

Der Internist
1999 • 40:779-794 © Springer-Verlag 1999

Redaktion

H.P. Schuster, Hildesheim (Schriftleitung)
H. Lydtin, Starnberg
K. Wilms, Würzburg
U. K. Lindner, Heidelberg

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung“ sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Internisten notwendigen Wissens entsprechen und zugleich dem Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.

Primär systemische Vaskulitiden:
→ Teil I: Allgemeine Übersicht
Teil II: Krankheitsbild
Teil III: Pathogenese und Therapie

Man unterscheidet die systematischen Vaskulitiden und die generalisierten Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen).

W. L. Gross • Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (MUL) und Akademisches Lehrkrankenhaus der MUL an der Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH

Primär systemische Vaskulitiden

Teil I: Allgemeine Übersicht

Die in der letzten Dekade erzielten Fortschritte im Verständnis der Pathogenese, in der Diagnostik und der Behandlung von Immunvaskulitiden werden in dieser Arbeit vorgestellt. Die diagnostischen Fortschritte haben sowohl die Zahl der bekannten als auch neu erkannten immunreaktiv ausgelösten Vaskulitiden in die Höhe schnellen lassen und zu einer höheren Trennschärfe zwischen den einzelnen klinischen Entitäten geführt. Neue Krankheitsdefinitionen und -klassifikationen bildeten die Grundlage für den enormen Fortschritt, der allerdings von neuen immunologischen Markern angestoßen wurde. Damit waren international vergleichbare epidemiologische und klinische Studien nun möglich. Diese haben gezeigt, daß Immunvaskulitiden in ihrer Inzidenz und Prävalenz unterschätzt und in ihrer Pathodynamik häufig falsch eingeschätzt wurden. Es wurden im weiteren Instrumente für das Maß von Krankheitsausdehnung und Aktivität erarbeitet, die zunehmend zu einer differenzierteren, d. h. stadien- und aktivitätsgerechten Therapie führen sollen. Diese Methoden werden zusammen mit dem einzuschlagenden Diagnoseweg und dem rationalen diagnostischen Procedere hier vorgestellt.

Von Klemperer wurde in der 40er Jahren unter dem Begriff „Kollagenose“ eine Reihe von Erkrankungen zusammengefaßt, bei denen generalisiert entzündliche Veränderungen in den Bindegewebsstrukturen auftreten und Blutgefäße häufig in den Krankheitsprozeß involviert sind. Durch die gewaltigen diagnostischen Fortschritte, insbesondere in der Immunologie hat sich eine höhere Trennschärfe für diesen Krankheitskomplex erarbeiten lassen. Man unterscheidet heute zunächst 2 Hauptgruppen: die systemischen Vaskulitiden und die generalisierten Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen). Hier soll im weiteren nur von den primär systemischen Vaskulitiden die Rede sein. Bei diesen ist die Ätiologie meist unbekannt und die Immunpathogenese unterschiedlicher Natur. Klinisch haben diese Erkrankungen manches gemeinsam wie Gelenksbeschwerden, Hauterscheinungen und das Betroffensein meist mehrerer Organe. Ferner ist die therapeutische Beeinflussbarkeit durch Glukortikoide und Immunsuppressiva, die jedoch in der Regel nicht zur Heilung führen, sondern nur die jeweiligen Symptome zu unterdrücken vermögen, charakteristisch.

Prof. W. L. Gross • Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (MUL) und Akademisches Lehrkrankenhaus der MUL an der Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH, Oskar-Alexander-Straße 26, D-24576 Bad Bramstedt

► **Nekrotisierende Vaskulitis**

► **Primär systemische Vaskulitiden**

► **Immunvaskulitiden**

Definition

Als ► **nekrotisierende Vaskulitis (NV)** bezeichnet man eine Erkrankung, bei der die Entzündung und Wandnekrose von Blutgefäßen das morphologische Äquivalent zu dem klinischen Bild darstellt, welches naturgemäß von der Anzahl, Lokalisation, Typ und Größe der betroffenen Gefäße geprägt wird. Neben den selteneren lokal begrenzten NV finden sich in der Inneren Medizin häufiger die systemischen Vaskulitiden (SV). Die zur Vaskulitis führenden Ursachen – sofern sie bekannt sind – können vielfältig sein. SV gelten als in Theorie und Praxis schwer zu handhabende Krankheitsgruppe. Klinisch imponieren sie als facettenreiche Krankheitsbilder mit unvorhersehbarem, nicht selten bösartigem Verlauf. Sie stellen damit hohe Anforderungen an den Arzt in Diagnostik und Therapie. Die lückenhafte Kenntnis der Ätiopathogenese und Pathophysiologie primärer Vaskulitiden (s.u.) erlaubt bis heute keine kausale Klassifikation.

Der Begriff ► „**primär systemische Vaskulitiden**“ (PSV) umfaßt klinisch, morphologisch und immunpathogenetisch sehr unterschiedliche Immunvaskulitiden. Bei den ► **Immunvaskulitiden** handelt es sich um immunreaktiv entstandene Gefäßentzündungen und die Einteilung orientiert sich an den von Coombs & Gell beschriebenen immunpathologischen Reaktionen; die Ursache ist bei den „primär“(„idiopathisch“) systemischen Vaskulitiden definitionsgemäß unklar. Die infektiösen oder neoplastischen Vaskulitiden sind somit zunächst von den Immunvaskulitiden zu trennen (Tabelle 1).

Tabelle 1

Mechanismen der Gefäßschädigung bei Vaskulitiden und klinische Beispiele

A. Immunvaskulitiden (Immunoallergische Reaktionen nach Coombs & Gell)

1. Allergische Vaskulitis	IgE-Mastzell-Eosinophilie assoziiert (induziert?) IgE↑/Eos↑: Churg-Strauss-Syndrom IgE↑: Vasculitis allergica, Urtikariavaskulitis
2. Pauci-immune Vaskulitis ¹ :	Autoantikörper assoziiert (induziert?) ANCA ⁶ : M. Wegener, mikroskopische Polyangiitis AECA ⁷ : M. Kawasaki
3. Immunkomplex-Vaskulitis ² :	Autoantigen/-antikörper assoziiert DNA-AK ⁸ : systemischer Lupus erythematoses Infekt-assoziiert *Hepatitis-B Ag/AK ⁹ : Polyarteriitis nodosa **Hepatitis C Ag ¹⁰ /AK: Kryoglobulinämie Typ II/III Infekt-/Tumor-assoziiert Hepatitis B/M-Gradient: Kryoglobulinämie Typ I
4. Granulomatöse (Riesenzell-): Vaskulitis ³	CD4-Lymphozyten-assoziiert CD4+/DR+ Zellen: Riesenzellarteriitis

B. Infektiöse Vaskulitiden⁴:

Virus- induziert:
Cytomegalievirus: CMV-Vaskulitis
Bakteriell-induziert
T. pallidum: Aortitis luica

C. Neoplastische Vaskulitiden⁵ (Vaskulopathie?)

Tumorzell-infiltrierend
lymphoide T-Zellen: lymphomatoide Granulomatose
„haarige“ B-Zellen: Haarzell-Leukämie

¹in situ finden sich keine bzw. minimale Immunglobulin- und/oder Komplementablagerungen (Immundefots)

²in situ finden sich Immundefots

³in situ finden sich Rundzellularinfiltrate

⁴in situ finden sich lebende Erreger in der Gefäßwandläsion

⁵in situ finden sich neoplastische Zellen

⁶ANCA: Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper

⁷AECA: Anti-Endothelzellantikörper

⁸DNA-AK: Doppelstrang DNA-Autoantikörper

⁹AK: Antikörper

¹⁰Ag: Antigen

Tabelle 2

Sekundäre Vaskulitiden

- **Bei entzündlichen Erkrankungen unklarer Ätiologie**
Systemische Autoimmunerkrankungen
(z. B. Lupus-Vaskulitis, Rheumatoide Vaskulitis, Sjögren-Syndrom assoziierte Vaskulitis, Behçet-Syndrom, etc.)
Organbezogene chronische-entzündliche Erkrankungen
(z. B. Colitis ulcerosa)
chronisch-granulomatöse Entzündungen
(M. Crohn, M. Boeck etc.)
u. a.
- **Bei Infektionskrankheiten (bzw. Infektionen)**
Viren (z. B. HIV-Vaskulitis, CMV-Vaskulitis, etc.)
Bakterien (z. B. Spirochaeten, Mykobakterien, Streptokokken, Tropheryma whipplei etc.)
Parasitosen (z. B. Ascaris etc.)
Pilze (z. B. Aspergillus)
u. a.
- **Bei Neoplasien**
Non-Hodgkin-Lymphome
myeloproliferativen Erkrankungen
Solide Tumore
Vorhofmyxom
u. a.
- **Bei Intoxikationen**
„Rauschgifte“
(Cocain, Morphin etc.)
u. a.
- **Bei Medikamenten/„Therapeutika“**
Antihypertensiva (Hydralazin)
(Propylthiouracil)
Thyreostatika
Antibiotika
Blutprodukte (Antikörper)
u. a.

Immunvaskulitiden können zum anderen im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten und werden dann als sekundäre Vaskulitiden (Tabelle 2) bezeichnet.

Da bei PSV nahezu alle Gefäßtypen in den verschiedensten Organen betroffen sein können, resultiert nicht selten ein „buntes“ klinisches Bild i. S. einer entzündlichen Systemerkrankung. Die Prädominanz des Gefäßbefalls (Abb. 1) und die klinischen, pathologisch-anatomischen sowie immunologischen Besonderheiten der jeweiligen Krankheitsbilder („Entitäten“) erlauben in den meisten Fällen eine Diagnose (s.u.).

Die Einteilung der PSV erfolgt nach dem prädominanten Befallsmuster der Gefäße (Gefäßtyp), der Beobachtung von Granulombildung und – zunehmend bedeutsamer – nach immundiagnostischen Merkmalen im Blut („peripher Seromarker“) und im Gefäß (in situ: Immunde pots?) (Tabelle 3).

Differentialdiagnose

PSV müssen differentialdiagnostisch zunächst von den infektiösen und den neoplastischen Vaskulitiden (Vaskulopathien) und dann von den sekundären Vaskulitiden abgegrenzt werden. Als sekundäre Vaskulitiden (Tabelle 2) bezeichnet man entzündliche Gefäßerkrankungen, die im Rahmen einer „Grunderkrankung“ auftreten oder bei denen eine Ursache bzw. ein „Auslöser“ für die Immunvaskulitis erkennbar wird. Hier sind die Grenzen der Einteilung naturgemäß unscharf: so kennt man seit wenigen Jahren den häufigsten Auslöser der „Essentiell gemischten Kryoglobulinämie“ (das Hepatitis C-Virus) und bleibt doch zunächst dabei, diese Form im Bereich der primären Vaskulitiden zu belassen.

turgemäß unscharf: so kennt man seit wenigen Jahren den häufigsten Auslöser der „Essentiell gemischten Kryoglobulinämie“ (das Hepatitis C-Virus) und bleibt doch zunächst dabei, diese Form im Bereich der primären Vaskulitiden zu belassen.

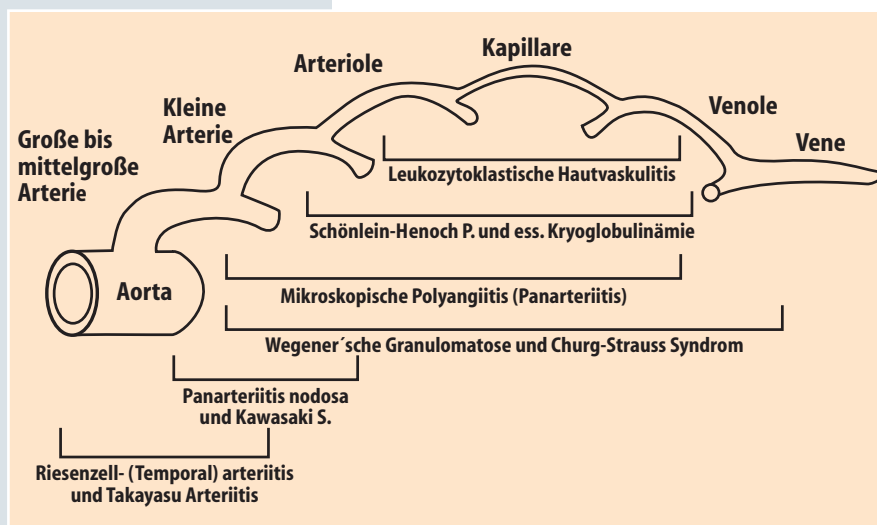


Abb. 1 ◀ **Prädominanter Verteilungstyp primärer Vaskulitiden am Gefäßbaum (nach Jennette et al. 7)**

Tabelle 3

Systematik primärer systemischer Vaskulitiden nach prädominantem Befallsmuster der Gefäße und nach immundiagnostischen Merkmalen im Blut („peripher“) und im Gefäß (in situ)

Gefäßtyp	Granulombildung ¹ nachweisbar	Granulombildung nicht nachweisbar
Groß	Riesenzellarteriitiden ^a M. Horton, M. Takayasu	
Mittelgroß	Churg-Strauss-Syndrom ^{c,d}	Polyarteriitis nodosa ^{b,c}
Klein	Wegener-Granulomatose ^c	Mikroskopische Polyangiitis ^c Schönlein-Henoch Purpura ^b Kutane leukozytoklastische Angiitis ^b Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis ^b Goodpasture-Syndrome ^b

¹Die granulomatöse Entzündung kann ausschließlich die Blutgefäße (Riesenzellarteriitis) und/oder ganz überwiegend das Bindegewebe (Wegener-Granulomatose und Churg-Strauss-Syndrom) betreffen.

^aSeromarker-negativ (peripher); T-Zell-Infiltrat (in situ)

^bKomplement-verbrauchend (peripher); Immunkomplexdepot (in situ)

^cANCA-assoziiert (peripher); pauci-immun (in situ)

^dHypereosinophilie (peripher); Eosinophilen-reiches Infiltrat (in situ)

► Infektiöse Vaskulitis

► Vasculitis-alike syndromes

standteilen. Liegt eine Infektion des Blutgefäßes (z. B. des Gefäßendothels) vor, dann liegt keine Immunvaskulitis vor, sondern es muß von einer ► **infektiösen Vaskulitis** ausgegangen werden. Wie bei anderen rheumatischen Erkrankungen (z. B. sterile Reaktive Arthritis bei Gonokokkeninfektion des Urogenitaltraktes vs. bakteriell-eitrige Arthritis durch Gonokokkeninfektion der Gelenkhöhle) gibt es auch hier Differenzierungsprobleme, die eine äußerst sorgfältige Analyse (z. B. in der Biopsie) erforderlich machen!

Darüber hinaus sind natürlich Vaskulitis-ähnliche Krankheitsbilder ► („**vasculitis-alike syndromes**“) zu beachten (Tabelle 4). Auch hier ist die Trennschärfe zu den vorgenannten Vaskulitiden nicht immer befriedigend.

Paraneoplastische Vaskulitiden: Unter Paraneoplastischen Vaskulitiden versteht man Malignom-assoziierte Angiitiden: Auch hier ist anzumerken, daß bei primären Vaskulitiden (z.B. auch der Wegener'schen Granulomatose) das Vorkommen von malignen Tumoren – vor, bei und nach der Diagnose – häufiger ist als in Vergleichskollektiven. Deshalb empfiehlt sich bei jeder systemischen Vaskulitis eine Tumorsuche.

Neoplastische Vaskulitis: Unter dem Begriff der Neoplastischen Vaskulitis versteht man demgegenüber eine Gefäßentzündung als Reaktion auf einen das Blutgefäß infiltrierenden neoplastischen Prozeß (Beispiele vgl. Tabelle 1).

Post- und parainfektiöse Vaskulitis: Post- und parainfektiöse Vaskulitiden stehen in einem direkten zeitlichen Zusammenhang mit verschiedenen viralen, bakteriellen oder mykotischen Infektionen an einem anderen Ort, d.h. es besteht keine Infektion von Gefäßwandbe-

Tabelle 4

Vaskulitis-ähnliche Krankheitsbilder („vasculitis-alike syndromes“)

Klinisches Syndrom	Überwiegend betroffene Gefäße
Fibromuskuläre Dysplasie Strahlenfibrose Neurofibromatose	Große Arterien (Aorta und Hauptäste)
Ergotismus Cholesterolembolien Malignome (z. B. Lymphogranulomatose/ polymorphe Retikulose)	Mittlere und kleine muskuläre Arterien
Mykotische Aneurysmen und Embolien Bakteriämie Infektiöse Endocarditis Thrombozytopenie und andere Purpura-auslösende Prozesse	Kleine Gefäße (Arteriolen, Kapillaren, Venolen)

Die häufigste Angiitis ist die Temporal-(Riesenzell-)arteriitis.

Der Spontanverlauf von PSV ist sehr heterogen.

► Früh- und Abortivfälle

► Initialphase

► Generalisationsstadium

► Fulminante PSV

► Entzündliche Systemerkrankung
Vaskulitiden manifestieren sich klinisch häufig zunächst mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen.

Epidemiologie

Die Inzidenz der PSV (ohne Temporalarteriitis) beträgt 42/Million Einwohner/Jahr. Etwa 50% dieser PSV gehören zu der Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, d.h. M. Wegener, Mikroskopische Polyangiitis, Churg-Strauss-Syndrom. Es findet sich ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts. Der Erkrankungsbeginn ist häufiger im Winter und im Frühjahr als in den anderen Jahreszeiten. Die Prävalenz der PSV (ohne Temporalarteriitis) liegt bei 200/Million Einwohner.

Die häufigste Angiitis ist die Temporal-(Riesenzell-)arteriitis mit einer durchschnittlichen annualen Inzidenzrate von 290/1 Million Personen über 50 Lebensjahre. Die Zunahme der Inzidenz mit dem Lebensalter ist belegt: 210/1 Million in der Altersgruppe 50-59, bis 490/1 Million in der Altersgruppe über 80 Jahre.

Pathodynamik

Der Spontanverlauf von PSV ist selbst bei den einzelnen Entitäten sehr heterogen und kann z. B. bei der Wegener'schen Granulomatose (WG) von wenigen Monaten bis zu Jahrzehnten dauern. Generell handelt es sich bei der Mehrzahl der PSV um progrediente Krankheitsbilder mit unvorhersehbarem, nicht selten malignem Verlauf. Selten kommt es auch zu Spontanremissionen.

Mit den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und der zunehmend weiter verbreiteten Kenntnis um die Existenz dieser früher stets als extrem selten eingestuften Krankheitsbilder werden zunehmend häufiger PSV diagnostiziert. Speziell werden heute auch viel öfter ► **Früh- und Abortivfälle** („formes frustes“) erkannt. Die Mehrzahl der erst im Stadium des Notfalls (z. B. pulmonales Syndrom) erkannten PSV hat eine über Monate oder sogar Jahre verkannte blande Vorlaufphase.

Bei der WG wird diese als ► **Initialphase** (oder auch neuerdings: „lokalisierte“ WG) bezeichnet. Sie imponiert als locoregionär auf den Respirationstrakt (z. B. Nasenhöhle: „rhinogene Granulomatose“) begrenzter granulomatöser Prozeß, der sich klinisch mit blutigem Schnupfen, Epistaxis etc. zeigt.

- Bei dem Churg-Strauss-Syndrom (CSS) geht der Angiitis ein meist langjähriger allergischer Prozeß voraus (Synonym: Allergische Granulomatose und Angiitis).
- Eine allergische Rhinitis ist oft mit einer Polyposis nasi assoziiert und mündet im weiteren in ein allergisches Asthma bronchiale. Es kommt somit erst nach einer variablen Zeitspanne zum Vollbild der Systemkrankheit mit Vaskulitis und Hypereosinophilie.

Aber auch das die Systemkrankheit prägende vaskulitische Stadium (z.B. das ► **Generalisationsstadium** der WG mit systemischer Vaskulitis) zeigt in aller Regel eine Kinetik mit allmählicher Ausbreitungstendenz. Oft geht die Episkleritis, Hautpurpura und/oder die Mikrohämaturie der „katastrophalen“ alveolären Hämorrhagie und/oder der rasch progredienten Nephritis voraus. Die PSV führt damit – entgegen früheren Vorstellungen – seltener fulminant (► **fulminante PSV**) zu dem früher fast immer das klinische Bild beherrschenden Desaster (z. B. dem pulmo-renalen Syndrom (PRS) oder seinen klinischen Fragmenten: alveoläres Hämorrhagie-Syndrom oder rapid-progressive Glomerulonephritis. Auch bei der Polyarteriitis nodosa (cPAN) wurde wiederholt eine Vorlaufphase beschrieben; diese ist jedoch weit weniger charakteristisch als bei den genannten ANCA-assoziierten Vaskulitiden (s. u.) und derzeit meistens erst retrospektiv erfaßbar.

Leitsymptome

Vaskulitiden gehören zu den ► **entzündlichen Systemerkrankungen** und manifestieren sich klinisch häufig zunächst mit recht uncharakteristischen Allgemeinsymptomen (Tabelle 5). Treten zu diesen „constitutional symptoms“ rheumatische Beschwerden hinzu und sind diese mit einem Anstieg der Akut-Phasen-Proteine assoziiert, dann

Die indirekten Hinweise sind Warnsymptome einer lebensgefährlich gewordenen Systemerkrankung.

- ▶ Zytokine
- ▶ Patientenunterricht

finden sich bei sorgfältiger körperlicher Untersuchung meist auch die „direkten Zeichen“ der Vaskulitis (Tabelle 6), die als direkte Folge der Gefäßläsion anzusehen sind.

Große Arterien: Sind große Arterien betroffen und diese der körperlichen Untersuchung zugänglich, dann können inspektorisch z.B. die Schwellung und/oder palpatorisch die Druckdolenz bei der Temporalarteriitis dokumentiert werden. Auskultatorisch sind Strömungsgeräusche im Hals- bzw. Schultergürtelbereich Hinweise auf Gefäßstenosen bei dem Aortenbogensyndrom.

Mittelgroße Arterien: Mittelgroße Arterien können okkludieren und/oder rupturieren. Konsekutiv kommt es zu Infarkten und Blutungen; diese können an z. T. sehr unüblichen Lokalisationen (Beispiel: Vaskulitis und Kleinhirnininfarkt vs. Arteriosklerose und Infarkt im Mediastromgebiet) auftreten.

Kleine Blutgefäße: Kleine Blutgefäße (Arteriolen, Kapillaren, Venolen) führen durch die Gefäßwandzerstörung meist zur palpablen Purpura (Einblutung in die Haut), Nephritis (Einblutung in den Bowman'schen Kapselraum: Mikrohämaturie), alveoläre Hämorrhagie (Einblutung in die Alveolen), Bauchschmerzen (mit Blutungen) etc., oder sie führen zu entzündlichen Organläsionen wie Myocarditis, Encephalitis, Skleritis, Episkleritis. Diese Beschwerden werden erfahrungsgemäß im klinischen Alltag zunächst nicht als Zeichen /Symptom einer Vaskulitis erkannt.

Während klinisch die blande Initialphase durch die Lokalproblematik (z. B. hämorrhagische Rhinitis: WG) bestimmt ist, wird das vaskulitische Bild (z. B. in der Generalisationsphase der WG) nicht nur durch die direkten Hinweise auf eine nekrotisierende Vaskulitis (Leitsymptome: Tabelle 6), sondern auch durch die Begleitsymptome des systemisch-immunologischen Prozesses (indirekte Hinweise auf eine nekrotisierende Vaskulitis: Tabelle 5) gezeichnet. Diese indirekten Hinweise sind Warnsymptome einer lebensgefährlich gewordenen Systemerkrankung und helfen - bei schon bekannter Diagnose - Rezidive frühzeitig zu erkennen. Sie werden u. a. von proinflammatorischen ▶ **Zytokinen** verursacht.

Im ▶ **Patientenunterricht** werden heute in speziell entwickelten Schulungsprogrammen neben den Leitsymptomen auch die indirekten Hinweise (auf das Vorliegen einer SV) als Warnsymptome auf ein Rezidiv vermittelt, die der Patient z. T. aus seiner Vorgeschichte her kennt. Diese Hinweise kündigen oft sensibler als Laborwerte ein Rezidiv an. Kortikosteroide (GC) können (als potente Antizytokine) die

Tabelle 5
PSV: indirekte Hinweise („Alarmsymptome“)

Klinisch:

1. Allgemeinsymptome („constitutional symptoms“) Adynamie, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
2. Rheumatischer Beschwerdekomples Polymyalgie, -arthralgie, -myositis, -arthritis (auch: mono- oder oligoarthritische Bilder)

Labor:

1. Akutphasenproteinerhöhung (BSG-, CRP-Erhöhung etc.)
2. Leuko- und Thrombozytose, Anämie

Tabelle 6
PSV: direkte Hinweise (Leitsymptome)

Gefäßtyp	Klinisches Problem
Klein	Episkleritis („rotes Auge“), Hörsturz, Vertigo, Hämoptysen (alveoläre Hämorrhagie), Mikrohämaturie (Glomerulonephritis), (Mono-, Poly-) Neuritis, Herdencephalitis, palpable Purpura, Nagelfalznekrosen, Angina pectoris (Perimyocarditis), Pupura abdominalis (blutige Stühle) etc.
Mittelgroß	Infarkte: Hirn, Herz, Niere (Makrohämaturie!), Darm (Melaena!), Extremität etc. Blutung bei Ruptur von Mikroaneurysmen
Groß	Stenosen: z.B. „subclavian steal syndrome“ oder Aortenbogensyndrom, Aneurysma dissecans (Riesenzellarteriitis) Venen: z.B. Thrombosen
Cave:	Überlappungen der Gefäßtypen eher häufig!

► **Alarmsymptome**

In der Teilremission/Remission sollten Glukokortikoide zurückhaltend eingesetzt werden.

Abortivformen können auch Krankheitsfragmente des Vollbilds bieten.

► **Pulmo-renales Syndrom**► **Phasenartiger Verlauf**

den Patienten im Extremzustand sehr quälenden rheumatischen Beschwerden rasch lindern, aber auch diese klinisch wichtigen ► **Alarmsymptome** verschleiern. Auch deshalb sollte in der Teilremission/Remission bei den PSV mit den GC sehr zurückhaltend agiert werden und das Rezidiv nicht primär und allein durch eine GC-Dosiserhöhung kuptiert werden (Ausnahme: Riesenzellertertiitis).

Abortivformen

Neben den Frühformen kennt man heute auch Abortivformen (formes frustes) klassischer Entitäten. Diese sind natürlich nicht nur in der Initialphase „eingefrorene“ Varianten (z. B. cANCA+ve subglottische Trachealstenose: monosymptomatische WG), sondern sie können durchaus auch Krankheitsfragmente des Vollbilds bieten (z. B. cANCA-positive RPGN als Erstmanifestation der WG). Kommt es im Verlauf nicht zu weiteren Zeichen einer systemischen Vaskulitis, dann spricht man auch von der „renal limited vasculitis“ bzw. von der „idiopathischen, nekrotisierenden und halbmondbildenden Glomerulonephritis“, wenn nur die Niere bzw. von dem „idiopathischen alveolären Hämorrhagie-Syndrom“, wenn nur die Lunge betroffen ist.

Auf die klinische Differentialdiagnose des pulmorenalen Syndroms bzw. organzerstörender Vaskulopathien der Niere (vaskulitische Glomerulonephritis) und die verschiedenen immunpathogenetischen Wege zur Gefäßläsion bei der rapid-progressiven Glomerulonephritis (RPGN) oder beim alveolären Hämorrhagiesyndrom (alveoläre Kapillaritis) als weiteres Krankheitsfragment verschiedener PSV bzw. auf deren Kombination ► („pulmo-renales Syndrom“) geht die Tabelle 7 ein.

Tabelle 7

Differentialdiagnose des Pulmo-Renalen Syndroms (PRS)

Verschiedene Immunmechanismen und Krankheitsbilder führen zu einem PRS bzw. zu sog. Fragmenten

Immundiagnostischer Leitbefund	Immunhistochemie-in situ	Terminologie
Antibasalmembran-Antikörper	Linear ¹	Goodpasture-Syndrom Idiopathische alveoläre Hämorrhagie Nekrotisierende Glomerulonephritis
Immunkomplexe	Granulär ¹	Systemischer Lupus erythematodes Essentielle gemischte Kryoglobulinämie Henoch-Schönlein-Purpura IgA-Nephritis Idiopathische alveoläre Hämorrhagie
ANCA (PR3-ANCA; MPO-ANCA)	negativ oder minimale Immundepots ²	Wegener'sche Granulomatose Mikroskop. Polyangiitis Churg-Strauss-Syndrom

¹Ablagerungsmuster der Immundepots

²„pauci-immune“ Vaskulitis

Stadium und Aktivität: Staging

Akzeptiert man angesichts des heute vielfach bestätigten ► **phasenartigen** Verlaufs der PSV das Subsummieren von Früh- und/oder Abortivformen klassischer Entitä-

► **Disease Extent Index (DEI)**

Die stadien- und aktivitäts-adaptierte Therapie muß sich auch der klinischen und immunologischen erkennbaren Aktivität anpassen.

ten unter dem althergebrachten Oberbegriff (z. B. Wegener'sche Granulomatose), dann erfordert dies für den klinischen Alltag nicht nur eine das Stadium (Ausdehnung) ausweisende Ergänzung der Diagnose (z. B. WG-Initialphase bzw. Generalisationsphase), sondern auch einen Aktivitäts-nachweisenden Hinweis im Hinblick auf die Anpassung des therapeutischen Procedere. Im Rahmen von Therapiestudien werden hierzu der ► **Disease Extent Index (DEI: Tabelle 8)** und/oder der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) verwendet. Der DEI basiert auf der erweiterten „ELK-Klassifikation“ von DeRemee (E = Ear Nose and Throat, L = Lung, K = Kidney) und ist mit geringem Aufwand erfaßbar und wird im deutschsprachigen Raum auch schon im klinischen Alltag routinemäßig erfaßt (Tabelle 8).

Die Stadien- und Aktivitäts-adaptierte Therapie z. B. der WG muß sich somit nicht nur an der Ausdehnung der Erkrankung (staging: Initial- versus Generalisationsphase) orientieren, sondern muß sich auch der klinischen und immunologisch erkennbaren Aktivität anpassen.

Tabelle 8

Disease Extent Index (DEI): Maß der Krankheitsausdehnung bei der Wegener'schen Granulomatose und anderen SV

Organbeteiligung (ELK)	Punkte (DEI)	Manifestation/Klinik
E oberer Resp. Trakt (Nase, Nebenhöhlen, Trachea, Bronchien)	2	borkige blutige Rhinitis, Epistaxis Sinusitis, Sattelnase, Subglottissteno- se
L Lunge	2	Bronchialstenosen, Lungengranulome alveoläre Hämorrhagie, Pleuritis
Ey Auge	2	Proptosis, Dakryozystitis, Sicca-Syndrom, Episkleritis, Skleritis, (Skleromalazie), Randkeratitis, Zentralvenenthrombose
K Niere	2	Fokal-segmental-nekrotisierende extra- kapilläre Glomerulonephritis, granulo- matöse Periglomerulitis, Nierengranulome
H Herz	2	Koronariitis, Valvulitis, Perikarditis, Pankarditis
GI Gastrointestinaltrakt	2	Colitis
S Haut	2	Leukozytoklastische Vaskulitis, Haut- ulcera, Pyoderma gangränosum, Gingivahyperplasie, orale und genitale Ulcera, akrale Nekrosen, Livedo retikularis
P Periphere Nerven	2	Polyneuritis, Mononeuritis
C Zentralnervensystem	2	ZNS-Granulome, Gefäßverschlüsse, Subarachnoidalblutung
A Muskeln, Gelenke	2	Myalgien, wandernde Arthralgien, nicht-erosive Arthritis
B B-Symptome	1	Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Fieber, Gewichtsverlust
Höchstwert DEI	21	

Nomenklatur und Krankheitsdefinition

PSV imponieren klinisch mit facettenreichen Syndromen, die zur Konfrontation mit praktisch jeder Fachrichtung der Medizin führen. Insofern scheint es nicht verwunderlich, daß viele Namen für das mehr oder weniger gleiche Krankheitsbild existieren. Anlässlich der Chapel Hill Consensus Conference (1992) wurde eine gemeinsame Nomenklatur erarbeitet, die heute von fast allen Fachgebieten übernommen wird. Die neue Nomenklatur und die Krankheitsdefinition (► **CHC-1992-Definition**) der jeweiligen Vaskulitis findet sich in Tabelle 9. Im Vergleich zu früheren Klassifikationsversuchen zeichnet sich die der CHC-Konferenz dadurch aus, daß nicht nur die klinischen und pathologischen Merkmale der PSV („clinico-pathological entities“ nach FAUCI), sondern auch ► **immunserologische** (z. B. ANCA) und ► **virologische** (z. B. HCV) und **immunhistochemische** (z. B. IgA-Immunepts) Befunde integriert wurden. Vor dem Hintergrund der schon

► **CHC-1992-Definition**

► **Immunserologie**

► **Virologie und immunhistochemische Befunde**

Tabelle 9

Krankheitsdefinitionen primärer Vaskulitiden (gemäß der Chapel Hill Consensus Conference 1992)

<p>• Vaskulitis großer Gefäße* Riesenzell(Temporal)arteriitis</p>	granulomatöse Arteriitis der Aorta und ihrer größeren Äste mit Prädilektion für die extrakraniellen Äste der A. carotis; Temporalarterie häufig betroffen; üblicherweise Patienten jenseits des 40. Lebensjahrs; häufig assoziiert mit Polymyalgia rheumatica
Takayasu-Arteriitis	granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste; üblicherweise Patienten vor dem 40. Lebensjahr
<p>• Vaskulitis mittelgroßer Gefäße* Polyarteriitis nodosa**</p>	nekrotisierende Entzündung der mittelgroßen oder kleinen Arterien (klassische Panarteriitis nodosa) ohne Glomerulonephritis oder ohne Vaskulitis der Arteriolen, Kapillaren und Venolen
Kawasaki-Erkrankung	Arteriitis der großen, mittelgroßen und kleinen Arterien; häufig assoziiert mit dem mukokutanen Lymphknotensyndrom; Koronararterien häufig, Aorta und Venen z.T. betroffen; üblicherweise im Kindesalter
<p>• Vaskulitis kleiner Gefäße Wegener'sche Granulomatose***</p>	granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts und nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße, z.B. der Kapillaren, Venolen, Arteriolen und Arterien; meist nekrotisierende Glomerulonephritis
Churg-Strauss-Syndrom***	eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts und nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße, die mit Asthma und einer Bluteosinophilie assoziiert ist
mikroskopische Polyangiitis**, *** (mikroskopische Panarteriitis)	nekrotisierende Vaskulitis kleiner Gefäße (z.B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen) mit fehlenden bzw. minimalen Immunepts in situ; z.T. nekrotisierende Arteriitis der kleinen und mittelgroßen Arterien; meist nekrotisierende Glomerulonephritis; häufig pulmonale Kapillaritis
Schönlein-Henoch-Purpura	Vaskulitis der kleinen Gefäße, z.B. der Kapillaren, Venolen, Arteriolen, mit überwiegend IgA-haltigen Immunepts in situ; betroffen charakteristischerweise Haut, Gastrointestinaltrakt und Glomeruli; Arthralgien und/oder Arthritiden
essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis	Vaskulitis der kleinen Gefäße, z.B. Kapillaren, Venolen, mit Kryoglobulindepots in situ und mit Kryoglobulinen im Serum; Haut und Glomerula häufig betroffen
kutane leukozytoklastische Angiitis	isolierte leukozytoklastische Angiitis der Haut ohne systemische Vaskulitis oder Glomerulonephritis

*Als große Arterien sind definiert: Aorta und die größten Äste, die zu den Hauptkörperregionen (z.B. zu den Extremitäten oder dem Kopf) führen. Als mittelgroße Arterien gelten die viszerale Arterienstämme, z.B. der Niere, der Leber, des Herzens oder des Mesenterialbereichs.

**bevorzugter Terminus

***starke Assoziation mit Antineutrophilen cytoplasmatischen Autoantikörpern (ANCA)

► **Anti-neutrophilen Zytoplasma-Autoantikörper (ANCA)**

► **Hepatitis C**

► **ACR-1990-Klassifikationskriterien**

Für die PSV gibt es keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien.

Die ersten Symptome lassen oft eher einen infektiösen oder neoplastischen Prozeß vermuten.

Bei PSV sollte immer eine histologische Sicherung der klinischen Diagnose angestrebt werden.

beschriebenen unterschiedlichen ätiopathogenetischen Merkmale des pulmo-renalen Syndroms (PRS) (Tabelle 7) erscheint diese Ergänzung absolut notwendig, da sich nicht nur sehr verschiedene Diagnosen hinter einem PRS verbergen können sondern sich auch sehr unterschiedliche Therapiemaßnahmen ergeben. Erstmals wurden auch die ► **anti-neutrophilen Zytoplasma-Autoantikörper (ANCA)** bei der Einteilung von PSV berücksichtigt. In der überarbeiteten Form der CHC-1992-Definition werden außerdem ► **Hepatitis C-Virusbefunde** bei der Einteilung berücksichtigt werden.

Klassifikation

Die Amerikanische Gesellschaft für Rheumatologie (American College for Rheumatology: ACR) hat kurz zuvor die ► **ACR-1990-Klassifikationskriterien** für primäre Vaskulitiden publiziert, die heute in der Klinik gern – entgegen dem Ziel der Autoren – als diagnostische Kriterien verwendet werden. Tatsächlich ist vor einer solchen Handhabung zu warnen. Auf der Basis der Klassifikationskriterien sollen für klinische Studien nur Patienten rekrutiert werden, die ein mehr oder weniger klassisches bzw. voll ausgeprägtes Krankheitsbild zeigen, d. h. daß natürlich Früh- und Abortivfälle nicht erfaßt werden! Ferner ist Voraussetzung für die Anwendung der ACR-1990-Klassifikationskriterien zunächst der Nachweis einer Vaskulitis bevor über die Zuordnung zu einer Feindiagnose nachgedacht wird!

Für PSV gibt es keine allgemein akzeptierten diagnostischen Kriterien (Diagnosekriterien). Sowohl die Krankheitsdefinitionen der Chapel Hill Consensus Conference von 1992 (CHC-1992-Definitionen) als auch die vom American College for Rheumatology 1990 erarbeiteten Klassifikationskriterien (ACR-1990-Klassifikation) sind nicht als Diagnosekriterien zu betrachten, sondern dienen als Grundlage für die Aufnahme von Patienten in klinische Studien, d.h. sie erfassen den „typischen Fall“ und lassen Früh- und Abortivfälle aus! Sie können deshalb auch nur gedankliche Hilfe bei der Diagnose bzw. Differentialdiagnose von SV für den klinischen Alltag bieten.

Diagnoseweg

Unabhängig von den in Tabelle 9 (Krankheitsdefinitionen der CHC-1992-Konferenz) oder den in den Tabellen der ACR 1990-Klassifikationskriterien nachlesbaren (s. u.) charakteristischen Merkmalen der jeweiligen Krankheitsentitäten finden sich bei den PSV natürlich eine ganze Reihe von gemeinsamen Symptomen. Häufig sind die ersten Symptome uncharakteristisch und nur vage oder als indirekte Hinweise auf das Vorliegen einer systemischen Vaskulitis zu werten und lassen oft eher einen infektiösen oder neoplastischen Prozeß vermuten. Nicht selten sind es hinzutretende rheumatische Beschwerden, die an eine entzündliche Systemerkrankung denken lassen. Ist die Vaskulitis aber schon bekannt und behandelt, dann können diese Symptome auf ein Rezidiv („Alarmsymptome“: Tabelle 5) oder auch auf eine opportunistische Infektion hinweisen. Schließlich gehen die Schlüssel- oder Leitsymptome auf die Läsionen der jeweils betroffenen Gefäße zurück (Tabelle 6). Diese ermöglichen die „klinische Diagnose“: Vaskulitis. Im klinischen Alltag hilft bei der Suche nach Leitsymptomen die Orientierung am zugrundeliegenden Pathomechanismus. Dieser wird von der Gefäßgröße mitbestimmt.

- Kleingefäßvaskulitiden werden maßgeblich durch die Kapillaritis geprägt.
- Bei dem Befall der mittelgroßen Gefäße kommt es oft zum Gefäßverschluß mit konsekutivem Infarkt und/oder zur Blutung bei Ruptur eines Mikroaneurysmas.
- Großgefäßvaskulitiden zeigen charakteristischerweise Stenosen, z.B. von der Aorta abgehende Gefäßäste, aber auch Gefäßverschlüsse, die z.B. zum Myokardinfarkt führen.

Bei PSV sollte immer eine histologische Sicherung der klinischen Diagnose angestrebt werden (histologische Diagnose). Biopsien sollten aber nur aus erkennbar pathologisch verändertem Gewebe (makroskopisch bei HNO-Inspektion; MR-Befund der

► Gezielte Biopsie

► Angiographie

► Kraniales NMR

Muskulatur, etc.) entnommen werden. Sog. blinde Biopsien haben eine Trefferquote < 30%! Dennoch stellt die ► **biopsische Sicherung** nicht selten ein schwer zu überwindendes Problem dar. Zum einen können die betroffenen Gefäße z. B. schwer erreichbar sein. So kann der bei der klassischen Panarteriitis nodosa „beweiskräftige“ ► **angiographische Befund** von Mikroaneurysmen an mittelgroßen und kleinen Gefäßen hilfreich sein. Dennoch ist nicht zu übersehen, daß diese Veränderung nicht nur bei dieser Erkrankung, sondern z.B. auch bei den rheumatoiden Vaskulitiden (z. B. bei der Rheumatoiden Arthritis) auftritt. Zum anderen ist zu beachten, daß die Entzündung mehr segmental denn kontinuierlich die betroffenen Gefäße befällt. Damit wird der erfahrene Pathologe mehrere Schnittebenen beachten; dennoch ist mit sog. skip lesions (Biopsie negativ; falsch negatives Ergebnis!) zu rechnen. Die im ► **kraniellen NMR** ohne großen Aufwand nachweisbaren fokalen Läsionen („white matter lesions“) können lediglich beim jungen Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf eine zerebrale Manifestation der Vaskulitis hinweisen, da vergleichbare Veränderungen im Alter zunehmen und somit auch anderer Genese sein können. Die Hirnbiopsie oder leptomeningeale Biopsie ist nur bei sehr seltenen Formen (isolierte ZNS-Vaskulitis) in Erwägung zu ziehen.

Muskel-MR: Mit dem Muskel-MR steht ein sehr sensitives Verfahren zur Lokalisation vaskulitisch betroffener Muskelareale zur Verfügung. Die Signalanhebung in der T2-Richtung deutet auf die Wahl des Biopsieortes.

Vor jeder Biopsie ist natürlich die nichtinvasive Diagnostik auszuschöpfen. Speziell sind die sog. Seromarker (Tabelle 10) zu suchen. Biopsate sind nicht nur „konventionell“, sondern – speziell bei Kleingefäßvaskulitiden – auch immunhistochemisch zu untersuchen.

Tabelle 10

Differentialdiagnostische Unterscheidungskriterien bei Kleingefäßvaskulitiden („small vessel vasculitides“)

	Schönlein-Henoch Purpura	Kryoglobulin. Vaskulitis	Mikroskop. Polyangiitis	Wegener'sche Granulomatose	Churg- Strauss-S.
IgA-Ablagerung im Gefäß	+	∅	∅	∅	∅
IgG-Ablagerungen im Gefäß	∅	+	∅	∅	∅
Kryoglobuline im Blut und Gefäß	∅	+	∅	∅	∅
Hepatitis C Virusgenom im Blut** und Gefäß	∅	HCV-RNA	∅	∅	∅
ANCA im Blut	∅	∅	MPO-ANCA	PR3-ANCA	(+)*
Keine Ig-Ablagerungen im Gefäß ('pauci-immun')	∅	∅	+	+	+/∅
Nekrotisierende Granulome	∅	∅	∅	+	+
Asthma/Eosinophilie (>10%)	∅	∅	∅	∅	+

*bei ca. 30% treten MPO-ANCA oder PR3-ANCA auf

**oder im Kryopräzipitat

***meist: Respirationstrakt

Die definitive Diagnose resultiert aus der Summe der diagnostisch zusammengetragenen Mosaiksteine.

► Gezielte Anamnese

Der ANACA-Nachweis erfolgt zunächst mit der indirekten Immunfluoreszenztechnik (IFT).

Die definitive Diagnose resultiert aus der Summe der diagnostisch zusammengetragenen Mosaiksteine (klinisches Bild, Histologie, Immunserologie, Immunhistochemie).

Prognose

Die Prognose basiert somit auf dem Aufbau eines diagnostischen Mosaiks. Fehlt ein Mosaikstein, dann kommt es leicht zu Verwechslungsmöglichkeiten. Diese können gravierende Konsequenzen nach sich ziehen, da sich die PSV durchaus im Hinblick auf die Prognose und somit auf die einzuschlagende Therapierichtung unterscheiden:

- Ein Patient mit Purpura, Abdominalschmerz und Nephritis kann an einer Schönlein-Henoch-Erkrankung mit guter Prognose oder an einer Mikroskopischen Polyangiitis mit schlechter Prognose erkrankt sein. Zu der klinischen Diagnose müssen Serologie (ANCA?) und Immunhistochemie (IgA-Depots in situ?) herangezogen werden.
- Ein Patient mit z. B. therapieresistenter Temporalarteriitis muß trotz eindeutigen klinischem Befund (palpable, druckdolente A. temporalis; sonographisch Halo-Phänomen) bioptisch untersucht werden, da in einigen Fällen von „Nicht-Riesenzell“-Angiitiden auch die Temporalarterie betroffen sein kann!
- Ein Patient mit Kleingefäßvaskulitis kann (selten) neben Kryoglobulinen, Komplementverbrauch und HCV-Nachweis auch ANCA-positiv sein. Differentialdiagnostische Unterscheidungskriterien bei Kleingefäßvaskulitiden zeigt die Tabelle 10.

Diagnostisches Procedere

Die Komplexität der klinischen Manifestation und die für diese Krankheitsgruppe häufig wenig spezifischen labordiagnostischen Möglichkeiten zwingen zur ► **gezielten Anamnese** (vgl. Tabelle 3 und 4) und zur sorgfältigsten gebietsübergreifenden körperlichen Untersuchung (ggf. inkl. Konsiliaruntersuchung!), zur relativ breiten Labordiagnostik (Ausschlußdiagnostik: Tumor-, Infektionskrankheiten) und letztlich natürlich zum morphologischen Nachweis der Gefäßschädigung, entweder durch hochauflösende bildgebende Verfahren und/oder Biopsie.

Labor

Labortechnisch gibt es keinen eine Vaskulitis beweisenden „Marker“. So beobachtet man prinzipiell diagnoseassoziierte, aktivitätsassoziierte und/oder organbezogene Laborparameter. Im Verlauf der Erkrankung kommt bei der Differentialdiagnose Rezidiv vs. Infektion den Infektions-assoziierten Laborparametern wichtige Bedeutung zu.

ANCA-Nachweis

Der ANCA-Nachweis erfolgt zunächst mit der indirekten Immunfluoreszenztechnik (IFT). Hierzu werden alkoholfixierte, humane neutrophile Granulozyten mit dem zu untersuchenden Serum inkubiert. Die gebundenen Autoantikörper (ANCA) werden mit Fluoreszein markierten Antiimmunglobulin-Antikörpern sichtbar gemacht. Diese Methode ist im Rahmen einer multizentrischen EU-Studie standardisiert. Man unterscheidet zwei unterschiedliche Fluoreszenzmuster, die zur Unterteilung der ANCA in die Subtypen (cANCA, pANCA, davon noch abgegrenzt die atypischen ANCA) führt.

pANCA oder ANA: pANCA weisen sich durch eine perinukleäre, z. T. auch nukleär verstärkte Immunfluoreszenz, aus. Oft ist das Fluoreszenzbild nicht von antinukleären Antikörper (ANA) zu unterscheiden. Deshalb ist eine zusätzliche Testung der Seren auf Hep-2-Zellen erforderlich, an die ANA, aber nicht ANCA binden. Da pANCA und ANA aber auch gleichzeitig vorliegen können, geht man von einem positiven

Ein pANCA ist ein zunächst unspezifischer Befund, der einer weiteren Differenzierung bedarf.

ELISA haben sich zur Identifizierung der ANCA-Subtypen durchgesetzt.

► Kryoglobuline

► Rheumafaktor

Autoantikörper sind hilfreich bei der Therapieplanung.

pANCA-Nachweis dann aus, wenn der Titer auf, Neutrophilen um zwei Verdünnungsstufen über dem auf Hep-2-Zellen liegt. Zusätzlich zeigen die pANCA bei Verwendung einer anderen Fixationstechnik (Aldehyde statt Alkohol) eine rein zytoplasmatische Fluoreszenz, worin sie sich ebenfalls von den ANA unterscheiden (letztere färben lediglich die Kerne an). Ein pANCA ist somit ein zunächst unspezifischer Befund, der einer weiteren Differenzierung bedarf. Besondere Bedeutung hat hierbei die Bestimmung der Subspezifität mittels ELISA (s. u.) da nur MPO-(p)ANCA eine gesicherte immundiagnostische Bedeutung zukommt.

Atypische ANCA: Atypische ANCA (Akronyme: aANCA bzw. xANCA) zeigen z. B. eine „diffus-wolkige, schneegestöberartige“ Fluoreszenz. Sie sieht dem pANCA oft sehr ähnlich und wird deshalb als eine pANCA-Variante klassifiziert. Sie spielen für die klinische Diagnostik keine Rolle.

Neben dem Standard-Screening mit der IFT lassen sich ANCA auch mit ELISA, RIA, Immunoblotting und Immunpräzipitation bestimmen.

ELISA haben sich zur Identifizierung der ANCA-Subspezifitäten durchgesetzt. Hier werden biochemisch hochgereinigte Antigenpräparationen der ANCA-Zielantigene (z. B. PR3, MPO) eingesetzt. Gut standardisierte Testsysteme (z. B. cANCA und PR3-ANCA) zeigen eine hohe Korrelation mit den Ergebnissen in der IFT bzw. dem ELISA, wie jüngst eine große prospektive Studie bestätigte. Bei weniger standardisierten Systemen finden sich jedoch noch viele falsch positive und falsch negative Befunde. Auch aus diesem Grunde sind die ELISA nicht primär als Screening-Verfahren zu empfehlen. Zur Differenzierung der pANCA sind sie jedoch unverzichtbar.

Kryo-Nachweis

► **Kryoglobuline** sind in Kälte präzipitierende Komplexe, bestehend aus einem und/oder mehreren mono- und polyklonalen Immunglobulinen. Häufigste Ursache einer gemischten Kryoglobulinämie mit einem IgM und einem IgG-Anteil ist eine Hepatitis C-Virus (HCV-)Infektion. Obwohl über 50% der chronischen HCV-Infektionen mit einer gemischten Kryoglobulinämie einhergehen, finden sich klinische Zeichen einer kryoglobulinämischen Vaskulitis (CV = „cryoglobulinemic vasculitis“) nur bei etwa 1/3 Patienten.

Für den Nachweis von Kryoglobulinen wird das Blut in vorgewärmten Röhrchen abgenommen und für 2 Stunden in 37° C warmem Wasserbad bis zum Abschluß der plasmatischen Gerinnung inkubiert. Dabei muß eine relativ große Blutprobe (mindestens 20 ml) entnommen werden. Nach dem Zentrifugieren wird das Serum über 36 h bei 4° C inkubiert. Die dabei präzipitierenden Kryoglobuline werden nach ihrer Proteinmenge in mg/l oder nach ihrem Volumen als Cryocrit quantifiziert. Die Typisierung nach mono- und polyklonalen Bestandteilen erfolgt mit der Immunelektrophorese- oder fixation. In über 75% der Fälle weisen Kryoglobuline ► **Rheumafaktor** (RF-)Aktivität auf. Im Kryopräzipitat sind HCV-Antigen und HCV-Antikörper angereichert und somit nachweisbar, wenn eine HCV-induzierte Kryoglobulinämie vorliegt (diese aufwendige Untersuchung sollte allerdings nur erfolgen, wenn die Serumanalysen (HCV-Antikörper bzw. HCV-RNA) negativ ausgefallen sind und weiterhin der dringende Verdacht auf eine HCV-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis vorliegt.

Autoantikörper

Autoantikörper (z. B. ANCA oder ANA) sind sowohl diagnoseassoziiert (Tabelle 11) als auch aktivitätsassoziiert und damit initial nicht nur richtungsweisend, sondern im weiteren Verlauf auch hilfreich bei der Therapieplanung (s.u.). cANCA (PR3-ANCA) weisen eine hohe Spezifität für den M. Wegener auf. pANCA (MPO-ANCA) sind sehr stark mit der mikroskopischen Polyangiitis (inkl. der idiopathisch nekrotisierenden

Tabelle 11
Diagnoseassoziierte Laborparameter

Bluteosinophilie (>10%)	Churg-Strauss Syndrom
Hepatitis Bs-Antigen	Polyarteriitis nodosa
Hepatitis C-Antigen/HCV/RNA	Kryoglobulinämische Vaskulitis
cANCA (PR3-ANCA)	Wegener'sche Granulomatose
pANCA (MPO-ANCA)	Mikroskopische Polyangiitis
Kryoglobuline	Kryoglobulinämische Vaskulitis
Endothelzellantikörper	M. Kawasaki

► **Aktivitätsassoziierte Parameter**

► **Komplementerniedrigung**

► **ANCA-Titer**

In der kompletten Remission läßt sich der ANCA häufig nicht mehr nachweisen.

► **Faktor VIII-assoziiertes Antigen**

► **Procalcitonin-Wert**

Neben der Bestimmung der Nierenfunktionsparameter muß stets eine Urinanalyse erfolgen.

Glomerulonephritis) assoziiert. Hochtitrige Rheumafaktoren (meist monoklonale IgM-Antikörper gegen IgG) weisen mit den Kryoglobulinen auf eine kryoglobulinämische Vaskulitis. Zunehmend kommt immunologischen und molekularbiologischen Techniken zum Nachweis zugrundeliegender Virusinfektionen (z. B. Hepatitis B- und C-Virus bei der klassischen Panarteriitis nodosa und der „Essentiellen Kryoglobulinämie“) diagnostische Bedeutung zu.

Die ► **aktivitätsassoziierten Parameter** (Tabelle 12) sind zur weiteren Verlaufsbeobachtung von großer Wichtigkeit. Prinzipiell signalisiert das Ausmaß der Akutphase-Reaktanten (BSG, CRP, Leuko-/Thrombozytose, etc.) auch die Aktivität der Vaskulitis. Die stärker mit der Immunpathogenese assoziierten Parameter weisen demgegenüber aber eine etwas höhere Spezifität aus (z. B. auch bei der DD zur Infektion) s.u.). Bei den Immunkomplexvaskulitiden signalisiert die ► **Komplementerniedrigung** (CH₅₀, C₃, C₄) die fortbestehende Krankheitsaktivität, sofern ein kongenitaler Komplementdefekt ausgeschlossen ist. Ein persistierender oder sogar ansteigender ► **PR3-ANCA bzw. MPO-ANCA Titer** deutet auf eine weiterhin aktive bzw. in ihrer Aktivität wieder zunehmenden pauci-immunen Vaskulitis hin; in der kompletten Remission läßt sich demgegenüber der ANCA häufig nicht mehr nachweisen. Da natürlich in beiden Fällen keine absolute Korrelation zwischen Klinik und Laborwert besteht, müssen andere Parameter zur Aktivitätsbeurteilung stets ergänzend hinzugezogen werden. So geht die Endothelzellschädigung (allerdings nicht nur die vaskulitisch bedingte) mit einer Erhöhung z. B. des ► **Faktor VIII-assoziierten Antigens** einher. Auch lösliche Zytokinrezeptoren (sIL₂-Rezeptor) oder Rezeptoren für Adhäsionsmoleküle (sICAM-1) werden zunehmend als brauchbare Aktivitätsparameter beschrieben.

In der Langzeitbeobachtung kommt es immer wieder zu Rezidiven und/oder Infektionen. Diese Differentialdiagnose ist nie einfach. Auf den Titeranstieg (oder das Wiederauftreten) des ANCAs bei Rezidiven der WG oder der MPA wurde schon hingewiesen; dieser Titeranstieg findet sich allerdings nur bei einem Teil der Patienten. Mit dem ► **Procalcitonin-Wert** gibt es einen neuen Serum-Marker, der die Unterscheidung zwischen Vaskulitisrezidiv und Infektion erleichtert.

Tabelle 12
Aktivitätsassoziierte Laborparameter

Komplementv Spiegel	Immunkomplexvaskulitiden
ANCA-Titer	pauci-immune Vaskulitiden
Faktor VIII-assoziiertes Antigen	Indikator für den Endothelzellschaden
Leuko- und Thrombozytose	Entzündungsaktivität
BSG erhöht, CRP erhöht etc.	Entzündungsaktivität
Lösliches Thrombomodulin	Indikator für den Endothelzellschaden
Löslicher IL2-Rezeptor	Indikator für die T-Zell- (und B-Zell?) Aktivierung

Organbezogene Diagnostik

Die organbezogene Diagnostik (Tabelle 13) richtet sich natürlich nach dem klinischen Befallsmuster. Es ist aber stets – auch bei klinisch unauffälligem Befund – nach einer Nierenbeteiligung zu suchen. Somit muß neben der Bestimmung der Nierenfunktions-

Während der immunsuppressiven Behandlung muß immer mit einer Infektion gerechnet werden.

parameter stets eine Urinanalyse (Sediment!) erfolgen. Die Dünnschicht-Computertomographie hat sich auch bei den systemischen Vaskulitiden, insbesondere den Kleingefäßvaskulitiden, als wesentlich sensitiver als das konventionelle Röntgenbild erwiesen, sie erfordert aber spezielle Erfahrung in der Unterscheidung zwischen aktiv entzündlichen und postentzündlichen Veränderungen. Die Domäne der Bronchoskopie und bronchoalveolären Lavage ist die Diagnose infektiöser Komplikationen. Beim Churg-Strauss-Syndrom hat sich die BAL-Eosinophilie als sensitiver Aktivitätsparameter erwiesen. Ferner ist nach diskreten neurologischen Symptomen (auch periphere Neuropathie!) zu fahnden, ggf. sind technische Ergänzungsuntersuchungen zu veranlassen.

Nach gestellter Diagnose muß während der immunsuppressiven Behandlung immer mit einer Infektion gerechnet werden. Die Differentialdiagnose zwischen „Rezidiv/Exazerbation“ der Grunderkrankung einerseits und „opportunistische Infektion“ andererseits ist fast immer schwer und nicht rein klinisch zu treffen. In Tabelle 14 sind mit der Cytomegalie-Virusinfektion (CMV) und der Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP) zwei nicht ganz selten anzutreffende Komplikationen dargestellt, die sowohl ein Rezidiv an der Lunge (z. B. PCP) oder eine „Überbehandlung“ mit z. B. Cyclophosphamid (z. B. CMV-induzierte Leukopenie) vortäuschen können.

Tabelle 13

Organbezogene Labordiagnostik

(Mikro)hämaturie	Glomerulonephritis? Cyclophosphamidcystitis?
Kreatinin erhöht CK erhöht, Aldolase erhöht	Glomerulonephritis Myositis? Myocarditis? DD: Vaskulitis
Leberenzyme erhöht	Polyarteriitis nodosa? Kryoglobulinämische Vaskulitis?
Bronchoalveoläre Lavage (BAL): mit Erythrozyten mit Neutrophilen mit Eosinophilen	alveoläres Hämorrhagie Syndrom neutrophile Alveolitis Krankheitsaktivität bei Churg-Strauss-S.
Hepatitis C-Virus Ag/AK	Essentiell gemischte Kryoglobulinämie

Tabelle 14

Infektions-assoziierte Laborparameter

pp65	Cytomegalievirusinfektion
Procalcitonin	V. a. bakterielle Infektion
Pneumocystis c. P. c.	Pneumonie
Zysten in BAL	

1. Worauf begründet sich der Anfangsverdacht auf eine Vaskulitis?

2. Was sind die 3 diagnostischen Säulen der systemischen Vaskulitiden ?

3. Welche serologischen Befunde helfen bei der Differenzierung von Kleingefäß-Vaskulitis-Entitäten?

Fragen und Antworten zur Erfolgskontrolle

Die Kombination von indirekten Hinweisen („Alarmsymptome“) und direkten Hinweisen (Leitsymptome). Zu den indirekten Hinweisen zählen Allgemeinsymptome, rheumatische Beschwerden und Anstieg der Akutphase Proteine. Die Leitsymptome weisen direkt auf die Gefäßläsion der kleinen, mittelgroßen und/oder großen Gefäße hin.

1. Klinisches Bild
2. Serologische Befunde
3. Histologie (Angiographie)

cANCA (PR3-ANCA): Hohe Spezifität für den Morbus Wegner.

pANCA (MPO-ANCA): Starke Assoziation mit der mikroskopischen Polyangiitis.

Kryoglobuline: Häufigste Ursache durch Hepatitis C Virusinfektion.

ANA: Charakteristisch für Kollagenosen.

4. Welches sind die häufigsten PSV in internistischen und allgemeinärztlichen Patienten-Kollektiven?

5. In welche diagnostischen Kategorien werden die sekundären Vasculitiden unterteilt?

Die häufigste Angiitis ist die Temporal- (Riesenzell-) Arteriitis. An zweiter Stelle steht die Gruppe der ANCA-assoziierten Vasculitiden (d. h. Morbus Wegner, mikroskopische Polyangiitis, Churg-Strauss-Syndrom).

Die Unterteilung richtet sich nach der „Grunderkrankung“ oder dem Auslöser der Immunvasculitis:

1. Entzündliche Erkrankungen unklarer Ätiologie
2. Infektionskrankheiten
3. Neoplasien
4. Intoxikationen
5. Medikamente

Literatur

1. de Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E (submitted) **Development and validation of a disease extent index for ANCA-associated vasculitides**. Arthritis Rheum
2. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, Lesavre Ph, Lüdemann J, Rasmussen N, Sinico RA et al (1998) **Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis Kidney**. Int 53: 743-753
3. Hoffman GS, Specks U (1998) **Antineutrophil cytoplasmic antibodies**. Arthritis Rheum 41: 1521-1537
4. Hunder GG (1996) **Vasculitis: Diagnosis and therapy**. Am J Med 100 (Suppl. A): 375-455
5. Jennette JC, Falk RJ (1997) **Small-vessel vasculitis**. N Engl J Med 337: 1512-1523
6. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ (1998) **Diagnostic predictive value of ANCA serology**. Kidney Int 53: 796-798
7. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon A, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Reese A, van Es LA, Waldherr R, Wiik A (1994) **Nomenclature of Systemic Vasculitides: the proposal of an international consensus conference**. Arthritis Rheum, 37: 187-192
8. Kallenberg CGM (1998) **Laboratory findings in the vasculitides**. Bailliere's Clin Rheumatol 11: 395-421
9. Lamprecht P, Schnabel A, Gross WL (1998) **Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vasculitis**. Dtsch Med Wschr 123: 637-642
10. Luqmani RA, Exley AR, Kitas AR, Bacon PA (1997) **Disease assessment and management of the vasculitides**. Bailliere's Clin Rheumatol 11: 423-446
11. Muhle C, Koltze H, Spielmann RP, Reinhold-Keller E, Richter C, Beigel A, Gross WL, Heller M (1993) **MRI of the head in Wegener's granulomatosis - result of a prospective study**. Clin Exp Immunol 37: Suppl
12. Savage COS, Harper L, Adu D (1997) **Primary systemic vasculitis**. LANCET 349: 553-558
13. Reuter M, Schnabel A, Wesner F, Tetzlaff K, Schirmacher J, Oppermann HC, Gross WL, Heller M (1998) **Assessment of pulmonary disease activity in Wegener's granulomatosis: A computed tomographic study based on 98 staging examinations in 73 patients**. Chest 114: 500-506
14. Watts RA, Scott DGI (1997) **Classification and epidemiology of the vasculitides**. Bailliere's Clin Rheumatol 11: 191-217