziert und gleich behandelt werden. Eine morphologische Darstellung der Gefäßwand ist aber nicht möglich, aus welchem Grund sie keine Bedeutung in der Diagnostik der RZA hat. (36,39)

## 3.8 Behandlung

Die Behandlung der RZA zielt darauf ab, das Risiko der Erblindung, des Infults und weiteren ischämischen Geschehnissen zu senken. Als Medikamente kommen in erster Linie Glucocorticoide zum Einsatz. Da diese ab einer gewissen Dosis häufig Nebenwirkungen haben, versucht man, mithilfe von anderen Präparaten, Steroide einzusparen. Darauf und auf die noch angewandte zusätzliche Therapie der RZA wird in diesem Kapitel näher eingegangen.

### 3.8.1 Glucocorticoide

Trotz der geringen Evidenz über den Einsatz der Glucocorticoide, sind sie das Standbein in der Therapie der RZA (32). Der Beginn der Steroidgabe sollte bereits erfolgen, wenn man eine RZA vermutet, denn die Symptome können damit schnell unter Kontrolle gebracht und weitere ischämische Komplikationen durch die Unterdrückung der Entzündungsreaktion verhindert werden. (27,41)

Bei oraler Gabe sollte mit einer Dosis von 40-60 mg/Tag oder täglich 1 mg/kg Körpergewicht (KG) begonnen werden und diese Menge sollte solange aufrechterhalten werden, bis die RZA unter Kontrolle ist, sprich die Symptome verschwunden, der Visus stabil und die Entzündungswerte BSG und CRP wieder im Normbereich sind. (41) Dieser Prozess dauert in der Regel 5-10 Tage, eine Besserung der Symptome tritt aber meist schon in den ersten 24-72 Stunden auf. (27,42) Ist die RZA zum Stillstand gekommen, so sollte die Dosis der Glucocorticoide wieder gesenkt werden und zwar um maximal 10% alle 1-2 Wochen. (42) Eine Reduktion sollte aber immer unter genauer Kontrolle der klinischen Zeichen und Laborwerte durchgeführt werden. Sollten wieder Symptome auftreten oder BSG und CRP erhöht sein, so ist die Dosis wieder auf die vorherige Höhe anzuheben. Die Erhöhung eines Entzündungswertes allein stellt aber keine Indikation zur Anhebung der Glucocorticoiddosis dar. Die Therapiedauer kann je nach Verlauf der Erkrankung für jeden Patienten unterschiedlich sein, jedoch müssen die Steroide meist 1-2 Jahre eingenommen werden. (32,41)

Wie so ein Therapieschema einer RZA aussehen kann, zeigt Tabelle 6.

**Tabelle 6 - orales Therapieschema mit Glucocorticoiden (20)**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Initialdosis 40-60 mg/d       | Bis zum Stillstand der RZA, ca. 5-10 Tage |
| Reduktion um 5-10 mg / Monat  | Bis zu einer Dosis von 20- 30 mg/d        |
| Reduktion um 2,5-5 mg / Monat | Bis zu einer Dosis von 10-15 mg/d         |
| Reduktion um 1 mg / Monat     | Bis zum Ende der Therapie                 |

Aggressiver gestaltet sich die Therapie bei Patienten, bei denen Komplikationen (Visusverlust oder zentrale Symptome) aufgetreten sind oder die Biopsie der A. temporalis positiv war. Bei diesen Personen sollten die Glucocorticoide in einer Dosierung von 500-1000 mg oder 15 mg/kg KG täglich intervenös (i.v.) über 3 Tage verabreicht und die Dosis danach rasch gesenkt werden. Es folgt eine Umstellung auf ein orales Präparat und die weitere Senkung nach dem oben beschriebenen Schema. Die initiale i.v. Therapie spart aber über die gesamte Dauer der Behandlung Glucocorticoide ein. (25,27,41)

Eine Verbesserung der Sehkraft wird nur selten erreicht, lediglich bei 3-34% tritt eine milde Zunahme des Visus ein, meist bleiben aber persistierende Gesichtsfeldausfälle bestehen, wobei die i.v. Therapie gegenüber der oralen Medikation das bessere Outcome hat. (20,41) Auch der rasche Beginn der Therapie hat eine große Bedeutung für die Patienten. So tritt bei 58% der Patienten, die eine Therapie in den ersten 24 Stunden erhalten, eine Verbesserung der Sehkraft auf, während bei Erkrankten, die ihre Therapie erst später erhalten haben, nur 6% mit einer Steigerung des Visus rechnen können. (41)

Sollten bei der RZA nur Beschwerden im Sinne einer PMR auftreten und keine Beteiligung des Kopfes vorhanden sein, so kann die Glucocorticoidtherapie mit niedrigeren Dosen durchgeführt werden. Initial sollten 10-20 mg (8) oder 0,2 mg/kg KG (26) täglich verabreicht und diese Dosierung bis zum kompletten Verschwinden der muskuloskeletalen Beschwerden aufrechterhalten werden. (8) Nach ca. 2-3 Wochen können die Steroide um 2,5-5 mg/Monat reduziert werden und nach dem Erreichen der Dosis von 10 mg/d erfolgt eine weitere Senkung der Dosis um 1-2,5 mg/Monat bis zum Ende der Therapie (11). Auch hier sollte die Reduktion mithilfe von Symptomen und den Entzündungsparametern BSG und CRP überwacht werden und die Therapie 1-2 Jahre betragen.

Die Glucocorticoide haben ein weites Spektrum an Nebenwirkungen und bei 65-86% der RZA Patienten tritt zumindest eine dieser unerwünschten Effekte auf. (8,26) Hohes Alter, weibliches Geschlecht und die Gesamtmenge an Steroiden (>2 g) sind Risikofaktoren für das Auftreten von Osteoporose und Frakturen, Infektionen, Diabetes mellitus, Gastrointestinale Blutungen, arterieller Hypertonus, Cushing Syndrom, plötzlicher Tod (selten), Muskelschwund, Hüftkopfnekrose, psychische Störungen, Hypercholesterinämie, Glaukom und Katarakt. (21,25,43)

### **3.8.2 Einsparung von Glucocorticoiden**

Aufgrund der zahlreichen und zum Teil auch schweren Nebenwirkungen der Glucocorticoide wird versucht mit anderen Medikamenten die Gesamtdosis der Steroide zu senken.

Drei Studien beschäftigen sich dabei mit dem Zytostatikum Methotrexat, jedoch waren die Ergebnisse dieser Arbeiten widersprüchlich. Spiera et al. (44) und Hoffman et al. (45) konnten keine signifikante Einsparung von Glucocorticoiden und keine Senkung der Relapsrate feststellen. Jover et al. (46) fand in seiner Studie heraus, dass 10 mg Methotrexat pro Woche sowohl Steroide einspart, als auch die Häufigkeit eines Rückfalls minimiert. Die durchgeführte Metaanalyse bestätigte die positive Wirkung des Methotrexat, jedoch tritt der Benefit erst nach 48 Wochen Behandlung auf. (41) Die Relapsrate kann mit dem Präparat um 35% beim 1. Relaps und 51% beim 2. Rückfall gesenkt werden. (8) Eine Reduzierung der Nebenwirkungen der Glucocorticoide wurde aber nicht erreicht. (41)

Ein weitere Möglichkeit die Steroiddosis zu senken sind Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper. Verwendete Präparate sind Infliximab, Etanercept und Adalimumab. Es konnte nachgewiesen werden, dass Infliximab in Kombination mit Glucocorticoiden keinen positiven Effekt auf die Therapie der RZA hatte. (31) Etanercept (31) und Adalimumab (41) wurden bisweilen nur in Fallserien untersucht und die behandelten Patienten profitierten von der zusätzlichen Gabe dieser Medikamente.

Ein weiterer Antikörper für die Behandlung der RZA ist der Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab. Fallstudien zeigten, dass dieses Präparat sowohl als Zusatzmedikation, als auch als Monotherapie den Verlauf der RZA positiv beeinflussen konnte. (18)

In Fallbeschreibungen und kleinen Fallserien wurde noch die Verwendung von Rituximab, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Hydrochloraquin und Dapsone mit unterschiedlichen Ergebnissen beschrieben. (41,42)

### **3.8.3 Zusätzlich angewandte Therapie**

Zusätzlich zu den Glucocorticoiden und den „Glucocorticoid-Sparern“ wird die Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen. 75-150 mg (47) täglich senkte die Rate an Visusminderungen und zerebrovaskulären Ereignissen signifikant (32), jedoch sollte vor der Einleitung der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern vorher mit dem Gefäßchirurgen Rücksprache gehalten werden, ob die Biopsie unter der Medikation durchführbar ist. (41) Zusätzlich zur Therapie mit ASS sollte auch ein Protonenpumpenhemmer (PPI) verabreicht werden. Dieser schützt die Magenschleimhaut nicht nur vor der ASS, sondern auch vor den Nebenwirkungen der Glucocorticoide. (8) Die Gabe von Statinen bringt keinen Vorteil bei ischiämischen Komplikationen und dem Relaps. (31)

Die Nebenwirkungen der Glucocorticoiden sollten ebenfalls behandelt werden. So wird zur Osteoporoseprophylaxe die Gabe von 1000-1500 mg Kalzium und 800 IU Vitamin D am Tag empfohlen, auch Bisphosphonate sollten bei Bedarf verabreicht werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Knochendichte mittels Osteodensitometrie sollte durchgeführt werden. Ein neu aufgetretener oder sich ein schlechter gewordener arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus sollte ausreichend mediziert sein. (41)

## **3.9 Prognose und Relaps**

### **3.9.1 Prognose**

In Anbetracht des Alters der Patienten, ihrer zusätzlichen Erkrankungen und der Langzeit-Glucocorticoidtherapie ist die Prognose der RZA gut (12) So konnte keine erhöhte Mortalität und kein Unterschied in der Lebenserwartung der Patienten festgestellt werden. (25,29) Sehr wohl besteht aber ein erhöhtes Risiko

der Morbidität. Der Verlust der Sehkraft ist meist permanent und eine Besserung ist selbst unter einer gut durchgeführten Therapie nur selten zu erwarten. Unbehandelt greift die Erkrankung in 20-62% der Fälle binnen 1-10 Tage auf das andere Auge über und schränkt die Sehkraft zusätzlich ein, auch mit der Gabe von Glucocorticoiden wird das zweite Auge bei 9-17% der Patienten mitbetroffen. (25) Der Insult, der bei 3-4% der Erkrankten auftritt (12), ist eine weitere Erkrankung, die, je nach Ausprägung, die Lebensqualität stark einschränken kann. Er tritt meist in den ersten 4 Wochen der RZA auf. (9)

Eine Senkung der Überlebensrate verursachen Aortenaneurysmen und -dissektionen. Diese Komplikation tritt meist erst Jahre nach der Erstdiagnose der RZA auf und im Falle einer Ruptur der Aorta endet dies zu 80% der Fälle fatal. (12)

### **3.9.2 Relaps**

Eine häufige Komplikation bei der RZA sind die Rückfälle und das Wiederauftreten der Erkrankung. Von einem Rückfall oder Relaps spricht man, wenn die Gefäßentzündung noch während, oder ein Monat nach Beendigung der Glucocorticoidtherapie auftritt, als ein Wiederauftreten oder Rezidiv wird ein erneuter Ausbruch der RZA nach dieser Zeit bezeichnet. (48) Ein Relaps tritt durchschnittlich nach 16 Monaten bei einer Glucocorticoiddosis von 5 mg/d und ein Rezidiv nach durchschnittlich 23 Monaten auf. (48) 48% der Patienten erleiden ein solches Ereignis (49) und man erkennt es an Symptomen wie Kopfschmerz, BSG >40mm/h, kraniale Manifestationen, PMR, Fieber, Müdigkeit und Erschöpfung. Ein Verlust der Sehkraft tritt aber bei einem Rückfall oder einem Rezidiv nur äußerst selten auf. Das Alter, das Geschlecht, der Zeitraum bis zur Diagnosestellung, die Klinik bei Diagnosestellung, die Höhe der BSG und die Gabe von ASS hatten keinen Einfluss auf das erneute Aufflammen der Gefäßentzündung. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass Patienten mit einem Relaps oder einem Rezidiv der Grunderkrankung länger Glucocorticoide eingenommen haben ( $44,1 \pm 30,5$  Monate gegenüber  $28,1 \pm 20,6$  Monate) und die Gesamtdosis der Steroide höher war, als bei Patienten ohne ein solches Ereignis. Gehäuft bei Patienten mit Rückfällen und Wiederauftreten der RZA traten

eine Anämie bei Diagnosestellung und ein Vorkommen von Nebenwirkungen von Glucocorticoiden auf, jedoch wies keines dieser Kriterien Signifikanz auf. (48)

## 4 Positronen Emissions Tomographie

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, das funktionelle Prozesse des menschlichen Körpers darstellen kann. Es findet häufig Verwendung in der Onkologie, der Kardiologie und der Neuropsychiatrie. (15) Wie diese Art der Bildgebung funktioniert, welche speziellen Substanzen für die Untersuchung verwendet werden und auf was bei Patienten, bei denen diese Technik angewandt wird, zu achten ist, soll in diesem Kapitel beschrieben werden. Abschließend wird die Rolle der PET in der Diagnostik der RZA beleuchtet.

### 4.1 Grundlagen der Positronen Emissions Tomographie

#### 4.1.1 Prinzipien der PET

Bei der PET wird dem Patienten ein Radiopharmakon, bestehend aus einem radioaktiven Element und einem pharmakologisch wirksamen Stoff, intravenös verabreicht. Das radioaktive Element hat mehr Protonen als Neutronen im Kern und ist deshalb instabil. Um einen stabileren Zustand zu erreichen, wandelt sich im Atomkern ein Proton in ein Neutron, ein Positron und ein Elektron-Neutrino um. Die Massenzahl des Elements bleibt somit gleich, jedoch verringert sich die Kernladungszahl um eins. Diesen Vorgang nennt man  $\beta^+$ -Zerfall und das radioaktive Element wird aufgrund der Tatsache, dass es ein Positron ausschickt, als Positronen Emitter bezeichnet. (50)

Das ausgesandte Positron ist vereinfacht ausgedrückt ein positiv geladenes Elektron und legt im Gewebe eine nur kurze Strecke von maximal 1-2 mm zurück, ehe es auf sein Antiteilchen, ein Elektron, trifft. Bei diesem Zusammentreffen werden beide Teilchen vernichtet und es entstehen zwei  $\gamma$ -Strahlen, die in einem Winkel von  $180^\circ$  zueinander ausgesandt werden. Beide Strahlen besitzen eine Energie von zirka 511 keV und werden mittels eines um den Patienten liegenden Detektoren-Rings erfasst. Gemessen werden dabei sogenannte Koinzidenzen, das heißt, es wird erkannt, wenn zwei  $\gamma$ -Strahlen zur fast gleichen Zeit auf zwei gegenüberliegenden Detektoren-Elementen eintreffen. Eine Software errechnet

aus diesen gewonnenen Daten den Ort und die Zeit der Interaktionen und stellt so die räumliche Verteilung des verabreichten Radiopharmakons im menschlichen Körper, mit einer maximalen Auflösung von 5 mm, dar. Der Detektoren-Ring muss dabei nicht um den Patienten rotieren und die einzelnen Detektoren-Elemente bestehen je nach Hersteller aus Bismutgermanat (BGO), Lutetiumoxyorthosilicat (LSO) oder Gadolinumoxyorthosilicat (GSO). (15,51)

Die  $\gamma$ -Strahlen der PET Untersuchung werden im Gewebe durch Absorption und Streuung abgeschwächt. Bei der Absorption wird der gesamte Strahl vom Gewebe aufgenommen und bei der Streuung ändert der Strahl die Richtung. Beide Phänomene sind direkt proportional zur Dicke und Dichte des Gewebes, das die zwei  $\gamma$ -Strahlen passieren und beeinträchtigen die Bildqualität der PET Untersuchung. Um diesen Qualitätsverlust möglichst gering zu halten, stellt man ein sogenanntes Transmissionsbild des Patienten her. Dieses Bild zeigt das individuelle Muster der Absorption und Streuung der untersuchten Person und kann entweder mit einer Germanium-68 Quelle oder mit einer CT hergestellt werden. Neben der kürzeren Untersuchungsdauer bietet die CT den großen Vorteil, dass man ein genaues anatomisches Bild des Patienten bekommt und somit Mehrspeicherungen im Emissionsbild der PET Untersuchung genauer lokalisieren kann. (51)

#### **4.1.2 Radionuklide**

Als radioaktive Elemente werden bei der PET Kohlenstoff ( $^{11}\text{C}$ ), Stickstoff ( $^{13}\text{N}$ ), Sauerstoff ( $^{15}\text{O}$ ) und Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) verwendet. Hergestellt werden diese Radionuklide mit einem Teilchenbeschleuniger, dem sogenannten Zyklotron. Da die Halbwertszeiten der erzeugten radioaktiven Elemente sehr kurz sind (Tabelle 7), muss das Zyklotron in der Nähe des PET Gerätes stationiert sein. Lediglich die Halbwertszeit von Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) ist lange genug, dass ein Transport über kurze Strecken möglich ist. Aus diesem Grund wird dieses Radionuklid bei der PET am häufigsten verwendet. (51)

**Tabelle 7 - Halbwertszeiten von Radionukliden (51)**

| <b>Radioaktives Element</b> | <b>Halbwertszeit (in Minuten)</b> |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Sauerstoff (15O)            | 2                                 |
| Stickstoff (13N)            | 10                                |
| Kohlenstoff (11C)           | 20                                |
| Fluor (18F)                 | 110                               |

Für den Transport und die Verteilung im menschlichen Körper werden die Radionuklide an biochemische Verbindungen und Liganden gekoppelt, so wird das radioaktive Fluor mit einem Zucker verbunden und es entsteht das Radiopharmakon 18F-Fluorodeoxyglucose (F18-FDG). Diese Substanz ähnelt in Struktur und Verhalten der Glucose und reichert sich dementsprechend in metabolisch aktiven Geweben, wie dem Gehirn, dem Myokard, in malignen Prozessen und Entzündungen, an. Die 18F-FDG wird von den Zellen aufgenommen und durch die Hexokinase phosphoryliert. Das dabei entstandene 18F-FDG-6-Phosphat kann in der Zelle nicht weiter verarbeitet werden und bleibt somit dort liegen. Diesen Unterschied zur Glucose macht man sich bei der Bildgebung zu Nutze, da sich die Radionuklide so noch stärker in den metabolisch aktiven Körperregionen anreichern. (15,51)

Die Ausscheidung des Radiopharmakons erfolgt über den Harntrakt, weshalb in den PET Bildern meist ein erhöhter Uptake in Nieren und Blase zu finden ist.(15)

#### **4.1.3 Patientenvorbereitung, Untersuchung und Strahlenbelastung**

Für die PET ist die Aufnahme des radioaktiv markierten Zuckers in die Zelle besonders wichtig. Deshalb sollten die Patienten für die Untersuchung nüchtern sein und ihr Glucosespiegel im Serum sollte optimal bei 70-110 mg/dl liegen. Bei Glucosespiegeln über 200 mg/dl ist die PET Untersuchung nicht mehr möglich, da die 18F-FDG nicht mehr aufgenommen werden kann. Diabetiker sollten 4 Stunden vor der Untersuchung auch kein Insulin genommen haben, um die 18F-FDG Verteilung und Aufnahme nicht zu beeinflussen. (51)

60 Minuten vor der Untersuchung wird dem Patienten die 18F-FDG intravenös verabreicht. Dabei werden Dosen von 200-700 MBq (35) verwendet oder eine gewichtsangepasste Dosierung entweder nach der Formel

Dosis [MBq] = Gewicht [kg] x 4 + 20 (52) oder 6,5 MBq/kg KG (53) gegeben. Während sich das Radiopharmakon im Körper des Patienten anreichert, sollte sich dieser möglichst wenig bewegen und auch das Sprechen auf ein Minimum reduzieren, dass die 18F-FDG nicht vermehrt in die Skelettmuskulatur aufgenommen wird. Als zusätzliche Maßnahme können auch Muskelrelaxantien und Anxiolytika verabreicht werden. Eine vorherige Darmentleerung ist bei Untersuchungen im Bereich des Abdomens zu empfehlen, da dadurch die Motilität des Darmes reduziert wird und es zu keiner vermehrten Aufnahme von 18F-FDG kommt. Wird mit der PET der Harn- und Genitaltrakt untersucht, sind die Verabreichung von Diuretika und die Katheterisierung des Patienten in Erwägung zu ziehen, um etwaige Überlagerungen durch die Ausscheidung des Radiopharmakons vorzubeugen. (51)

Allergische Reaktionen auf die 18F-FDG sind nicht bekannt und die Untersuchung kann bei fast allen Patienten durchgeführt werden. Die einzige wirkliche Kontraindikation der PET ist eine Schwangerschaft. (51) Bei jedem Patienten sollte jedoch an die Strahlenbelastung durch die Untersuchung gedacht werden. Diese fällt durch die geringe physikalisch und biologische Halbwertszeit und die schnelle Ausscheidung über die Niere zwar gering aus, doch beträgt sie bei Verabreichung von 200 MBq durchschnittlich 5 mSv. Im Vergleich dazu hat ein Thorax-CT eine Dosis von zirka 8 mSv und die Strahlenexposition durch natürliche Quellen beträgt 2,4 mSv/Jahr. (15,51,54) Wird eine PET/CT durchgeführt, müssen natürlich beide Strahlenquellen in die Kalkulation des Risikos miteinbezogen werden. Da das Ergebnis der Untersuchung aber Einfluss auf die Behandlung des Patienten hat, ist das Risiko der Strahlenbelastung in den meisten Fällen gerechtfertigt.

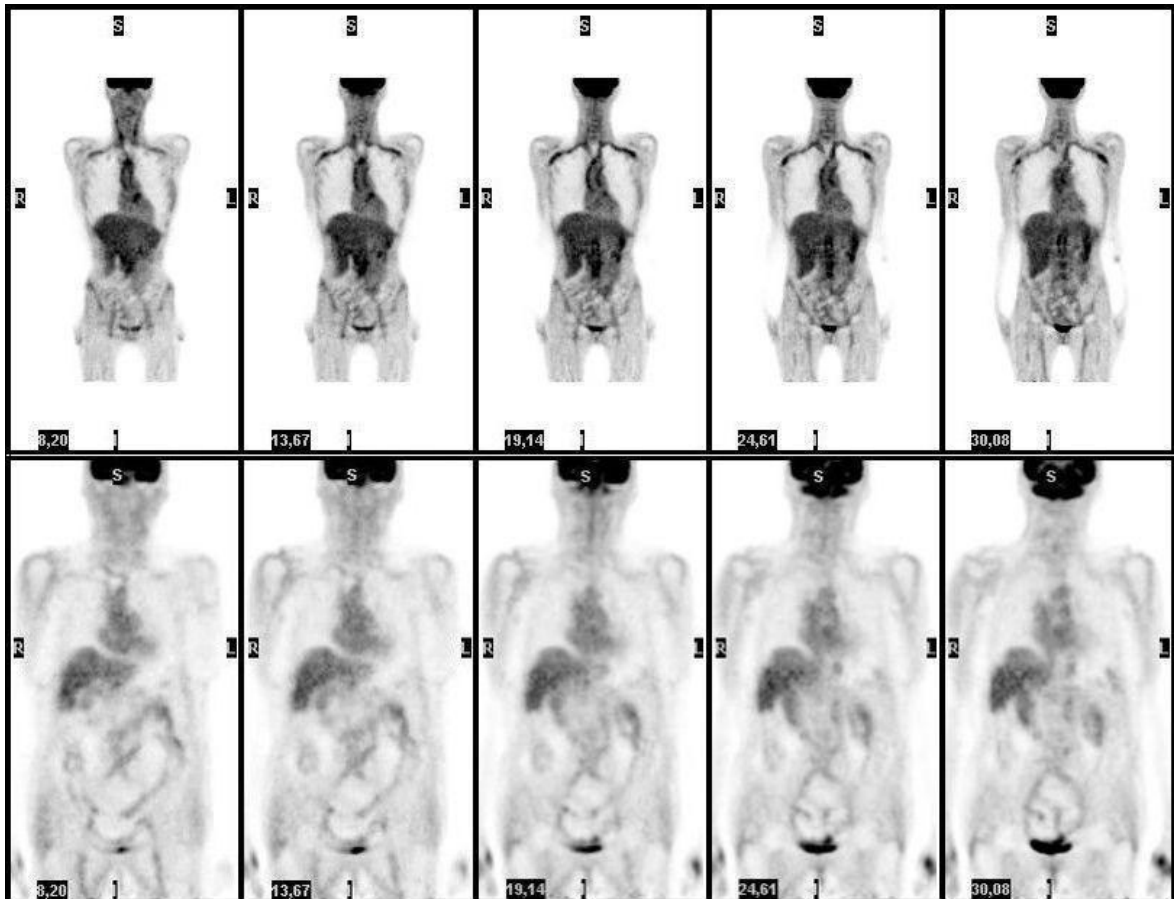
## **4.2 Positronen Emissions Tomographie bei Vaskulitiden**

Die Entdeckung, dass die 18F-FDG PET Untersuchung hilfreich bei der Diagnose der RZA sein kann, wurde zufällig 1996 durch Blockmans et al. gemacht. In seiner Studie untersuchte er Patienten mit Fieber unklaren Ursprungs (Fever of Unknown Origin / FUO) mit der 18F-FDG PET und verglich deren Wertigkeit mit der

Gallium-67 Szintigraphie. Dabei zeigten ein paar Patienten in der PET Untersuchung eine vaskuläre Mehrspeicherung in den großen thorakalen Gefäßen und in der Aufarbeitung dieser Personen konnte mit Hilfe der Biopsie der A. temporalis eine RZA nachgewiesen werden. Seither fand die 18F-FDG PET in der Diagnostik der RZA ihre Anwendung und war Grundlage für weitere medizinische Forschungen. (55,56)

#### **4.2.1 Allgemeines zur PET bei Riesenzellarteriitis**

Der große Vorteil der 18F-FDG PET gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren ist, dass der Nachweis der RZA bereits vor dem Auftreten von strukturellen Veränderungen der Gefäßwand gelingt und somit schon in einer frühen Phase der Erkrankung mit der Therapie begonnen werden kann. (36) Besonders hilfreich ist die PET bei Patienten mit unspezifischen, systemischen Symptomen wie Fieber, Gewichtsverlust und starkem Krankheitsgefühl, da hier die auffällige Klinik fehlt und die RZA nicht sonographisch dargestellt werden kann, jedoch findet sich auch bei einem klassischen Erscheinungsbild der Erkrankung eine Mehrspeicherung der 18F-FDG in Gefäßregionen mit einer hohen Anzahl an aktivierten Entzündungszellen. (55,57–60) So fanden Blockmans et al. in einer Studie einen vermehrten Uptake des Radiopharmakons bei 83% der Patienten, 74% wiesen die Anreicherung in der A. subclavia auf, >50% zeigten eine erhöhte Aufnahme in der Aorta, bei 40% konnte eine Entzündung in der A. axillaris und der A. carotis nachgewiesen werden und bei 37% der Untersuchten wurden die A. iliaca und die A. femoralis in der PET dargestellt. (52) Auch in der Beurteilung der A. vertebralis kann die PET hilfreich sein, so konnten Pfadenhauer et al. in ihrer Studie eine Mehrspeicherung in dieser Arterie bei 33% der Patienten nachweisen. (61) Bei der isolierten PMR ist die Anreicherung der 18F-FDG in den großen Gefäßen milder und tritt nur bei 31% der Patient auf. Häufiger lassen sich die von der Entzündung betroffenen Gelenke wie das Schultergelenk (bei 94% der Patienten) und das Hüftgelenk (bei 89% der Patienten) mit der PET darstellen. Außerdem kann man eine vermehrte Radionuklidaufnahme über den Processi spinosi der cervikalen und lumbalen Wirbelsäule (bei 51% der Patienten) und den großen Schleimbeuteln finden. (62,63)



**Abbildung 5 - Oben: Typischer 18F-FDG PET Befund bei Riesenzellarteriitis mit vaskulärer Mehrspeicherung in Aorta, A. subclavia und A. axillaris; Unten: Unauffälliger 18F-FDG PET Befund (mit freundlicher Genehmigung von OA Dr. Christian Gstettner, Abteilung für Nuklearmedizin)**

Die Sensitivität der 18F-FDG PET liegt je nach Studie zwischen 56-96%, die Spezifität zwischen 77-100%. (36,55,57,60,64–68) In der von Besson et al. (68) durchgeführten Metaanalyse von 6 Studien wurde für die Sensitivität ein Wert von 80% und für die Spezifität ein Wert von 89% errechnet. Der positive Vorhersagewert, der die korrekt positiven Ergebnisse in allen positiven Ergebnissen angibt, wurde in dieser Studie mit 85% und der negative Vorhersagewert, der die korrekten negativen Ergebnisse in allen negativen Ergebnissen angibt, mit 88% beziffert. Die Genauigkeit der 18F-FDG PET betrug 84%. (68)

Weitere Einsatzgebiete der PET sind die Verlaufskontrolle und die Evaluierung des Therapieerfolges der RZA. So findet man nach 3 monatiger Therapie mit Glucocorticoiden einen signifikanten Rückgang des 18F-FDG Uptakes in den

großen Gefäßen, allerdings lässt sich keine weitere Verminderung der Radionuklidaufnahme nach 6 Monaten nachweisen, selbst Jahre nach einer erfolgreichen Behandlung lassen sich die betroffenen Arterien mit der PET noch immer darstellen. (52,57) Als Ursache für die persistierende Mehrspeicherung werden vaskuläre Umbauvorgänge, Fibrose, Reparaturmechanismen und eine unvollständige Unterdrückung der Entzündung durch die Glucocorticoide vermutet. (52,57) Ob die oft auch für die Verlaufskontrolle und die Objektivierung des Therapieerfolgs verwendeten Entzündungsmarker BSG und CRP mit der Anreicherung der 18F-FDG in den Gefäßen korreliert ist nach wie vor nicht klar nachgewiesen. So konnten Blockmans et al. (52,60), Both et al. (69) und Henes et al. (70) keine Beziehung nachweisen, während die Korrelation bei Walter et al. (66) und Moosing et al. (71) signifikant war.

Prognostisch hat die 18F-FDG PET eine Bedeutung in der Risikoabschätzung von den Spätkomplikationen Aortenaneurysma und Aortendissektion. Patienten, die bei Diagnosestellung der RZA eine erhöhte Mehrspeicherung in der PET aufwiesen, hatten bei Kontrolluntersuchungen mittels CT einen signifikant erhöhten Durchmesser der Aorta ascendens und descendens. (55) Dabei korrelierte der Gefäßdurchmesser der Aorta mit der Anzahl der seit der Diagnosestellung vergangenen Monate. (59)

#### **4.2.2 Einschränkungen**

Wie auch jedes andere bildgebende Verfahren, hat auch die 18F-FDG PET bei der Diagnostik der RZA ihre Schwächen. So kann mithilfe dieser Methode die Entzündung der häufig betroffenen A. temporalis derzeit noch nicht nachgewiesen werden. Ein Grund dafür ist die geringe Größe der A. temporalis, die beim Gesunden einen Durchmesser von 1 mm aufweist und im Zuge der entzündlichen Veränderung auf 2-3 mm verdickt sein kann. Da die PET Untersuchung eine maximale Auflösung von 4 mm hat, kommt die A. temporalis nicht zur Darstellung. (53) Weiter Ursachen, warum die PET nicht für die Untersuchung der A. temporalis geeignet ist, sind falsch positive Signale aufgrund der oberflächlichen Lage des Gefäßes und die Überlagerung der Arterie durch die physiologisch starke Aktivität des Gehirns. (35,55)

Ein weiteres Problem wird durch die Methode der funktionellen Bildgebung verursacht. So reichert sich die <sup>18</sup>F-FDG nicht nur in den Arealen an, in der die RZA aktiv ist, sondern auch in Bezirken mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine klaren Kriterien um die Vaskulitis von der Atherosklerose im PET zu unterscheiden, allerdings gibt es ein paar Merkmale, die bei der Differenzierung zwischen den beiden Erkrankungen helfen können. So muss bei jedem Patienten eine genaue quantitative und qualitative Beurteilung des vaskulären <sup>18</sup>F-FDG Uptakes erfolgen. Während eine geringe oder moderate Aufnahme des Radionuklides in den unteren und oberen Extremitäten eher für eine atherosklerotische Gefäßveränderung spricht, so steckt hinter einer starken Mehrspeicherung des Radiopharmakons in den thorakalen und cervikalen Gefäßen meist ein entzündliches Geschehen. Ein weiteres Hilfsmittel zur Unterscheidung dieser Krankheiten ist das Ansprechen auf die Therapie mit Glucocorticoiden. Zeigt die PET in einer Folgeuntersuchung keine verminderte Aufnahme unter Steroidbehandlung, ist eher an eine Atherosklerose zu denken. (57,58)

Außerdem sollte bei einer <sup>18</sup>F-FDG PET Aufnahme immer daran gedacht werden, dass weder Stenosen noch Aneurysmen diagnostiziert werden können. Ein weiteres bildgebendes Verfahren wie eine MR-A oder CT-A ist somit bei einem Verdacht auf eine solche Komplikation angebracht. (35)

#### **4.2.3 Bewertungsmethoden der PET**

Ein großes Problem, das beim Vergleich verschiedener Studien auftritt, ergibt sich aus der Tatsache, dass es keine standardisierten Kriterien der <sup>18</sup>F-FDG PET zur Diagnosestellung der RZA gibt. Aus diesem Grund existieren viele verschiedene Bewertungsmethoden, die in diesem Kapitel vorgestellt werden.

Die wohl am einfachsten gehaltene Beurteilung der PET Aufnahme ist die Unterscheidung zwischen normalen und abnormalen Radionuklid Uptake in den Gefäßen, das in der Studie von Bleeker-Rovers et al. (72) verwendet wurde. Blockmans et al. (60,73) verwendete zur Beurteilung der <sup>18</sup>F-FDG Anreicherung in 2 Studien einen rein visuellen Score mit der Einteilung 0 für keine Anreicherung, 1 für minimale Anreicherung, 2 für klare Anreicherung und 3 für hohe Anreicherung. Grad 2 und 3 galten bei dieser Bewertungsmethode als positive Kriterien für eine Vaskulitis. Etwas abgeändert wurde dieser Score in Studien von

Walter et al. (66), Meller et al. (74) und Scheel et al. (75) verwendet. Diese Autoren verglichen die Aufnahme von 18F-FDG der Gefäße mit der Aufnahme des Radiopharmakons in der Leber. Dabei wurde der Wert 0 für keine Aufnahme in den Gefäßen, 1 für weniger Aufnahme als in der Leber, 2 als gleich viel Aufnahme wie in der Leber und 3 für eine höhere Aufnahme als in der Leber definiert. Als positives Kriterium für eine Vaskulitis galt dabei ein Wert von 2-3 in der Aorta und ein Wert von >1 in anderen Gefäßen.

Eine weitere Möglichkeit die 18F-FDG Aufnahme in den Arterien genauer zu erfassen besteht darin, zusammengesetzte Scores zu verwenden. Blockmans et al. (52,62) definierten aus diesem Grund 7 Regionen (Aorta thoracalis, Aorta abdominalis, A. subclavia, A. axillaris, A. carotis, A. iliaca und A. femoralis) und wandten die 4 teilige, visuelle Bewertung auf jede dieser Gefäßbezirke an. Daraus ergab sich ein Total Vascular Score (TSV), bei dem man 0-21 Punkte erreichen konnte. In seiner Studie mit 35 RZA Patienten wurde ein durchschnittlicher TVS von  $6,0 \pm 6,2$  (52) und bei seiner Studie mit 35 isolierten PMR Patienten ein TVS von  $1,7 \pm 0,6$  (62) erreicht. Eine etwas verkleinerte zusammengesetzte Bewertungsmethode findet sich in einer Studie von Both et al. (69) Er wandte den 4-gradigen visuellen Score auf lediglich 4 Gefäßareale (Aorta ascendens, Aortenbogen, Aorta descendens und supraaortale Gefäße) an. Seine Gesamtbewertung, für die keine Schwelle für eine Vaskulitis definiert wurde, kann somit einen Wert vom 0 bis 12 haben.

Im Bestreben einen untersucher- und erfahrungsunabhängigen Standard zur Beurteilung der 18F-FDG PET in der Diagnostik von RZA zu entwickeln, verwendeten ein paar Autoren eine semiquantitative PET Analyse. Dabei werden sogenannte standardisierte Uptake Werte (Standardized Uptake Value/ SUV) verwendet. Diese SUVs berechnen sich entweder aus der 18F-FDG Konzentration in dem Entzündungsareal dividiert durch die Konzentration der verabreichten Radionuklide, die sich im Körper verteilt haben oder es wird die Konzentration der 18F-FDG in den Gefäßen durch die Konzentration einer Hintergrundaufnahme (Leber oder Lunge) dividiert. (51,65,71) Als Messpunkt wird die maximale 18F-FDG Aufnahme in einer Läsion verwendet und der errechnete Wert wird um das zu verdeutlichen  $SUV_{max}$  genannt. Das Ziel dieser Studien war die Bestimmung des  $SUV_{max}$  Wertes mit der höchsten Spezifität und Sensitivität. Moosing et al. (71) setzte die Mehrspeicherung im Gefäß der Anreicherung des

Radiopharmakons in der Lunge gegenüber und errechnete einen  $SUV_{max}$  von  $1,58 \pm 0,37$ . In der Studie von Henes et al. (70) betrug der  $SUV_{max}$  3,4 und Lehmann et al. (67) konnte die höchste Sensitivität und Spezifität bei einem Wert von 1,78 bestimmen. Hautzel et al. (65) verwendeten für die Berechnung die Hintergrundaufnahme der Leber, da sich diese homogener als die Lunge darstellt. Der Schwellenwert in dieser Studie betrug 1.0.

#### **4.2.4 18F-FDG PET und Relaps**

Bereits Blockmans et al beschäftigte sich mit der Hypothese, dass Patienten mit einer signifikanten Abnahme des vaskulären 18F-FDG Uptakes nach 3 bzw. 6 Monaten Glucocorticoidtherapie ein geringeres Risiko für einen Relaps haben. (52) Er konnte jedoch weder bei Patienten mit RZA, noch bei Patienten mit isolierter PMR einen signifikanten Unterschied zwischen den Erkrankten die einen Relaps erlitten und denen die in Remission blieben, finden. (52,62) Da seine Patientenzahl mit 35 Personen in beiden Studien recht klein war, soll in dieser Diplomarbeit untersucht werden, ob in einem größeren Kollektiv nicht doch ein gewisser prädikativer Wert der 18F-FDG PET zur Risikoabschätzung eines Relaps bei RZA gegeben ist.

## 5 Methoden

### 5.1 Patienten

In dieser Arbeit wurden die Patienten (Frauen und Männer), die in den Jahren 2004-2009 aufgrund einer diagnostizierten RZA an der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz betreut worden sind, untersucht. Als RZA galten dabei sowohl die Arteriitis cranialis, als auch eine isolierte PMR. Als diagnostische Kriterien für die RZA wurden die von Chatelain et al. (76) vorgeschlagenen Kriterien verwendet, die in Tabelle 8 aufgelistet sind.

**Tabelle 8 - Diagnostische Kriterien der Riesenzellarteriitis nach Chatelain et al. (76)**

| <b>Kriterium</b> | <b>Beschreibung</b>   |
|------------------|---|
| Kriterium 1      | Alter über 50 Jahre   |
| Kriterium 2      | BSG über 40 mm/h (nach Westergren)  |
| Kriterium 3      | Klinische Besserung nach 72h Glucocorticoidtherapie   |
| Kriterium 4      | Positive Biopsie der A. temporalis  |
| Kriterium 5      | Klinisch abnorme A. temporalis (druckschmerzhaftes Verhärtung, Rötung, Verdickung)                                  |
| Kriterium 6      | Sehstörungen (Erblindung, Diplopie, verschwommenes Sehen)   |
| Kriterium 7      | Kieferclaudicatio   |
| Kriterium 8      | Kopfschmerzen, temporale Schmerzen, Gesichtsschmerzen   |
| Kriterium 9      | Systemische Symptome (Fieber, Gewichtsverlust von 10% innerhalb von 3 Monaten oder Krankheitsgefühl)                |
| Kriterium 10     | PMR Symptome (proximaler Muskelschmerz, morgendliche Steifheit des Nackens und des Schulter- und Beckengürtels >1h) |

Alle Patienten mussten dabei Kriterium 1,2 und 3 erfüllen. Die Diagnose RZA war erfüllt, wenn zusätzlich das Kriterium 4 oder zumindest 2 der Kriterien 5-9 positiv waren. Das 10. Kriterium konnte, musste aber nicht vorhanden sein. (76)

Nicht in die Analyse aufgenommen wurden Patienten mit einer bekannten malignen Grunderkrankung, mit anderen rheumatischen Erkrankungen und Personen die im ersten Jahr nach Diagnosestellung der RZA verstorben sind.

Anhand von regelmäßig stattgefundenen Ambulanzbesuchen und den hierbei durchgeführten ausführlichen Befunden wurde das Auftreten eines Relaps innerhalb des Beobachtungszeitraums erfasst. Als Relaps galt dabei ein Wiederauftreten der typischen Symptome der RZA und ein Anstieg der BSG  $>40$  mm/h.

Da die Daten dieser Arbeit retrospektiv erhoben wurden, mussten keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt werden und die Erhebung der Daten hatte keinen Einfluss auf Patienten, die noch in regelmäßiger Betreuung der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie stehen.

## **5.2 18F-FDG PET**

Zusätzlich zu den oben genannten diagnostischen Kriterien der RZA musste an den Patienten eine Baseline 18F-FDG PET Untersuchung innerhalb der ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung und mindestens eine repetitive Untersuchung mit dieser Methode 3 bis 6 Monate danach durchgeführt worden sein. Die PET wurden nach einem bereits bestehenden Standardprotokoll der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik für Radiologie durchgeführt und bezüglich eines 18F-FDG Uptakes in der Aorta und ihrem Abgängen beurteilt. Als positives Kriterium wurde das Vorhandensein einer Mehrspeicherung gewertet, eine fehlende Anreicherung der Radionuklide galt als negativer Befund.

## **5.3. Datenerhebung**

Die für die Arbeit benötigten medizinischen Daten wurden aus den Krankenakten der Patienten auf der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie gewonnen und mit dem Computersystem „Medocs“ ergänzt. Dabei wurden

folgende Parameter erfasst und in eine Excel Tabelle (Microsoft Office 2011 for Mac) eingetragen:

- Patientendaten (Geschlecht [männlich/weiblich], Alter [in Jahren], Diagnosedatum)
- Riesenzellarteriitis Subtyp ([Mb. Horton, PMR])
- Halo Zeichen (A. temporalis sin. et dext., [0 = kein Halo Zeichen, 1 = Halo Zeichen, nd = nicht durchgeführt])
- Biopsie (A. temporalis, [0 = negativ, 1 = positiv, nd = nicht durchgeführt])
- Intima Media Dicke (IMT [mm], A. carotis communis sin. (ACCS) et dext. (ACCD), Zeitpunkte: Baseline, Monat 6, Monat 12, Monat 24)
- Entzündungsmarker (BSG [mm/h] und CRP [mg/l], Zeitpunkte: Baseline, Tag 7, Monat 1, Monat 6, Monat 12, Monat 24)
- Glucocorticoiddosis ([mg], Zeitpunkte: Baseline, Tag 7, Monat 1, Monat 6, Monat 12, Monat 24)
- Augenbefunde (Augenbeteiligung [0 = negativ, 1 = positiv],, Ischämische Optikusneuropathie [0 = negativ, 1 = positiv],)
- Kardiovaskuläres Risikoprofil (Body Mass Index [BMI], Nikotinabusus [Raucher, ehemaliger Raucher], Arterieller Hypertonus [0 = negativ, 1 = positiv], Diabetes mellitus [0 = negativ, 1 = positiv], Hyperlipidämie [0 = negativ, 1 = positiv],)
- Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (Koronare Herzkrankheit [0 = negativ, 1 = positiv], Insult [0 = negativ, 1 = positiv], pAVK [0 = negativ, 1 = positiv], thrombotisches Geschehen [0 = negativ, 1 = positiv, Monate seit RZA Diagnose])
- Zusätzliche Erkrankungen (Neoplasien [0=negativ, 1= positiv, Monate seit RZA Diagnose], andere Entzündungen)
- Medikation (Immunsuppressiva [0 = negativ, 1 = positiv], Betablocker [0 = negativ, 1 = positiv], ACE-Hemmer [0 = negativ, 1 = positiv], Ca- Antagonisten [0 = negativ, 1 = positiv], Statine [0 = negativ, 1 = positiv], Acetylsalicylsäure [0 = negativ, 1 = positiv], orale Antikoagulation [0 = negativ, 1 = positiv])

- PET Untersuchungen ([0 = negativ, 1 = positiv], Zeitpunkte: Baseline, Monat 3, Monat 6, Monat 12, Monat 24, zusätzliche PET Untersuchungen)
- Relaps ([0 = kein Relaps, 1 = Relaps, Monate bis zum Relaps, Glucocorticoiddosis beim Relaps])
- Tod ([0 = nicht verstorben, 1 = verstorben, Monate bis Tod])
- Bemerkungen

## **5.4 Statistik**

Die erstellte Excel Tabelle wurde in PASW-Statistics Version 18 (Lizenz Medizinische Universität Graz) importiert und damit statistisch ausgewertet. Die Häufigkeitsunterschiede der einzelnen Daten wurde mittels Chi Quadrat Test ermittelt, wobei eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert von  $<0,05$  angenommen wurde. Die Normalverteilung einzelner Parameter wurde mittels Kolmogorow-Smirnov-Test überprüft. Um Mittelwerte von Parametern zu vergleichen, wurde bei gegebener Normalverteilung der Student's-t-Test angewandt.

## **5.5 Ethikvotum**

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz zur Beurteilung vorgelegt. Diese hatte keinen Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

## 6 Ergebnisse

In den Jahren 2004-2009 wurden 152 Patienten mit der Diagnose RZA auf der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie betreut und in dieser Arbeit retrospektiv untersucht. Aus diesem Patientenkollektiv mussten im Laufe der Datenerhebung 112 Erkrankte aus folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen werden (Tabelle 10):

**Tabelle 9 - Gründe für einen Studienausschluss und Anzahl der Patienten**

| <b>Grund für Ausschluss</b>  | <b>Patientenanzahl</b> |
|--|------------------------|
| Einmaliger Besuch in der Vaskulitisambulanz, keine repetitiven Untersuchungen              | 40 Patienten           |
| Schlechte Datenlage  |                        |
| Behandlung in einem anderen Krankenhaus  | 9 Patienten            |
| Aufgrund früher Erstdiagnose (vor 1998)  | 8 Patienten            |
| Werte erst Monate nach Erstdiagnose  | 4 Patienten            |
| Keine Krankenakte vorhanden  | 3 Patienten            |
| Einschlusskriterium PET Untersuchung nicht erfüllt   |                        |
| Nur eine PET Untersuchung durchgeführt   | 19 Patienten           |
| Keine Baseline PET Untersuchung durchgeführt   | 10 Patienten           |
| Keine PET Untersuchung durchgeführt  | 5 Patienten            |
| Keine PET Untersuchungen in den Monaten 3-6  | 2 Patienten            |
| Einschlusskriterium Laborwerte (BSG) nicht erfüllt   | 7 Patienten            |
| innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose der Riesenzellarteriitis verstorben (5-11 Monate) | 5 Patienten            |
| <b>Gesamt</b>  | <b>112 Patienten</b>   |

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

39 Patienten mit diagnostizierter RZA erfüllten schließlich alle Ein- und Ausschlusskriterien zum Einschluss in diese Analyse. Ein weiterer Patient wurde trotz niedrigem Baseline-BSG (21 mm/h) in die Studie aufgenommen, da sich nach genauer Durchsicht der Krankengeschichte die Diagnose RZA bei diesem

Patienten unabhängig von der Ausgangs-BSG zweifelsfrei bestätigte. Somit wurden insgesamt 40 Patienten zur statistischen Auswertung herangezogen.

## 6.1 Beschreibung der Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 31 Frauen (77,5%) und 9 Männern (22,5%) und hatte ein durchschnittliches Alter von  $79,84 \pm 8,86$  Jahren (60,85 - 93,41 Jahre). Bei 28 Patienten (70%) wurde ein Morbus Horton, bei 12 Patienten (30%) eine PMR diagnostiziert, wobei bei 21 Fällen (52,5%) mit Morbus Horton und bei 7 Fällen (17,5%) mit PMR sonographisch ein Halo Zeichen der A. temporalis links, rechts oder beidseits nachgewiesen werden konnte. Der diagnostische Goldstandard der RZA, die Biopsie der A. temporalis wurde bei 28 Personen (70%) durchgeführt und zeigte bei 16 Erkrankten (40%) die typischen histologischen Veränderungen. Die IMT der A. carotis communis wurde beidseits über den Verlauf von 24 Monaten untersucht. So zeigte sie bei der Diagnosestellung der RZA einen erhöhten Durchschnittswert (ACCS  $1,61 \pm 1,96$  mm, ACCD  $1,57 \pm 2,02$  mm), dieser nahm jedoch bis zu Monat 12 stetig ab (ACCS  $0,92 \pm 0,27$  mm, ACCD  $0,89 \pm 0,40$  mm) und stieg im späteren Verlauf der Erkrankung wieder ein wenig an. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Morbus Horton und PMR Patienten.

Laborchemisch wurden in dieser Studie sowohl die BSG, als auch das CRP untersucht. Der durchschnittliche Baseline-Wert der BSG betrug  $85,54 \pm 23,47$  mm/h, der des CRPs  $69,97 \pm 58,87$  mg/l. Beide Werte fielen nach dem Beginn der Glucocorticoidtherapie deutlich ab und erreichten nach dem ersten Monat Werte von  $18,54 \pm 16,12$  mm/h (BSG) und  $9,45 \pm 16,11$  mg/l (CRP). Im weiteren Follow-up (Monat 6, 12 und 24) schwankten die Durchschnittswerte der BSG in einem Bereich von 20,80 bis 25,28 mm/h und die des CRPs in einem Bereich von 8,05 bis 16,09 mg/l. Auffallend war ein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entzündungsparameter nach einem Monat Behandlung. So wiesen Patienten mit einem Morbus Horton zu diesem Zeitpunkt eine deutlich höhere BSG und ein deutlich höheres CRP als Patienten mit einer PMR auf.

**Tabelle 10 - Deskriptive Statistik der gesamten Studienpopulation**

|                | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> | <b>Mean</b> | <b>Std. Deviation</b> |
|----------------|----------------|----------------|-------------|-----------------------|
| Alter Jahre    | 60.85          | 93.41          | 79.84       | 8.86                  |
| BMI            | 17             | 37             | 24.88       | 3.94                  |
| BSG Baseline   | 21             | 132            | 85.54       | 23.47                 |
| BSG Tag 7      | 2              | 89             | 33.68       | 24.86                 |
| BSG Monat 1    | 3              | 61             | 18.54       | 16.12                 |
| BSG Monat 6    | 2              | 88             | 24.78       | 19.80                 |
| BSG Monat 12   | 3              | 89             | 20.80       | 20.41                 |
| BSG Monat 24   | 2              | 76             | 25.28       | 20.65                 |
| CRP Baseline   | 3              | 250            | 69.97       | 58.87                 |
| CRP Tag 7      | 0              | 143            | 13.42       | 26.28                 |
| CRP Monat 1    | 0              | 88             | 9.45        | 16.11                 |
| CRP Monat 6    | 1              | 148            | 16.09       | 24.65                 |
| CRP Monat 12   | 0              | 50.7           | 8.05        | 9.29                  |
| CRP Monat 24   | 0              | 232.6          | 15.95       | 41.60                 |
| IMT ACCS BL    | 0.51           | 0.9            | 1.61        | 1.96                  |
| IMT ACCD BL    | 0.14           | 0.9            | 1.57        | 2.02                  |
| IMT ACCS Mo6   | 0.54           | 0.8            | 1.11        | 1.19                  |
| IMT ACCD Mo6   | 0.59           | 0.86           | 1.16        | 1.27                  |
| IMT ACCS Mo12  | 0.59           | 1.89           | 0.92        | 0.27                  |
| IMT ACCD Mo12  | 0.45           | 2.28           | 0.89        | 0.40                  |
| IMT ACCS Mo 24 | 0.51           | 0.95           | 1.28        | 1.65                  |
| IMT ACCD Mo 24 | 0.59           | 2.13           | 0.98        | 0.33                  |

BMI: Body Mass Index; BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit [mm/h]; CRP: C-reaktives Protein [mg/l]; IMT: Intima-Media-Thickness (Intima-Media-Dicke) [mm]

Zeitpunkte: BL:Baseline; Mo6 Monat 6; Mo12 Monat 12; Mo24 Monat 24

Die Behandlung der RZA mit Glucocorticoiden startete in der Studienpopulation mit einer durchschnittlichen Höhe von  $293,3 \pm 336,4$  mg (Maximal 1000 mg, Minimal 25 mg) und war zu Beginn der Therapie bei den Patienten mit Arteriitis cranialis signifikant höher als bei Patienten, die an einer PMR erkrankt waren. Im weiteren Verlauf glichen sich die Dosierungen in beiden Gruppen wieder an und

nach 24 Monaten wurden im Durchschnitt nur noch  $4,6 \pm 4,7$  mg Cortison verabreicht, wobei 6 Patienten gar keine Glucocorticoide einnehmen mussten und bei 8 Patienten die Dosierung nicht mehr erhebbar war.

**Tabelle 11 - Vergleich Entzündungsparameter und verabreichte Cortisondosis zwischen der Subgruppe Mb. Horton und PMR zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline, Tag 7, Monat 1, Monat 6, Monat 12 und Monat 24**

|                        | <b>PMR<br/>(N=12)*</b> | <b>Horton<br/>(N=28)*</b> | <b>Gesamt*<br/>(N=40)</b> | <b>Signifi-<br/>kanz**</b> |
|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| BSG Baseline (mm/h)    | 90.36±27.64            | 83.64±21.97               | 85.54±23.47               | 0.428                      |
| BSG Tag 7 (mm/h)       | 32.29±26.53            | 34.14±24.94               | 33.68±24.86               | 0.868                      |
| BSG Monat 1 (mm/h)     | 9.6±21.85              | 21.85±17.17               | 18.54±16.12               | 0.006                      |
| BSG Monat 6 (mm/h)     | 18.55±15.48            | 27.42±21.07               | 24.78±19.80               | 0.217                      |
| BSG Monat 12 (mm/h)    | 17.09±12.93            | 22.50±23.10               | 20.80±20.41               | 0.475                      |
| BSG Monat 24 (mm/h)    | 24.60±17.25            | 25.59±22.41               | 25.28±20.65               | 0.902                      |
| CRP Baseline (mg/l)    | 59.66±43.37            | 74.56±64.80               | 69.97±58.87               | 0.473                      |
| CRP Tag 7 (mg/l)       | 19.26±43.71            | 10.99±14.91               | 13.42±26.28               | 0.412                      |
| CRP Monat 1 (mg/l)     | 2.02±2.30              | 12.47±18.29               | 9.45±16.11                | 0.007                      |
| CRP Monat 6 (mg/l)     | 13.40±14.14            | 17.14±27.88               | 16.09±24.65               | 0.676                      |
| CRP Monat 12 (mg/l)    | 6.80±7.14              | 8.58±10.14                | 8.05±9.29                 | 0.602                      |
| CRP Monat 24 (mg/l)    | 9.24±8.58              | 19.01±49.92               | 15.95±41.60               | 0.547                      |
| Cortison Tag 1 (mg)    | 102.3±62.7             | 368.4±370.3               | 293.3±336.4               | 0.001                      |
| Cortison Tag 7 (mg)    | 84.1±39.2              | 123.2±96.9                | 112.2±86.0                | 0.205                      |
| Cortison Tag 30 (mg)   | 37.8±18.6              | 42.3±21.2                 | 41.0±20.3                 | 0.536                      |
| Cortison Monat 6 (mg)  | 19.8±21.4              | 8.84±4.4                  | 12.1±13.0                 | 0.106                      |
| Cortison Monat 12 (mg) | 8.1±3.8                | 8.1±5.4                   | 8.1±5.3                   | 0.996                      |
| Cortison Monat 24 (mg) | 3.9±3.2                | 5.0±5.4                   | 4.6±4.7                   | 0.510                      |
| IMT ACC sin BL (mm)    | 1.31±0.60              | 1.74±0.23                 | 1.61±1.96                 | 0.530                      |
| IMT ACC dext BL (mm)   | 1.22±0.44              | 1.73±2.40                 | 1.57±2.02                 | 0.288                      |
| IMT ACC sin M6 (mm)    | 1.20±0.49              | 1.08±1.40                 | 1.11±1.19                 | 0.774                      |
| IMT ACC dext M6 (mm)   | 1.15±0.40              | 1.17±1.51                 | 1.16±1.27                 | 0.964                      |

\* Je Mittelwert ± Standardabweichung

\*\* Vergleich der Mittelwerte mittels student's t-test

Eine symptomatische Beteiligung der Augen war bei mehr als der Hälfte (55%) der Patienten zu finden und die Anzahl der an Morbus Horton erkrankten Personen war im Vergleich zu den PMR Patienten bei diesem Symptom signifikant höher. Die gefürchtete ischämische Optikusneuropathie konnte bei 9 Personen (22,5%) aus der Studienpopulation diagnostiziert werden.

Das kardiovaskuläre Risikoprofil in dieser Studie wurde mit den Werten BMI, Rauchverhalten, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie abgeschätzt. So erreichte der BMI einen durchschnittlichen Wert von  $24,88 \pm 3,94$  (Minimalwert 17, Maximalwert 37), 2 Patienten (5%) waren aktive Raucher und 8 Patienten (20%) gaben an, in ihrer Vergangenheit geraucht zu haben. Ein arterieller Hypertonus war bei 31 Personen (77,5%) zu finden, ein Diabetes mellitus bei 5 Patienten (12,5%) und bei 13 an RZA Erkrankten (32,5%) konnte eine Hyperlipidämie festgestellt werden. Neben dem Risikoprofil wurde in dieser Arbeit auch die Anzahl der Patienten erhoben, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis in ihrer Krankengeschichte aufweisen konnten. So hatten bereits 7 Patienten (17,5%) eine koronare Herzerkrankung, 3 Patienten (7,5%) ein zerebrales Geschehen, bei 5 Patienten (12,5%) wurde eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) diagnostiziert und 3 Patienten (7,5%) erlitten in Laufe ihres Lebens eine Pulmonalarterien Embolie (PAE) oder eine tiefe Venenthrombose (TVT). Ein Patient (2,5%) aus dem Studienkollektiv hat bereits eine maligne Grunderkrankung (Nierenkarzinom), diese war aber zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der RZA in Remission.

Aufgrund der Anzahl der an arterieller Hypertonie erkrankter Personen ist es nicht verwunderlich, dass viele Patienten eine hypertensive Therapie erhalten haben. So wurden 9 Personen (22,5%) mit Betablockern, 11 (27,5%) mit ACE-Hemmer und 5 (12,5%) mit Kalziumantagonisten behandelt. Statine fanden sich bei 8 Patienten (20%) auf der Medikamentenliste, 20 Patienten nahmen niedrig dosierte ASS ein und 5 Patienten (12,5%) wurden mit oralen Antikoagulantien (OAK) therapiert.

**Tabelle 12 - Deskriptive Statistik der Studienpopulation**

| <b>Parameter</b>               | <b>Anzahl<br/>(N gesamt = 40)</b> | <b>Häufigkeit im<br/>Kollektiv</b> |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Geschlecht weiblich            | 31                                | 77,5%                              |
| Geschlecht männlich            | 9                                 | 22,5%                              |
| Subtyp Mb. Horton              | 28                                | 70%                                |
| Subtyp PMR                     | 12                                | 30%                                |
| Halo der A. temporalis sin.    | 26                                | 65%                                |
| Halo der A. temporalis dext.   | 26                                | 65%                                |
| Biopsie positiv                | 16                                | 40%                                |
| Raucher aktiv                  | 2                                 | 5%                                 |
| Exraucher                      | 8                                 | 20%                                |
| Arterielle Hypertonie          | 31                                | 77.5%                              |
| Diabetes mellitus              | 5                                 | 12.5%                              |
| Hyperlipidämie                 | 13                                | 32.5%                              |
| KHK                            | 7                                 | 17.5%                              |
| Insult                         | 3                                 | 7.5%                               |
| pAVK symptomatisch             | 5                                 | 12.5%                              |
| Stattgehabte TVT/PAE           | 3                                 | 7.5%                               |
| Ischämische Optikusneuropathie | 9                                 | 22.5%                              |
| Augenbeteiligung               | 22                                | 55%                                |
| Betablocker                    | 9                                 | 22.5%                              |
| ACE-Hemmer                     | 11                                | 27.5%                              |
| Ca-Antagonisten                | 5                                 | 12.5%                              |
| Statine                        | 8                                 | 20%                                |
| ASS (100mg)                    | 20                                | 50%                                |
| OAK                            | 5                                 | 12.5%                              |
| Stattgehabte Tumorerkrankung   | 1                                 | 2.5%                               |

PMR: Polymyalgia rheumatica, KHK: Koronare Herzerkrankung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankung; TVT: Tiefe Venenthrombose; PAE: Pulmonalarterienembolie; ACE-Hemmer: Angiotensinogen Converting-Enzym Hemmer; Ca-Antagonisten: Kalziumantagonisten; ASS: Acetylsalicylsäure; OAK: Orale Antikoagulation (Vitamin-K Antagonisten)

## 6.2 Vergleich der Gruppen „Mit Relaps“ und „Ohne Relaps“

Während des Beobachtungszeitraums der Studie erlitten 12 Patienten (30%) einen Rückfall der RZA. Die durchschnittliche Dauer bis zum Rückfall betrug  $21 \pm 20$  Monate, wobei die kürzeste Zeit 3 Monate und die längste Zeit 62 Monate bis zum Auftreten des Ereignisses betrug. 28 Personen (70%) blieben in Remission.

Das Alter der beiden Gruppen zeigte keinen statistisch auffälligen Unterschied, so war das Durchschnittsalter der Patienten mit einem Relaps  $77,97 \pm 9,50$  Jahre und in der Gruppe, die in Remission blieb,  $80,64 \pm 8,63$  Jahre. Im Vergleich der Entzündungsparameter BSG und CRP konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, jedoch fand sich ein markanter Unterschied in der Glucocorticoidtherapie. Während die Cortison Dosen zu Beginn (Tag 1 und 7) der Behandlung noch ähnlich hoch waren, so bekamen Patienten, die in Remission blieben nach dem erstem Monat eine deutlich höhere Dosierung als die Patienten mit Relaps ( $46,4 \pm 22,1$  mg gegenüber  $28,3 \pm 2,5$  mg). Im weiteren Verlauf der Erkrankung (Monat 6, 12 und 24) war wiederum kein signifikanter Unterschied in der Therapie festzustellen.

**Tabelle 13 - Vergleich Alter, BMI, Entzündungsparameter und verabreichte Cortisondosis zwischen Patienten mit und ohne Relaps zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline, Tag 7, Monat 1, Monat 6, Monat 12 und Monat 24**

|                        | <b>Mit Relaps*</b><br><b>(N=12)</b> | <b>Ohne Relaps*</b><br><b>(N=28)</b> | <b>Gesamt*</b><br><b>(N=40)</b> | <b>Signifi-<br/>kantz**</b> |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Alter (Jahre)          | 77.97±9.50                          | 80.64±8.63                           | 79.84±8.86                      | 0.388                       |
| BMI                    | 24.17±3.54                          | 25.18±4.12                           | 24.88±3.94                      | 0.463                       |
| BSG Baseline (mm/h)    | 85.83±20.37                         | 85.41±25.09                          | 85.54±23.47                     | 0.959                       |
| BSG Tag 7 (mm/h)       | 29.11±25.16                         | 35.84±25.10                          | 33.68±24.86                     | 0.514                       |
| BSG Monat 1 (mm/h)     | 25.45±20.85                         | 15.62±13.04                          | 18.54±16.12                     | 0.170                       |
| BSG Monat 6 (mm/h)     | 25.18±24.24                         | 24.62±18.14                          | 24.78±19.80                     | 0.938                       |
| BSG Monat 12 (mm/h)    | 22.45±24.30                         | 20.04±18.90                          | 20.80±20.41                     | 0.751                       |
| BSG Monat 24 (mm/h)    | 26.25±21.15                         | 24.70±20.89                          | 25.28±20.65                     | 0.841                       |
| CRP Baseline (mg/l)    | 77.37±60.43                         | 67.06±59.11                          | 69.97±58.87                     | 0.629                       |
| CRP Tag 7 (mg/l)       | 12.47±19.64                         | 13.82±29.97                          | 13.42±26.28                     | 0.894                       |
| CRP Monat 1 (mg/l)     | 15.71±24.83                         | 6.56±9.25                            | 9.45±16.11                      | 0.238                       |
| CRP Monat 6 (mg/l)     | 22.38±41.06                         | 13.29±12.18                          | 16.09±24.65                     | 0.467                       |
| CRP Monat 12 (mg/l)    | 10.38±14.01                         | 6.93±5.95                            | 8.05±9.29                       | 0.429                       |
| CRP Monat 24 (mg/l)    | 12.48±19.90                         | 18.04±50.82                          | 15.95±41.60                     | 0.721                       |
| Cortison Tag 1 (mg)    | 287.5±356.2                         | 295.9±334.3                          | 293.3±336.4                     | 0.945                       |
| Cortison Tag 7 (mg)    | 91.7±59.7                           | 121.3±95.0                           | 112.2±86.0                      | 0.327                       |
| Cortison Tag 30 (mg)   | 28.3±2.5                            | 46.4±22.1                            | 41.0±20.3                       | <b>&lt;0.001</b>            |
| Cortison Monat 6 (mg)  | 16.5±19.1                           | 10.3±9.1                             | 12.1±13.0                       | 0.170                       |
| Cortison Monat 12 (mg) | 9.9±7.9                             | 7.2±3.4                              | 8.1±5.3                         | 0.152                       |
| Cortison Monat 24 (mg) | 6.0±6.8                             | 3.8±2.8                              | 4.6±4.7                         | 0.199                       |

\* Je Mittelwert ± Standardabweichung

\*\* Vergleich der Mittelwerte mittels student's t-test

Die Werte der Augenbeteiligung, der ischämischen Optikusneuropathie, des Rauchverhaltens, des kardiovaskulären Risikoprofils, der kardiovaskulären Krankheiten und der Medikation sind in folgender Tabelle dargestellt. (Tabelle 14) Ein signifikanter Unterschied konnte bei diesen Parametern zwischen den Gruppen „mit Relaps“ und „ohne Relaps“ nicht gefunden werden.

**Tabelle 14 - Vaskuläre Risikofaktoren, Augenbeteiligung der Riesenzellerarteriitis und Begleitmedikation innerhalb der Gruppe mit und ohne Relaps**

|                     | <b>Mit Relaps<br/>(n=12)</b> | <b>Ohne Relaps<br/>(n=28)</b> | <b>Gesamt<br/>(n=40)</b> | <b>Signifikanz*</b> |
|---------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Nikotin n (%)       | 2 (16.7)                     | 8 (28.6)                      | 8 (20)                   | 0.355               |
| Hypertonie n (%)    | 8 (66.7)                     | 23 (82.1)                     | 31 (77.5)                | 0.249               |
| Diabetes n (%)      | 0 (0)                        | 5 (17.9)                      | 5 (12.5)                 | 0.149               |
| Hyperlipidämien (%) | 4 (33.3)                     | 9 (32.1)                      | 13 (32.5)                | 0.609               |
| KHK n (%)           | 2 (16.7)                     | 5 (17.9)                      | 7 (17.5)                 | 0.654               |
| Insult n (%)        | 1 (8.3)                      | 2 (7.1)                       | 3 (7.5)                  | 0.668               |
| pAVK n (%)          | 0 (0)                        | 5 (17.9)                      | 5 (12.5)                 | 0.149               |
| VTE n (%)           | 0 (0)                        | 3 (10.1)                      | 3 (7.5)                  | 0.332               |
| AION n (%)          | 2 (16.7)                     | 7 (25)                        | 9 (22.5)                 | 0.447               |
| Augenbet. n (%)     | 5 (41.7)                     | 17 (60.7)                     | 22 (55)                  | 0.223               |
| Betablocker n (%)   | 3 (25)                       | 6 (21.4)                      | 9 (22.5)                 | 0.553               |
| ACE Hemmer          | 4 (33.3)                     | 7 (25)                        | 11 (27.5)                | 0.704               |
| CA-Antagonist n (%) | 2 (16.7)                     | 3 (10.1)                      | 5 (12.5)                 | 0.477               |
| Statine n (%)       | 2 (16.7)                     | 6 (21.4)                      | 8 (20)                   | 0.548               |
| ASS n (%)           | 8 (66.7)                     | 12 (42.9)                     | 20 (50)                  | 0.150               |
| OAK n (%)           | 1 (8.3)                      | 4 (14.3)                      | 5 (12.5)                 | 0.523               |

AION Anteriore ischämische Optikusneuropathie; Augenbet. symptomatische Augenbeteiligung.

\* Chi Square Test

### 6.3 Ergebnisse der PET Untersuchungen

In der Baseline PET Untersuchung zeigten 33 Patienten (82,5%) eine vaskuläre Mehrspeicherung und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die später einen Relaps erlitten (75% positive) und jenen, die in Remission (85,6% positive) blieben.

Bei allen 40 Patienten der Studienpopulation erfolgte eine repetitive PET Untersuchung in den Monaten 3-6 und 31 Patienten (77,5%), 10 mit Relaps (83,3%) und 21 in Remission (75%), zeigten eine vermehrte vaskuläre Anreicherung der 18F-FDG.

Im späteren Follow-up (Monat 12-24) wurde noch bei 26 Patienten (65%) eine PET Untersuchung durchgeführt. Eine vaskuläre Mehrspeicherung wiesen dabei 6 Patienten mit Relaps (60%) und 11 ohne Relaps (68,8%) auf.

Im gesamten Beobachtungszeitraum bestand bezüglich der vaskulären Mehrspeicherung kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem Morbus Horton und jenen, die an einer PMR erkrankt waren.

**Tabelle 15 - Frequenz der vaskulären Mehrspeicherung im Rahmen der 18F-FDG PET Untersuchung innerhalb der Gruppe mit und ohne Relaps**

|                          | Mit Relaps | Ohne Relaps | Gesamt    | Signifikanz* |
|--------------------------|------------|-------------|-----------|--------------|
| PET BL (n=40)            | 9 (75)     | 24 (85.6)   | 33 (82.5) | 0.346        |
| PET Monat 3 (n=24)       | 7 (70)     | 10 (71.4)   | 17 (70.8) | 0.643        |
| PET Monat 6 (n=34)       | 7 (70)     | 19 (79.2)   | 26 (76.5) | 0.435        |
| PET Monat 3-6 (n=40)     | 10 (83.3)  | 21 (75)     | 31 (77.5) | 0.447        |
| PET Monat 12 (n=23)      | 9 (60)     | 5 (62.5)    | 14 (60.8) | 0.529        |
| PET Monat 24 (n=11)      | 3 (75)     | 5 (71.4)    | 8 (72.7)  | 0.721        |
| PET Monat 12-24 (n=26)   | 6 (60)     | 11 (68.8)   | 17 (65.4) | 0.483        |
| PET nach Monat 24 (n=17) | 5 (71.4)   | 8 (80)      | 13 (76.5) | 0.559        |

BL Baseline

\* Chi Square Test

**Tabelle 16 - Frequenz der Augenbeteiligung und vaskuläre Mehrspeicherung im Rahmen der 18F-FDG PET Untersuchung innerhalb der Gruppen Mb. Horton und PMR**

|                          | <b>Horton<br/>(n=28)</b> | <b>PMR (n=12)</b> | <b>Gesamt<br/>(n=40)</b> | <b>Signifi-<br/>kanz*</b> |
|--------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------|
| AION                     | 8 (28.6)                 | 1 (8.3)           | 9 (22.5)                 | 0.162                     |
| Augenbeteiligung         | 20 (71.4)                | 2 (16.7)          | 22 (55)                  | <b>0.002</b>              |
| PET BL (n=40)            | 21 (75)                  | 12 (100)          | 33 (82.5)                | 0.064                     |
| PET Monat 3 (n=24)       | 12 (66.7)                | 5 (83.3)          | 17 (70.8)                | 0.414                     |
| PET Monat 6 (n=34)       | 16 (72.7)                | 10 (83.3)         | 26 (76.5)                | 0.402                     |
| PET Monat 3-6 (n=40)     | 20 (71.4)                | 11 (91.7)         | 31 (77.5)                | 0.162                     |
| PET Monat 12 (n=23)      | 11 (64.7)                | 3 (50)            | 14 (60.9)                | 0.390                     |
| PET Monat 24 (n=11)      | 6 (75)                   | 2 (66.7)          | 8 (72.7)                 | 0.661                     |
| PET Monat 12-24 (n=26)   | 14 (70)                  | 3 (50)            | 17 (65.4)                | 0.332                     |
| PET nach Monat 24 (n=17) | 10 (76.9)                | 3 (75)            | 13 (76.5)                | 0.700                     |

\* Chi Square Test

Beim Vergleich der Baseline PET Untersuchung und den repetitiven PET Aufnahmen nach 3-6 Monaten zeigten 32 Patienten (80%) einen unveränderten 18F-FDG Uptake. Bei einem Patienten (8,3%) war die vaskuläre Mehrspeicherung progredient und dieser Patient erlitt im Verlauf der Erkrankung auch einen Relaps, jedoch konnte auch bei 4 von 7 Patienten (33,3%), bei denen die Aufnahme der Radionuklide abnahm, ein Rückfall festgestellt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Relaps und denen ohne Relaps hinsichtlich einer vaskulären Mehrspeicherung in repetitiven PET Untersuchungen festgestellt werden konnte.

**Tabelle 17 - Änderung der vaskulären Mehrspeicherung im Rahmen der 18F-FDG PET  
Untersuchung zwischen Baseline-PET und Kontrolle Monat 3-6 in Abhängigkeit des  
späteren Auftreten eines Relaps der Riesenzellerarteriitis**

|                             | <b>Mit<br/>Relaps</b> | <b>Ohne<br/>Relaps</b> | <b>Gesamt</b>   | <b>Signifi-<br/>kanz*</b> |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|---------------------------|
| Mehrspeicherung unverändert | 7 (58.3)              | 25 (89.3)              | 32 (80)         |                           |
| Mehrspeicherung progredient | 1 (8.3)               | 0 (0)                  | 1 (2.5)         |                           |
| Mehrspeicherung regredient  | 4 (33.3)              | 3 (10.7)               | 7 (17.5)        |                           |
| <b>Gesamt</b>               | <b>12 (30)</b>        | <b>28 (70)</b>         | <b>40 (100)</b> | <b>0.055</b>              |

\* Pearson Chi-Square Test

## 7 Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit war es, herauszufinden, ob eine repetitive 18F-FDG PET Untersuchung einen gewissen prädikativen Wert zur Risikoabschätzung eines Relaps bei RZA hat. Bereits in kleinen Patientengruppen (35 Patienten) wurde diese Hypothese untersucht, jedoch konnte in diesen Studien (52,62) nicht diejenigen Patienten mittels PET identifiziert werden, die später einen Relaps erlitten. Wir erhofften uns durch das retrospektive Studiendesign unserer Arbeit eine große Anzahl an Patienten in diese Studie aufnehmen zu können und somit einen möglichen prädikativen Wert der repetitiven 18F-FDG PET Untersuchung nachzuweisen.

Im Verlauf der Arbeit ergab sich das Problem, dass zwar 152 Patienten im beobachteten Zeitraum auf der Vaskulitisambulanz der Abteilung für Angiologie aufgrund einer RZA betreut wurden, jedoch erfüllten insgesamt 112 der an RZA erkrankte Personen nicht die Einschlusskriterien oder eine der Ausschlusskriterien. Als Grund für die hohe Ausfallquote kommt das retrospektive Studiendesign in Frage. Dieses wurde aufgrund der niedrigen Inzidenz der RZA gewählt, da ein prospektives Vorgehen viele Jahre in Anspruch nehmen würde, um eine ähnlich hohe Patientenzahl zu erreichen. Da es aber keine einheitlichen Richtlinien bei der Diagnostik und der Behandlung der RZA gibt, wurden die meisten Patienten nicht nach einem standardisiertem Procedere untersucht und behandelt und erfüllten somit nicht die Einschlusskriterien unserer Studie.

Die meisten Patienten konnten nicht in die Arbeit aufgenommen werden, da sie lediglich nur einmal auf der Vaskulitisambulanz der Abteilung für Angiologie behandelt wurden und somit das gesamte Follow-up nicht nachvollziehbar war. Der nächst größere Teil an Patienten konnte nicht in der Studie eingeschlossen werden, da sich die repetitive PET Untersuchung nicht als Standard bei der RZA etabliert hat und somit viele Erkrankte nie oder nur einmal mithilfe dieser Methode untersucht wurden. Aus diesem Grund blieben nach der genauen Datenerhebung lediglich 40 Patienten für die statistische Auswertung über.

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit war in Bezug auf Alter, Geschlechtsverteilung und positives Ergebnis der A. temporalis Biopsie mit anderen Studien (9,32)

vergleichbar. Ein Unterschied konnte jedoch bei der symptomatischen Beteiligung der Augen gefunden werden. So beschrieb Salvarani et al. (21) einen pathologischen Augenbefund bei 20% der Patienten, während im Patientenkollektiv in unserer Studie 55% der an RZA erkrankten Personen über eine Verschlechterung der Sehkraft klagten. Als Ursache dafür vermuteten wir, dass sich die Vaskulitisambulanz der Abteilung für Angiologie in einem medizinischen Zentrum befindet und somit milder verlaufende Fälle der RZA bereits in peripheren Krankenhäusern und Hausärzten behandelt wurden. Zusätzlich ist zu erheben, dass die Abteilung eine enge Kooperation mit der Universitätsklinik für Augenheilkunde pflegt und jeglicher Patient der Augenklinik mit möglicher Arteriitis cranialis der Abteilung für Angiologie zur Fachuntersuchung vorgestellt wird.

Außerdem fand sich bei den 40 in dieser Arbeit untersuchten Patienten eine geringere Rückfallquote (30%) als in vergleichbaren Studien (48%, (49)), die Dauer bis zum Eintreffen eines Relaps allerdings, wies eine ähnlich Anzahl von Monaten ( $21 \pm 20$  Monate gegen 16-23 Monate (48)) auf.

Neben der Häufigkeit und der Dauer bis zum Relaps erhoben wir von den einzelnen Patienten die kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen, da wir mit dieser Untersuchung herausfinden wollten, ob eine bereits bestehende Gefäßveränderung bzw. Gefäßerkrankung Einfluss darauf hat, welche Patienten einen Relaps erleiden und welche in Remission bleiben. Da es sich bei der RZA um ein relativ altes Patientengut handelt, ist die Manifestation der Atherosklerose in einzelnen Gefäßsegmenten dementsprechend hoch und auch eine gewisse Anzahl an kardiovaskulären Events wie die koronare Herzerkrankung (7 Patienten), ein Insult (3 Patienten), eine pAVK (5 Patienten) und ein thrombotisches Geschehen (3 Patienten) ließen sich in dem Studienkollektiv finden. Es konnte jedoch keine Signifikanz im Zusammenhang mit einem Relaps festgestellt werden. Ein weiterer Vorteil der selten in Studien erhobenen Risikofaktoren wie BMI, Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie ist, dass auch abgeschätzt werden kann, inwieweit eine vaskuläre Mehrspeicherung in der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung auch atherosklerotischer Genese sein könnte. Diese Abschätzung wurde in der Studie aber nicht durchgeführt, da nur vaskuläre Radionuklidanreicherungen als positives

Kriterium berücksichtigt wurden, bei denen die Vaskulitis unabhängig von der PET Untersuchung als gesichert galt.

Die <sup>18</sup>F-FDG PET Untersuchungen ist für die Evaluation der RZA als bildgebendes Verfahren bereits zur Routine geworden und besonders hilfreich bei der Diagnose eines frühen Stadium der Erkrankung. 82,5% der untersuchten Patienten zeigten in einem PET, das spätestens 2 Wochen nach der Diagnosestellung einer Arteriitis cranialis oder einer PMR durchgeführt wurde, eine vaskuläre Mehrspeicherung. Dieser Wert deckt sich mit dem von Blockmans et al. herausgefundenen Wert, der in seiner Studie bei 83% der Patienten eine erhöhte Anreicherung der <sup>18</sup>F-FDG feststellen konnte. (52) Im Gegensatz zu ihm konnten wir aber keinen signifikanten Rückgang der vaskulären Mehrspeicherung nach 3-6 Monaten feststellen. Von den 33 Patienten, die in der Baseline PET Untersuchung einen vermehrten vaskulären Uptake zeigten, war dieser in der ersten repetitiven durchgeführten PET noch bei 31 Patienten nachweisbar, obwohl die Patienten eine klinische Verbesserung aufwiesen und die Entzündungsparameter BSG und CRP deutlich von  $85,54 \pm 23,47$  mm/h auf  $24,72 \pm 19,80$  mm/h bzw. von  $69,97 \pm 58,87$  mg/l auf  $16,09 \pm 24,65$  mg/l gesunken waren. Wie bereits weiter oben beschrieben (Kapitel 4.2.1), kommen für den fehlenden Rückgang der <sup>18</sup>F-FDG Anreicherung sowohl die nicht vollständige Unterdrückung der Entzündung durch die Glucocorticoide, als auch eine Mehrspeicherung durch die Reparaturvorgänge in der Gefäßwand in Frage. (52,57)

Die eigentliche Hypothese der Diplomarbeit, dass wiederholte <sup>18</sup>F-FDG PET Untersuchungen diejenigen Patienten herausfiltern können, die später einen Relaps erleiden werden, musste verworfen werden, da es zu keinem Zeitpunkt der Studie einen signifikanten Unterschied in der vaskulären Mehrspeicherung zwischen den Patienten mit einem Rückfall und denjenigen, die in Remission blieben, gefunden werden konnte. So hatten 75 % der Patienten mit Relaps und 85,6 % der Patienten ohne Relaps in der Baseline Untersuchung und 83,3% der Patienten mit Relaps und 75 % der Patienten ohne Relaps in der wiederholten Aufnahme nach 3-6 Monaten einen erhöhten vaskulären Uptake. Auch im späteren Beobachtungszeitraum dieser Studie (12-24 Monate und später) konnte kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Ein prädikativer Wert einer repetitiven PET Untersuchung wäre insofern von Nutzen

gewesen, dass den Patienten mit Risiko für einen Relaps der Grunderkrankung einer intensivierten Therapie dieser zugeführt würden und somit ein Rückfall unter Umständen vermeidbar wäre.

Eine weitere interessante Entdeckung, die im Laufe dieser Arbeit gemacht wurde, bezieht sich auch auf die Therapie-assoziierte mögliche Risikoreduktion eines Relaps der RZA. So bekamen Patienten, die keinen Rückfall hatten, nach einem Monat Therapie eine signifikant höhere Dosis an Glucocorticoiden als Patienten, die später einen Rückfall erlitten. ( $46,4 \pm 22,1$  mg gegen  $28,3 \pm 2,5$  mg) Es bleibt zu untersuchen, ob diese Beobachtung in einer eigens dafür durchgeführten Studie bestätigt werden kann und es somit sinnvoll wäre, Patienten mit einer RZA zumindest in der Initialphase der ersten Monate intensiver zu behandeln.

## **7.1 Fazit**

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung ist eine hilfreiche Methode in der Diagnostik der RZA, vor allem in der Frühphase und bei untypischen Manifestationen der Erkrankung. Eine repetitive Anwendung dieser Methode sollte aber nur bei speziellen Fragestellungen angewandt und nicht als Standarduntersuchung durchgeführt werden, da keine signifikante Änderung des Befundes zu erwarten ist und keine Aussage über einen später auftretenden Relaps der RZA gemacht werden kann.

## Literaturverzeichnis

1. Schiebler, T.H., Junqueira, Luiz Carlos U., Carneiro, José. Histologie. 4. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 1999.
2. Hartmann M., Pabst M.A., Schmied R., Caluba H.-C., Dohr G. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie - Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas; inkl. Übungs-CD. 3., verb. Aufl. Facultas.wuv; 2005.
3. Böcker, Werner, Denk, Helmut, Heitz, Philipp U., Moch, Holger. Pathologie. 4. Aufl. Elsevier GmbH München; 2008.
4. Arasteh, Keikawus, Baenkler, Hanns-Wolf, Bieber, Christiane. Innere Medizin, Duale Reihe. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
5. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from the German vasculitis register. *Arthritis & Rheumatism*. 2005 Feb 15;53(1):93–9.
6. Jennette, Charles J., Falk, Ronald J., Andrassy, Konrad, Bacon, Paul A., Churg Jacob, Gross, Wolfgang L., u. a. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(2):187–92.
7. Jennette JC, Falk RJ. Pathologic Classification of Vasculitis. *Pathology Case Reviews*. 2007 Sep;12(5):179–85.
8. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *The Lancet*. 2008;372(9634):234–45.
9. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloo JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, u. a. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis & Rheumatism*. 2009 Okt 15;61(10):1454–61.

10. Salvarani, Carlo, Macchioni, Pierluigi, Boiardi, Luigi. Polymyalgia rheumatica. *The Lancet*. 1997;350:43–7.
11. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004 Okt;18(5):705–22.
12. Richards BL, March L, Gabriel SE. Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010 Dez;24(6):871–83.
13. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. The Geo-epidemiology of Temporal (Giant Cell) Arteritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2008 Feb 20;35(1-2):88–95.
14. Herold, Gerd, und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2009.
15. Ball, Gene V., Bridges, S. Louis Jr. *Vasculitis*. 2. Aufl. Oxford, New York: Oxford University Press; 2008.
16. Hunder GG. Giant cell arteritis. *Lupus*. 1998 Apr 1;7(4):266–9.
17. Wagner AD. Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis, Arteriitis cranialis). *Der Ophthalmologe*. 2006 Apr;103(4):302–7.
18. Czihal M, Bertsch J, Piller A, Hoffmann U. Neues zu den Großgefäßvaskulitiden. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2012 Jan 25;137(05):166–8.
19. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenese der Vaskulitis mittlerer und großer Gefäße. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009 Feb 19;68(2):100–7.
20. Kawasaki A, Purvin V. Giant cell arteritis: an updated review. *Acta Ophthalmologica*. 2009 Feb;87(1):13–32.
21. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(4):261–71.
22. Lang, Gerhard K., Gareis, Oskar, Lang, Gabriele E., Recker, Doris, Spraul, Christoph W., Wagner, Peter. *Augenheilkunde*. 4. Auflage, überarb. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008.

23. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study. *Annals of internal medicine*. 1995;122(7):502–7.
24. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 Dez 15;55(6):985–9.
25. Rössler T, Tuchen S, Hofmüller W, Wecke T, Vorwerk CK, Mawrin C, u. a. Morbus Horton (Arteriitis temporalis, Riesenzellarteriitis): Klinik, Diagnostik, Histologie, Therapie Giant Cell Arteritis (Temporal Arteritis, Horton's Arteritis): Clinical Characteristics and Management. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2012;229(3):246–54.
26. Duftner C, Dejaco C, Schirmer M. Polymyalgia rheumatica. *Der Internist*. 2008 Dez 21;50(1):51–60.
27. Villa-Forte A. Giant cell arteritis: Suspect it, treat it promptly. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011 Apr 1;78(4):265–70.
28. Hunder, Gene G., Bloch, Daniel A., Michel, Beat A., Stevens, Mary Betty, Arend, William P., Calabrese, Leonard H., u. a. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Giant Cell Arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1122–8.
29. Vaith P, Warnatz K. Internistische und serologische Befunde der Riesenzellarteriitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009 Jan 23;68(2):124–31.
30. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2010 Nov;21(6):417–22.
31. Hall JK. Giant-cell arteritis. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2008 Nov;19(6):454–60.
32. Borg FA, Dasgupta B. Treatment and outcomes of large vessel arteritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009 Juni;23(3):325–37.
33. Manjuka R, David TA H. Temporal artery biopsies: a fresh perspective. *ANZ Journal of Surgery*. 2010 Juli;80(7-8):479–80.

34. Märker-Hermann E, Schmidt W. Polymyalgia rheumatica. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2009 Jan 15;134(04):135–42.
35. Both M, Nölle B, Forstner C, Moosig F, Gross WL, Heller M. Bildgebende Techniken zur Diagnostik primärer Großgefäßvaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009 Nov 25;68(10):819–33.
36. Czihal M, Förster S, Hoffmann U. Bildgebende Diagnostik der Großgefäßvaskulitis. *Der Radiologe*. 2010 Aug 18;50(10):855–60.
37. Aschwanden M, Kesten F, Stern M, Thalhammer C, Walker UA, Tyndall A, u. a. Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 Mai 24;69(7):1356–9.
38. Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Martin J, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Atherosclerosis in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007 Dez 15;57(8):1481–6.
39. Both M, Nölle B, Forstner C, Moosig F, Gross WL, Heller M. Bildgebende Techniken zur Diagnostik primärer Großgefäßvaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009 Juli 30;68(6):471–84.
40. Bley T, Uhl M, Markl M, Frydrychowicz A, Langer M. Magnetresonanztomografie der Arteriitis temporalis Horton. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2007 Juli;179(7):703–11.
41. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ, Biousse V. The treatment of giant cell arteritis. *Reviews in neurological diseases*. 2008;5(3):140.
42. Wipfler-Freißmuth E, Loock J, Moosig F, Dejaco C, Duftner C, Schirmer M. Aktuelle Therapieansätze bei Riesenzellarteriitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009 Feb 19;68(2):132–6.
43. Wang X, Hu ZP, Lu W, Tang XQ, Yang HP, Zeng LW, u. a. Giant cell arteritis. *Rheumatology International*. 2008 Aug 21;29(1):1–7.

44. Spiera, Robert F., Mitnick, H. J., Kupersmith, Mark, Richmond, M., Spiera, Harry, Peterson, M. G., u. a. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5):495–501.
45. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, u. a. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002 Mai;46(5):1309–18.
46. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. *Annals of internal medicine*. 2001;134(2):106–14.
47. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, u. a. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 März 1;68(3):318–23.
48. Martinez-Lado L, Calviño-Díaz C, Piñeiro A, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, u. a. Relapses and Recurrences in Giant Cell Arteritis. *Medicine*. 2011 Mai;90(3):186–93.
49. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O’Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: Duration and adverse outcomes. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 Okt 15;49(5):703–8.
50. Wikipedia. Betastrahlung [Internet]. Wikipedia. Wikimedia Foundation, Inc.; 2012 [zitiert 2012 Sep 12]. Available von: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Betastrahlung&oldid=105604834>
51. Workman, Ronald B., Coleman, Edward R. *PET/CT - Essential for Clinical Practice*. Springer Science + Business Media, LLC;
52. Blockmans D, Ceuninck L de, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 Feb 15;55(1):131–7.

53. 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*. 2003 Sep 16;43(2):241–2.
54. Wikipedia. Strahlenbelastung [Internet]. Wikipedia. Wikimedia Foundation, Inc.; 2012 [zitiert 2012 Sep 13]. Available von: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Strahlenbelastung&oldid=107693057>
55. Blockmans D. PET in vasculitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011 Juni;1228(1):64–70.
56. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, u. a. Clinical value of [18F] fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clinical infectious diseases*. 2001;32(2):191–6.
57. Zerizer I, Tan K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, u. a. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *European Journal of Radiology*. 2010 März;73(3):504–9.
58. 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. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003 Sep 1;30(9):1305–13.
59. Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loeckx D, Heye S, u. a. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2008 Apr 29;47(8):1179–84.
60. Blockmans, Daniel, Stroobants, Sigrid, Maes, Alex, Mortelmans, Luc. Positronen Emissions Tomography in Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: Evidence for Inflammation of the Aortic Arch. *The American Journal of Medicine*. 2000 Feb 15;108(3):246–9.

61. Pfadenhauer K, Weinerth J, Hrdina C. Vertebral arteries: A target for FDG-PET imaging in giant cell arteritis? *Nuklearmedizin*. 2010 Nov 9;50(1):28–32.
62. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology*. 2006 Okt 13;46(4):672–7.
63. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minaminoto R, Morooka M, Ito K, u. a. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Modern Rheumatology*. 2011 Dez 29;22(5):705–11.
64. Treglia G, Mattoli MV, Leccisotti L, Ferraccioli G, Giordano A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: a systematic review. *Clinical Rheumatology*. 2011 Aug 11;30(10):1265–75.
65. Hautzel H, Sander O, Heinzl A, Schneider M, Müller H-W. Assessment of Large-Vessel Involvement in Giant Cell Arteritis with 18F-FDG PET: Introducing an ROC-Analysis-Based Cutoff Ratio. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008 Juni 13;49(7):1107–13.
66. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2005 März 4;32(6):674–81.
67. Lehmann P, Buchtala S, Achajew N, Haerle P, Ehrenstein B, Lighvani H, u. a. 18F-FDG PET as a diagnostic procedure in large vessel vasculitis—a controlled, blinded re-examination of routine PET scans. *Clinical Rheumatology*. 2010 Okt 23;30(1):37–42.

68. Besson FL, Parienti J-J, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, u. a. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011 Mai 11;38(9):1764–72.
69. Both M, Ahmadi-Simab K, Reuter M, Dourvos O, Fritzer E, Ullrich S, u. a. MRI and FDG-PET in the assessment of inflammatory aortic arch syndrome in complicated courses of giant cell arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007 Okt 2;67(7):1030–3.
70. Henes, JC, Müller, M, Krieger, J, Balletshofer, B, Pfannenber, AC, Kanz, L, u. a. [<sup>18</sup>F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008 Juni;(26(3 Suppl 49)):47–52.
71. Moosig F, Czech N, Mehl C, Henze E, Zeuner RA, Kneba M, u. a. Correlation between <sup>18</sup>-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004 Juli 1;63(7):870–3.
72. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, Van Der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-<sup>18</sup>-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med*. 2003;61(10):323–9.
73. Blockmans, Daniel, Maes, Alex, Stroobants, Sigrid, Nuyts, J., Bormans, G., Knockaert, D., u. a. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology*. 1999;(38(5)):444–7.
74. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, u. a. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [<sup>18</sup>F]FDG PET and MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003 Apr 4;30(5):730–6.

75. Scheel AK, Meller J, Vosshenrich R, Kohlhoff E, Siefker U, Müller GA, u. a. Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004 Nov 1;63(11):1507–10.
76. Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J, Loire R, Bosshard S, Guernou M, u. a. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008 Juli 29;68(1):84–8.

## Abkürzungen

|               |  |
|---------------|--|
| 18F           | 18Fluor  |
| A.            | Arteria  |
| ACCD          | Arteria carotis communis dextra                |
| ACCS          | Arteria carotis communis sinistra              |
| ACE           | Angiotensin Converting Enzym                   |
| ACR           | American College of Rheumatology               |
| ADH           | Antidiuretisches Hormon                        |
| AION          | Anteriore Ischämische Optikusneuropathie       |
| ANCA          | Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische-Antikörper   |
| ASS           | Acetylsalicylsäure                             |
| BGO           | Bismutgermanat                                 |
| BMI           | Body Mass Index                                |
| BSG           | Blutsenkungsgeschwindigkeit                    |
| C             | Cervikaler Wirbel                              |
| Ca            | Kalzium  |
| CHCC          | Chapel Hill Consensus Conference               |
| CRP           | C-reaktives Protein                            |
| CT            | Computertomographie                            |
| CT-A          | Computertomographie-Angiographie               |
| DSA           | digitale Subtraktionsangiographie              |
| EORA          | rheumatoide Arthritis des höheren Lebensalters |
| FDG           | Fluorodeoxyglucose                             |
| FUO           | Fever of Unknown Origin                        |
| GSO           | Gadolinumoxyorthosilicat                       |
| HLA           | Humanen Leukozyten Antigens                    |
| i.v.          | intravenös                                     |
| ICAM-1        | interzelluläres Adhäsionsmolekül-1             |
| IFN- $\gamma$ | Interferon- $\gamma$                           |
| II            | Interleukin                                    |
| IMT           | Intima Media Dicke                             |

|               |   |
|---------------|---|
| Intima        | Tunica intima   |
| KG            | Körpergewicht   |
| KHK           | Koronare Herzkrankheit  |
| LSO           | Lutetiumoxyorthosilicat                                       |
| Media         | Tunica media  |
| MR-A          | Magnetresonanz-Angiographie                                   |
| MRT           | Magnetresonanztomographie                                     |
| NOS           | Stickstoffmonoxid Synthase                                    |
| OAK           | Orale Antikoagulantien  |
| PAE           | Pulmonalarterien Embolie                                      |
| pAVK          | Periphere arterielle Verschlusskrankheit                      |
| PDGF          | Platelet-derived-growth-Factor                                |
| PET           | Positronen Emissions Tomographie                              |
| PMR           | Polymyalgia rheumatica  |
| PPI           | Protonenpumpenhemmer  |
| RS3PE         | remitting-seronegative-symmetric-synovitis-with-pitting-edema |
| RZA           | Riesenzelleriitis   |
| SLE           | systemische Lupus erythematoses                               |
| SUV           | standardisierte Uptake Werte                                  |
| TIA           | transitorische ischämische Attacke                            |
| TLR           | Toll Like Rezeptor  |
| TNF- $\alpha$ | Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$                                |
| TSV           | Total Vascular Score  |
| TVT           | tiefe Venenthrombose  |
| VEGF          | vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor                      |
| vWF           | von Willebrandfaktor  |
| ZNS           | Zentralnervensystem   |

## Abbildungen

- Abbildung 1** - Aufbau der Arterienwand, I: Tunica Intima, M: Tunica Media, A: Adventitia, Pfeil: Membrana elastica interna (mit freundlicher Genehmigung vom Facultas Verlag) 2
- Abbildung 2** - Histologisches Bild der A. temporalis mit entzündlichen Infiltraten in allen Schichten (I: Intima, M: Media, A: Adventitia), das Gefäßlumen ist fast vollständig verschlossen (mit freundlicher Genehmigung Priv. Doz. Dr. Scarpatetti M.) 9
- Abbildung 3** - Verdickte A. temporalis bei Arteriitis cranialis 12
- Abbildung 4** - Sonographische Bilder der A. temporalis mit typischen Halo-Zeichen 21
- Abbildung 5** - Oben: Typischer 18F-FDG PET Befund bei Riesenzellarteriitis mit vaskulärer Mehrspeicherung in Aorta, A. subclavia und A. axillaris; Unten: Unauffälliger 18F-FDG PET Befund (mit freundlicher Genehmigung von OA Dr. Christian Gstettner, Abteilung für Nuklearmedizin) 35

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 1</b> - Klassifikation und Definitionen der Vaskulitiden nach CHCC 1994  | 4  |
| <b>Tabelle 2</b> - Inzidenzraten der Arteriitis cranialis/100.000 Einwohner über 50 Jahr  | 7  |
| <b>Tabelle 3</b> - Rezeptorexpression in verschiedenen Gefäßregionen  | 10 |
| <b>Tabelle 4</b> - ACR Kriterien der Arteriitis cranialis (1990)  | 16 |
| <b>Tabelle 5</b> - Diagnostikkriterien der PMR  | 17 |
| <b>Tabelle 6</b> - orales Therapieschema mit Glucocorticoiden   | 25 |
| <b>Tabelle 7</b> - Halbwertszeiten von Radionukliden  | 32 |
| <b>Tabelle 8</b> - Diagnostische Kriterien der Riesenzellarteriitis nach Chatelain et al.   | 40 |
| <b>Tabelle 9</b> - Gründe für einen Studienausschluss und Anzahl der Patienten  | 44 |
| <b>Tabelle 10</b> - Deskriptive Statistik der gesamten Studienpopulation  | 46 |
| <b>Tabelle 11</b> - Vergleich Entzündungsparameter und verabreichte Cortisondosis zwischen der Subgruppe Mb. Horton und PMR zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline, Tag 7, Monat 1, Monat 6, Monat 12 und Monat 24          | 47 |
| <b>Tabelle 12</b> - Deskriptive Statistik der Studienpopulation   | 49 |
| <b>Tabelle 13</b> - Vergleich Alter, BMI, Entzündungsparameter und verabreichte Cortisondosis zwischen Patienten mit und ohne Relaps zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline, Tag 7, Monat 1, Monat 6, Monat 12 und Monat 24 | 51 |
| <b>Tabelle 14</b> - Vaskuläre Risikofaktoren, Augenbeteiligung der Riesenzellarteriitis und Begleitmedikation innerhalb der Gruppe mit und ohne Relaps  | 52 |

**Tabelle 15** - Frequenz der vaskulären Mehrspeicherung im Rahmen der 18F-FDG PET Untersuchung innerhalb der Gruppe mit und ohne Relaps 53

**Tabelle 16** - Frequenz der Augenbeteiligung und vaskuläre Mehrspeicherung im Rahmen der 18F-FDG PET Untersuchung innerhalb der Gruppen Mb. Horton und PMR 54

**Tabelle 17** - Änderung der vaskulären Mehrspeicherung im Rahmen der 18F-FDG PET Untersuchung zwischen Baseline-PET und Kontrolle Monat 3-6 in Abhängigkeit des späteren Auftreten eines Relaps der Riesenzellerarteriitis 55