

B. Hellmich
P. Lamprecht
P.M. Aries
W.L. Gross

Frühdiagnose von Vaskulitiden

Early diagnosis of vasculitides

■ **Zusammenfassung** Die häufig noch uncharakteristischen Symptome bei Erstmanifestation einer Vaskulitis wie Myalgien, Fieber und Gewichtsverlust führen nicht selten zu Verzögerungen in der Diagnosestellung. Organspezifischere Symptome wie Hämoptysen, Dyspnoe, Epistaxis, Ödeme oder Organinfarkte treten hinzu, wenn als Folge der Vaskulitis be-

reits eine Funktionsminderung der betroffenen Organsysteme besteht. Eine gezielte serologische Diagnostik, insbesondere die Bestimmung von anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) oder Kryoglobulinen kann eine frühe Diagnosestellung von Kleingefäßvaskulitiden erleichtern. Moderne bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie, Computertomographie, Positronenemissionstomographie und Sonographie sind für die Frühdiagnose von Vaskulitiden bedeutsam, da sie eine Diagnose oft noch subklinischer Manifestationen ermöglichen und die Auswahl eines Ortes zur Gewinnung einer Biopsie erleichtern. Die biopsische Sicherung ist immer noch der Goldstandard in der Diagnostik der Vaskulitiden.

Funktionell relevante Spätschäden als Folge einer Vaskulitis können durch eine frühzeitig eingeleitete Therapie in ihrer Schwere deutlich reduziert werden. Voraussetzung hierfür ist die möglichst frühe und präzise Diagnosestellung.

■ **Summary** The often unspecific symptoms like myalgias, fever and weight loss at the onset of vasculitides are a frequent cause for a

delay in diagnosis. Organspecific symptoms like hemoptysis, dyspnoea, epistaxis, edema and organ infarcts are present when organ dysfunction occurs as a result of vasculitis. Targeted serologic testing including antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) and cryoglobulins allows early diagnosis of certain vasculitides. Modern imaging techniques like magnetic resonance imaging, computed tomography, positron-emission tomography and ultrasound are cornerstones for an early diagnosis as they allow the detection of subclinical disease and are helpful in the identification of a site for biopsy. Biopsic proof of vasculitis is still the gold standard for diagnosis.

Functionally relevant damage caused by systemic inflammatory disorders can be reduced or sometimes avoided by early initiation of treatment. This requires a correct diagnosis is made as early as possible.

■ Schlüsselwörter

Frühdiagnostik – Vaskulitis – ANCA – Autoantikörper – Bildgebung

■ **Key words** Early diagnosis – vasculitis – ANCA – autoantibodies – imaging

Eingegangen: 15. September 2005
Akzeptiert: 14. Oktober 2005

Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Hellmich (✉)
Abt. für Innere Medizin
Rheumatologie und Immunologie
Rheumaklinik Bad Bramstedt
und Poliklinik für Rheumatologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Oskar-Alexander-Straße 26
24576 Bad Bramstedt
Tel.: 041 92/90-25 84
Fax: 041 92/90-23 89
E-Mail: bernhard.hellmich@rheuma.uni-luebeck.de

Peter Lamprecht · Peer Malte Aries
Wolfgang L. Gross
Poliklinik für Rheumatologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck und
Rheumaklinik Bad Bramstedt

Einleitung

Aufgrund der vielfältigen und sich meist allmählich verstärkenden klinischen Symptomatik der einzelnen Krankheitsbilder wird in der klinischen Praxis die Diagnose „Vaskulitis“ häufig erst mit erheblicher zeitlicher Verzögerung gestellt. Die in Abbildung 1 dargestellten Ergebnisse einer Analyse von 1142 Patienten des interdisziplinären Vaskulitzentrums Schleswig-Holstein zeigt jedoch eine große interindividuelle Spannweite des Zeitintervalls vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung, welche bei gleicher Diagnose von wenigen Tagen bis zu mehreren Jahren reicht. Neben der zu Beginn oft uncharakteristischen Klinik wird die Diagnosestellung auch dadurch erschwert, dass Vaskulitiden per se mit einer Inzidenz von 48–54 pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr zu den seltenen Erkrankungen zählen, die einzelnen Entitäten aber noch weitaus seltener auftreten (z. B. Inzidenz des Churg-Strauss-Syndroms: 1 pro 1 Mio. Einwohner) [1]. Die Latenz bis zur richtigen Diagnose verlängert sich vor allem dann, wenn typische Leitsymptome fehlen. Die wird am Beispiel der Riesenzellarteritis besonders deutlich: bei Vorliegen einer Temporalarteriitis betrug der mediane Zeitraum bis zur Diagnosestellung 3 Monate, bei Manifestation in Form eines entzündlichen Aortenbogensyndroms 14,5 Monate (Abb. 1). Probleme in der Diagnose bereiten nicht selten auch sekundäre Vaskulitiden (z. B. HCV-assoziierte Kryoglobulinämische Vaskulitis, Rheumatoide Vaskulitis), da neue

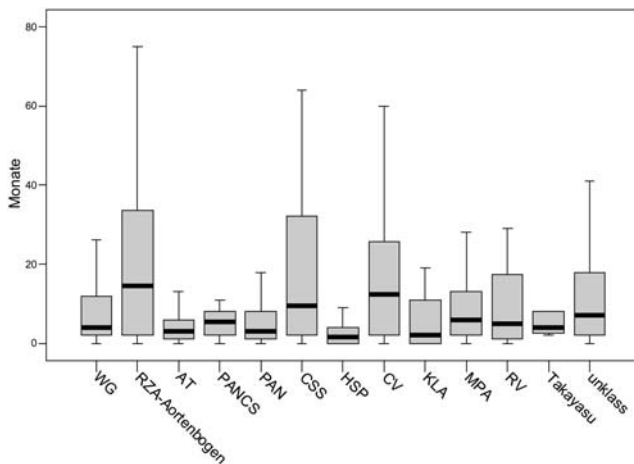


Abb. 1 Zeitintervall in Monaten (Median mit Quartilen) vom Beginn erster Symptome bis zur Diagnosestellung bei 1142 Patienten mit primärer und sekundärer Vaskulitis. Abkürzungen: WG, Wegenersche Granulomatose; RZA, Riesenzellarteritis; AT, Arteriitis temporalis; PANCS, primäre Angiitis de ZNS; PAN, Panarteriitis nodosa; CSS, Churg-Strauss-Syndrom; HSP, Henoch Schönlein Purpura; CV, kryoglobulinämische Vaskulitis; KLA, kutane leukozytoklastische Vaskulitis; MPA, mikroskopische Polyangiitis; RV, TA, Takaysau; unklass, unklassifizierbare Vaskulitis

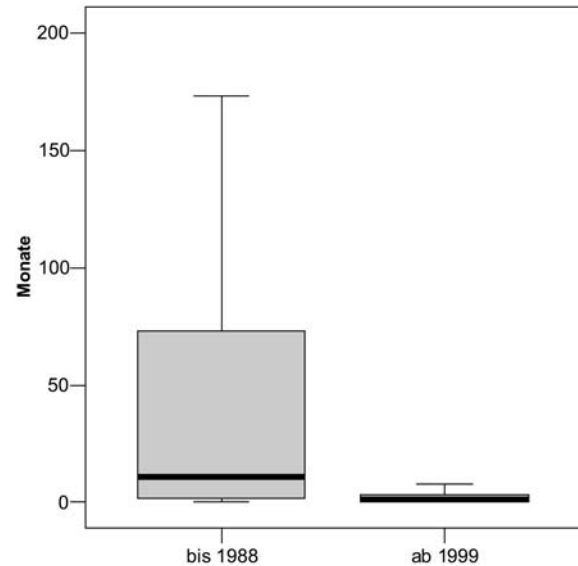


Abb. 2 Medianes Zeitintervall (in Monaten) vom Beginn erster Symptome bis zur Diagnosestellung bei 117 Patienten mit Wegenerscher Granulomatose und Symptombeginn vor (vor 1. 1. 1988; n=53) und nach (ab 1. 1. 1999; n=64) Einführung der ANCA-Bestimmung in die Routinediagnostik

Symptome (z. B. Schwerpunktneuropathie) zwar erkannt, aber nicht als Manifestation einer Vaskulitis sondern z. B. als unerwünschte Nebenwirkung der Medikation oder anderweitige Begleiterscheinung der schweren Grunderkrankung interpretiert werden.

Neben dem Vorliegen einer möglichst typischen klinischen Symptomatik erleichtern serologische Tests und technische Untersuchungsverfahren die Diagnosestellung. So zeigt eine Auswertung des eigenen Krankengutes (Abb. 2), dass die Einführung der ANCA-Testung in die klinische Routine das Intervall bis zur korrekten Diagnosestellung von medianen 11 Monaten auf 1 Monat reduziert hat. Jedoch besteht bei unkritischer und unselektiver Anwendung neuer Diagnoseverfahren die Gefahr einer Fehldiagnose, so dass die Beurteilung immer vor dem Hintergrund einer passenden klinischen Symptomatik erfolgen muss. Die folgende Darstellung zur Frühdiagnose der Vaskulitiden widmet sich daher insbesondere der kritischen Befundinterpretation.

Anamnese und klinischer Befund

Bei einer chronischen (progressiven) Entzündungsreaktion, die nicht auf Antibiotika anspricht, sollte immer an die Möglichkeit einer autoimmunologischen Systemerkrankung gedacht werden. Bestehen zudem Symptome einer Organischämie (z. B. akrale Nekrosen, Angina etc.) sollte eine systematische Diagnostik zum Ausschluss einer Vaskulitis erfolgen.

Eine frühzeitige Diagnosestellung wird häufig dadurch erschwert, dass bei Krankheitsbeginn lediglich unspezifische Allgemeinsymptome erfragbar sind. Eine systematische Befragung von 155 Patienten mit Wegenerscher Granulomatose (WG) ergab, dass zu Beginn der Erkrankung am häufigsten migratorische Oligoarthritis oder Arthralgien, Nachtschweiß, Sinusitiden, oder bei schweren Verläufen auch Fieber, als häufigste Symptome angegeben werden [2]. Meist führen erst im Verlauf hinzutretende schwere Organmanifestationen wie eine Glomerulonephritis oder eine Lungenbeteiligung zur Diagnose, da diese durch den drohenden Verlust der Organfunktion eine rasche Abklärung erzwingen.

Für die Frühdiagnose einer Vaskulitis ist bedeutsam, dass in der organspezifischen Anamnese Leitsymptome einer Vaskulitis (Tab. 1) dezidiert abgefragt werden, da diese oft nur in der Vergangenheit bestanden haben (z.B. rotes Auge bei Episkleritis) und vom Patienten nicht mit den aktuellen Beschwerden in Verbindung gebracht werden. Auffällige Befunde müssen dann durch ergänzende klinische, serologische und technische Untersuchungsverfahren weiter abgeklärt werden. Hierbei hat sich ein interdisziplinäres Vorgehen unter Einbeziehung von Neurologen, HNO-Ärzten, Ophthalmologen, Nephrologen und Radiologen bewährt [2–5]. Die exakte Klassifikation und Zuordnung der Vaskulitis zu einem definierten Krankheitsbild (z.B. mikroskopische Polyangiitis oder WG) anhand der objektivierbaren Krankheitsmanifestationen stellt den letzten Schritt im diagnostischen Vorgehen dar.

Klassifikation

Die Vaskulitiden bilden ein weites Spektrum verschiedenster klinischer Manifestationen ab und Überlappungen des klinischen Bildes zwischen den einzelnen Entitäten häufig sind, was den Versuch einer Klassifikation erschwert. Während sekundäre Vaskulitiden nach der zugrundeliegenden Grunderkrankung klassifiziert werden, richtet sich die Einteilung der primären Vaskulitiden nach klinischen und histologischen Charakteristika der einzelnen Entitäten [6]. Dabei stößt man in der klinischen Praxis nicht selten auf Schwierigkeiten. So kann z.B. eine primäre Kleingefäßvaskulitis mit einem Befall großer Gefäße wie der Temporalarteriitis einhergehen und so klinisch eine Riesenzellarteriitis imitieren. Auch können als typisch geltende Charakteristika der Erkrankung (z.B. ein Asthma bronchiale beim Churg-Strauss-Syndrom oder eine HNO-Beteiligung bei WG) erst in späteren Krankheitsstadien auftreten oder gar gänzlich fehlen.

Im Jahr 1990 wurden durch eine Arbeitsgruppe der Amerikanischen Gesellschaft für Rheumatologie (ACR) anhand von Fällen mit histologischer Sicherung Kriterien zur Klassifikation der primären Vaskulitiden erarbeitet, mit dem Ziel nach klinischer und histologischer Etablierung der Diagnose „primäre Vaskulitis“ eine Zuordnung zu einem definierten Krankheitsbild zu ermöglichen [7]. Da das klinische Bild der einzelnen Entitäten zahlreiche Gemeinsamkeiten aufweist, erfüllen nicht wenige Patienten die Klassifikationskriterien für mehrere Vaskulitiden

Tab. 1 Frühdiagnose primärer systemischer Vaskulitiden

Leitsymptom	Befund	Verdachtsdiagnose	Typisch für	Weiterführende Diagnostik
Schläfenkopfschmerz	A. temporalis verhärtet	Arteriitis temporalis	RZA	Duplexsonographie, Biopsie
Claudicatio am Arm	Seitendifferenzierender Blutdruck	Stenose der arteriellen Strombahn	TA, RZA	Duplexsonographie, MRT-Angiographie, PET
Angina abdominalis	Blutige Diarrhoe	Mesenterialischämie	PAN, CSS	Angiographie, Endoskopie
Angina pectoris	Koronarinsuffizienz	Koronare Vaskulitis	PAN, TA, CSS	Koronarangiographie
Fußheberschwäche	Parese	Schwerpunktneuropathie	PAN, WG, CSS, CV	Elektro-neurographie, ggf. Nervenbiopsie
Cephalgien	unspezifisch	ZNS-Vaskulitis, Pachymeningitis	PANCS, WG,	MRT Hirn, ggf. Liquoranalyse
Rotes Auge	Episkleritis	Episkleritis	WG, M. Behcet	Fundoskopie, Ophthalmolog. Konsil
Hämoptysen	Blutiges Sputum	Alveoläre Hämorrhagie	WG, MPA	Bronchoskopie mit Lavage
Husten, Dyspnoe	Lungenrundherd	Granulom	WG	Röntgen, HR-CT der Lunge, Bronchoskopie
Inspirat. Stridor	Subglott. Stenose	Subglottische Stenose	WG	HNO-Konsil, Laryngoskopie
Rote Hautflecken	Purpura	Hautvaskulitis	WG, CV, CSS, HSP	Ggf. Biopsie
Hautknoten	Nodöse Vaskulitis	Granulome, Vaskulitis	WG, PAN	Ggf. Biopsie
Beinschwellung	Ödeme	Glomerulonephritis	MPA, WG, CV, HSP	Urinanalyse, ggf. Nierenbiopsie
Gelenkschwellung	Gelenkerguss	Arthritis	alle	Arthroskopie
Blutiger Schnupfen	Borkige Rhinitis	Granulomatöse Sinusitis	WG	MRT oder CT der Nasennebenhöhlen

Abkürzungen: RZA Riesenzellarteriitis, TA Takayasu Arteriitis, PAN Panarteriitis nodosa, WG Morbus Wegener, MPA mikroskopische Polyangiitis, CSS Churg Strauss Syndrom, CV kryoglobulinämische Vaskulitis, HSP Henoch-Schönlein Purpura, PET Positronenemissionstomographie

Tab. 2 Definition der primären Vaskulitiden (Chapel Hill Konsensus-Konferenz 1992)

Vaskulitiden großer Gefäße	
<i>Riesenzellarteriitis</i>	Granulomatöse Arteriitis der Aorta und ihrer großen Äste mit Prädilektion für die extrakraniellen Äste der A. carotis, Temporalarterie häufig betroffen; üblicherweise Patienten jenseits des 40. Lebensjahres; assoziiert mit Polymyalgia rheumatica
<i>Takayasu Arteriitis</i>	Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste; üblicherweise Patienten vor dem 40. Lebensjahr
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	
<i>Polyarteriitis nodosa</i>	Nekrotisierende Entzündung der mittelgroßen oder kleinen Arterien; keine Glomerulonephritis; keine Vaskulitis der Arteriolen, Kapillaren und Venolen
<i>Kawasaki-Erkrankung</i>	Arteriitis der mittelgroßen und kleinen Arterien; häufig assoziiert mit dem mukokutanen Lymphknotensyndrom; Koronararterien häufig, Aorta und Venen z. T. betroffen; üblicherweise im Kindesalter
Vaskulitis kleiner Gefäße	
<i>Wegenersche Granulomatose*</i>	Granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes und nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße, z. B. der Kapillare, Venolen, Arteriolen und Arterien, meist nekrotisierende Glomerulonephritis
<i>Churg-Strauss-Syndrom*</i>	Eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts und nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße, die mit Asthma und Bluteosinophilie assoziiert ist
<i>Mikroskopische Polyangiitis*</i>	Nekrotisierende Vaskulitis kleiner Gefäße mit fehlenden oder minimalen Immunkomplexablagerungen <i>in situ</i> ; z. T. nekrotisierende Arteriitis der kleinen und mittelgroßen Arterien; meist nekrotisierende Glomerulonephritis, häufig pulmonale Kapillaritis
<i>Henoch-Schönlein-Purpura</i>	Vaskulitis der kleinen Gefäße mit überwiegend IgA-haltigen Immundepots <i>in situ</i> ; betroffen sind typischerweise Haut, GI-Trakt und Glomerula; Arthralgien oder Arthritiden
<i>Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis</i>	Vaskulitis der kleinen Gefäße, z. B. Kapillaren, Venolen mit Kryoglobulindepots <i>in situ</i> und mit Kryoglobulinen im Serum; Haut und Glomerula häufig betroffen
<i>Kutane leukozytoklastische Angiitis</i>	Isolierte leukozytoklastische Angiitis der Haut ohne systemische Vaskulitis oder Glomerulonephritis

* ANCA-assoziierte Vaskulitiden

gleichzeitig, was die Anwendung der ACR-Kriterien erschweren kann. Um neueren Entwicklungen wie der Abgrenzung der mikroskopischen Polyangiitis als eigenständiges Krankheitsbild Rechnung zu tragen, wurden von einer Expertenkonferenz in Chapel Hill (North Carolina, USA) im Jahre 1992 Definitionen für verschiedene primär-systemische Vaskulitiden erarbeitet [8]. Dabei erfolgte eine Einteilung der primären Vaskulitiden nach der Größe der betroffenen Gefäße (Vaskulitiden kleiner, mittelgroßer und großer Gefäße), da die in diesen Subgruppen enthaltenen Erkrankungen gemeinsame klinische Charakteristika aufweisen (Tab. 2).

Retrospektive Untersuchungen konnten zeigen, dass sowohl die ACR-Kriterien als auch die Chapel-Hill-Definitionen nur zur Klassifikation bei bereits etablierter Diagnose „Vaskulitis“, nicht jedoch zur primären Diagnose einer Vaskulitis geeignet sind [9, 10].

Labordiagnostik

Art und Umfang der Labordiagnostik richten sich nach der vermuteten Vaskulitidentität und potentiellen Differentialdiagnosen. Neben einer BSG- und CRP-Erhöhung findet sich oft eine leichte Leukozytose. Die Differentialdiagnose der Anämie bei Vasku-

litiden ist vielschichtig. Sie kann entzündlicher-, renaler-, medikamentöser- (z. B. durch Immunsuppressiva) und/oder blutungsbedingter (z. B. bei alveolärer Hämorrhagie) Ursache sein. Nicht selten wird eine Thrombozytose im Rahmen der Entzündung beobachtet. Die Serumeiweißelektrophorese zeigt oft entzündungsbedingte Verschiebungen, kann jedoch auch erste Hinweise auf eine Paraproteinämie liefern. Der Nachweis von Autoantikörpern (ANCA, ANA, ENA, RF, u. a.) sowie einer Hyper- oder Hypokomplementämie ist für die Diagnose richtungweisend (Tab. 3). Blutkulturen, Infektionsserologie einschließlich HBV, HCV und HIV sowie ggf. der Nachweis von Procalcitonin dienen der Differentialdiagnose zu infektiös verursachten Vaskulitiden. Die Induktion von Autoantikörpern (u. a. RF, ANA, ANCA) bei chronischer Hepatitis C, infektiöser Endokarditis und anderen chronisch entzündlichen Infektionen erfordert die besondere differentialdiagnostische Aufmerksamkeit des Rheumatologen, nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen, die sich aus der Diagnose einer primär systemischen Vaskulitis gegenüber einer chronischen Infektionserkrankung mit Autoantikörperinduktion ergeben. Die chronische Hepatitis C geht in 30–60% der Fälle mit dem Nachweis einer gemischten Kryoglobulinämie einher, wobei die HCV-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis in der Regel

Tab. 3 Differentialdiagnose systemischer Vaskulitiden anhand verschiedener Laborparameter

	Komplement	Autoantikörper/ Immunglobulin- abnormalität	Infektiöse Erreger
Riesenzellarteriitis	n	∅	∅
Takayasu Arteriitis	n	∅	∅
Morbus Kawasaki	n-↓	∅	∅
Polyarteriitis nodosa	n-↓	∅	HBV: 10%
Wegenersche Granulomatose	n-↑	PR3-ANCA: Lokalisierte WG: 50% Generalisierte WG: 95%	∅
Mikroskopische Polyangiitis	n-↑	MPO-ANCA: 40–80%	∅
Churg-Strauss-Syndrom	n-↑	Meist MPO-ANCA: 10–70%	∅
Purpura Schönlein Henoch	n-↓	IgA↑: 50%	∅
Essentielle kryoglobuli- nämische Vaskulitis	n-↓	ANA, RF, u. a., Kryoglobulin	HCV: 80–90%
Kutane leukozyto- klastische Angiitis	n-↓	∅	∅
Sekundäre Vaskulitis bei Kollagenosen, z. B. SLE	n-↓	ANA, ENA, ACLA, RF, u. a.	∅

n normal, ↑ erhöht, ↓ erniedrigt. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Häufigkeit des Befundes bei der entsprechenden Vaskulitis

durch eine Typ-II-Kryoglobulinämie verursacht wird (Tab. 4) [11]. Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie ggf. weitere Laborwerte in Abhängigkeit von der vermuteten Organbeteiligung (z. B. CK und LDH bei Kleingefäßvaskulitis der Muskulatur) sind zu bestimmen. Bei der HCV-assoziierten kryoglobulinämischen Vaskulitis sind die Transaminasen nur bei etwa der Hälfte der Patienten intermittierend oder persistierend erhöht. Liquor- und Knochenmarksuntersuchungen können ergänzend notwendig sein zur Diagnose einer ZNS-Beteiligung und Nachweis paraneoplastischer Ursachen einer Vaskulitis bzw. einer Myelosuppression durch Immunsuppressiva.

Bei generalisierter WG lassen sich bei ca. 95% der Patienten C-ANCA mit PR3-Spezifität (PR3-ANCA) nachweisen, wohingegen ≤5% der Patienten mit generalisierter WG einen P-ANCA mit MPO-Spezifität (MPO-ANCA) haben. Bei lokalisierter WG, d. h. im Initialstadium der WG, lassen sich nur bei ca. 50% der Patienten C-ANCA mit PR3-Spezifität (PR3-ANCA) nachweisen. MPO-ANCA werden in unterschiedlicher Häufigkeit bei der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) und dem Churg-Strauss-Syndrom (CSS) gefunden, wohingegen MPA und CSS selten mit PR3-ANCA einhergehen. Der Nachweis eines C-ANCA in der Immunfluoreszenztechnik (IFT) und eines PR3-ANCA im ELISA hat eine Sensitivität von 77%

Tab. 4 Kryoglobulin-Klassifikation nach Brouet et al. (11)

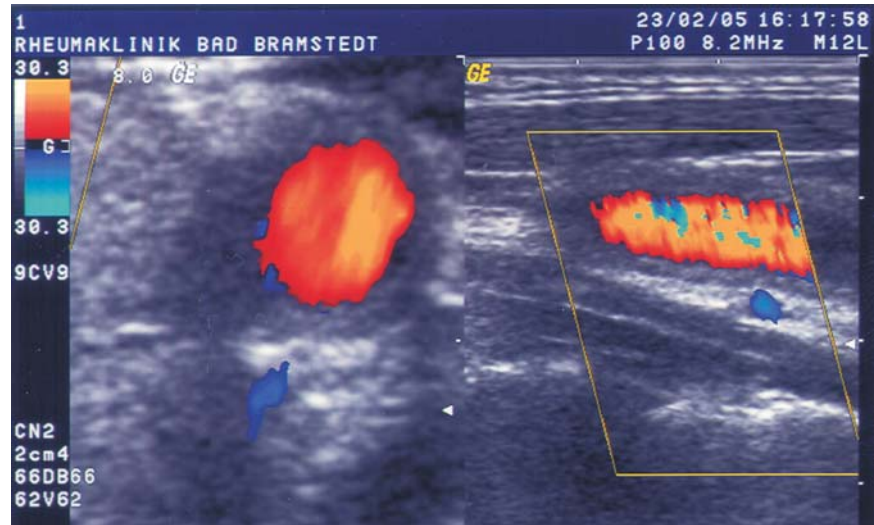
	Zusammensetzung	Assoziierte Erkrankungen
Typ I	Monoklonales Kryoglobulin (meist IgM, selten IgG oder IgA)	Lympho- und myeloproliferative Erkrankungen
Typ II	Gemischte Kryoglobulinämie mit monoklonaler (meist IgM) und polyklonaler (meist IgG) Komponente	Lymphoproliferative Erkrankungen, Kollagenosen, virale und bakterielle Infektionen
Typ III	Gemischte Kryoglobulinämie (polyklonal, IgG, IgA, IgM)	Lymphoproliferative Erkrankungen, Kollagenosen, virale und bakterielle Infektionen

und eine Spezifität von 99% für die Kombination von IFT und ELISA für die generalisierte WG. Der Nachweis eines P-ANCA in der IFT und eines MPO-ANCA im ELISA hat eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 99% für die Kombination von IFT und ELISA für die MPA [12]. Während frühere Arbeiten Anfang der 90er Jahre keinen engen Zusammenhang zwischen dem ANCA-Titer-Verlauf und dem Auftreten von Rezidiven bei WG und MPA sahen, kamen zwei neuere, prospektive Studien unter Einschluss einer größeren Patientenzahl (n=100 bzw. n=48) zu dem Schluss, dass serielle ANCA-Titer-Bestimmungen mit der Immunfluoreszenztechnik (C-ANCA/P-ANCA) und ELISA (PR3-ANCA/MPO-ANCA) eine frühe Erkennung von Rezidiven erlaubt [13, 14]. Insbesondere Titer-Anstiege um das Vierfache des Vorwertes sind Rezidiv-verdächtig [14]. Zudem ist die Persistenz eines ANCA-Titers in Remission mit einem höheren Risiko eines Rezidivs vergesellschaftet [15]. Es gibt jedoch Einschränkungen bezüglich der Sensitivität und Spezifität kommerziell erhältlicher ELISA zur PR3-ANCA- und MPO-ANCA Bestimmung [11]. Es wird daher für die Primärdiagnostik bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis empfohlen sowohl ANCA sowohl mittels IFT als auch ELISA zu bestimmen [16].

Bildgebende Diagnostik

Der Stellenwert bildgebender Verfahren in der Frühdiagnostik liegt unter anderem im Nachweis von subklinischen Organmanifestationen. Sowohl zur Unterstützung der klinischen Diagnose, als auch zur Festlegung eines geeigneten Biopsieortes können die unterschiedlichsten bildgebenden Verfahren herangezogen werden. Die in der Folge genannten Verfahren sind geeignet sowohl die Krankheitsausdehnung als auch die Krankheitsaktivität von Vaskulitiden zu beurteilen.

Abb. 3 Duplexsonographie: hypodense zirkumferente Gefäßwandverdickung („Halo“) der A. carotis bei Patientin mit Takayasu-Arteriitis



Die *Duplexsonographie* hat sich als zuverlässige nicht-invasive Methode zur Beurteilung von mittelgroßen und großen Blutgefäßen etabliert. Mit einem Auflösungsvermögen von 0,1 mm gehört sie zu den hochauflösendsten bildgebenden Verfahren. Bei der frühen Diagnostik der Temporal Arteriitis hat das Gefäßwandödem gegenüber den beiden anderen sonographischen Zeichen (Stenose, Okklusion) die größte Bedeutung [17]. Die charakteristische dunkle (hypodense) zirkumferente Gefäßwandverdickung erscheint um das Lumen der Temporalarterie und wird als „Halo“ bezeichnet. Der Nachweis des Halo wies in mehreren unabhängigen Studien eine Sensitivität von 40–100% (median 86%) und einer Spezifität von 68–100% (median 93%) gegenüber der Histologie auf [27]. Bei der Takayasu-Arteriitis können in der Frühphase der Erkrankung (prä-stenotische Phase) charakteristische glatte, homogene, mittel-echoreiche und konzentrische Wandverdickungen (>1 mm) nachgewiesen werden (Abb. 3) [18].

Die *Positronenemissionstomographie* (PET) mit radioaktiv markierter 18-Fluorodesoxyglukose (18-FDG) ermöglicht die *In-vivo*-Darstellung metabolischer Prozesse und eignet sich somit zum Nachweis des erhöhten Glukosemetabolismus in entzündlichen Gefäßregionen [19]. Ähnlich wie die Duplexsonographie wird die PET zur frühen Diagnostik der von Großgefäßvaskulitiden eingesetzt, da entzündliche Wandveränderungen hierbei schon vor dem Auftreten einer klinisch symptomatischen Stenose der Gefäße nachgewiesen werden können. Im Gegensatz zur Duplexsonographie ist die Bildauflösung der PET jedoch deutlich geringer, weshalb Gefäße mit einem Durchmesser ähnlich der Arteria temporalis und kleiner nicht ausreichend dargestellt werden können.

Dagegen kann mittels der PET ein „screening“ von mehr als nur einer Gefäßregion in einem Untersuchungsgang erfolgen. Seit dem Einsatz der PET werden deutlich häufiger Großgefäßbeteiligungen zum Beispiel bei der PMR nachgewiesen als bisher klinisch vermutet wurden [20].

Auch die *Magnetresonanztomographie* (MRT) kann zu der Frühdiagnostik der Vaskulitiden größerer Gefäße eingesetzt werden, wobei eine Gefäßwandverdickung, ein Wandödem und ein verstärktes intramurales Signal in der T1-Wichtung nach Gadoliniumgabe für entzündliche Veränderungen sprechen [21]. Jedoch identifiziert die PET entzündliche Gefäßregionen sensitiver als die MRT, während die MR-Angiographie die frühe Diagnose asymptomatischer Stenosen ermöglicht [22–24]. Aufgrund der höheren räumlichen Auflösung im Vergleich zur MR-Angiographie ist die *digitale Subtraktionsangiographie* weitere Methode der Wahl zum Nachweis einer Vaskulitis mittelgroßer Gefäße (z. B. Mesenterialarterien) [25]. Bei der Diagnostik der Kleingefäßvaskulitiden eignet sich dagegen die MRT zum Nachweis entzündlicher Veränderungen der Nasennebenhöhlen (Schleimhautposter, Polypen, Granulome), des retroorbitalen Raumes (Granulome) und des ZNS (Ischämien, Granulome, meningeale Beteiligungen) [26]. Für die Abgrenzung von Granulomen gegenüber anderen Schleimhautveränderungen haben sich T₂-gewichtete Sequenzen als überlegen erweisen.

Im Bereich des Schädels eignet sich die *Computertomographie* (CT) zum Nachweis ossärer Destruktionen, somit aber eher nicht zur Frühdiagnostik. Nach den HNO-Manifestationen und den rheumatischen Beschwerden gehören die pulmonalen Mani-

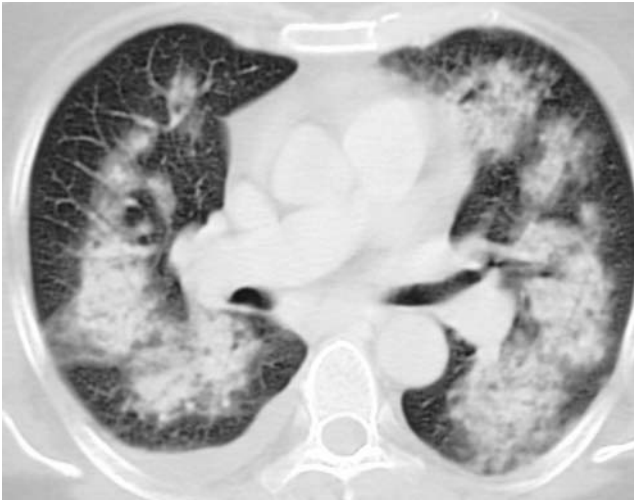


Abb. 4 HRCT der Lunge bei pulmonaler Hämorrhagie als Erstmanifestation einer Wegenerschen Granulomatose

festationen zu den dritthäufigsten zu Beginn der WG. Gegenüber dem konventionellen Röntgen des Thorax besitzt das HRCT eine deutlich höhere Sensitivität im Nachweis pulmonaler Veränderungen [27]. Pulmonale Granulome, diffuse segmentüberschreitende Infiltrate als Zeichen einer Pneumonitis, Zeichen der pulmonalen Hämorrhagie (Abb. 4) sowie pleurale Veränderungen sind die häufigsten pathologischen Befunde auch in der Frühphase der ANCA-assoziierten Vaskulitiden [27].

Endoskopie

Die endoskopische Untersuchungen der Atemwege als auch des Gastrointestinaltraktes können bereits in der Frühphase der Vaskulitidiagnostik erforderlich sein. Insbesondere auch bei der Initialphase der WG (localized WG), definiert als überwiegend granulomatöse Beteiligung des oberen und unteren Respirationstraktes ohne Anhalt für systemische Beteiligung, werden stenosierende und nichtstenosierende tracheobronchiale Läsionen bei bis zu 60% der Patienten *bronchoskopisch* nachgewiesen. Die für die WG charakteristische subglottische Stenose liegt 3–5 cm unterhalb der Stimmbandebene und ist nur selten mittels anderer bildgebender Verfahren darzustellen [4, 28]. Aufgrund der Neigung zur Fibrosierung und narbigen Stenosierung ist deren Frühdiagnose prognostisch essentiell. Periphere Stenosen (Segment-/Subsegmentbronchien) sind häufig klinisch stumm, ähnlich wie die ulzerierende Läsionen bei der Tracheobronchitis. Anhand des Zellmusters

in der *bronchoalveolären Lavage* (BAL) kann zwischen einer überwiegend lymphozytären und einer aggressiver verlaufenden neutrophilen Alveolitis als auch einer alveolären Hämorrhagie unterschieden werden [29, 30]. Für das CSS typisch ist ein eosinophilenreiches Zellmuster in der BAL. Ebenso kann eine Eosinophilie im Bereich der Magen- und Darmschleimhaut beim CSS nachgewiesen werden, während der histologische Nachweis einer Vaskulitis nicht nur zu Beginn der Erkrankung eher selten ist. Generell treten gastrointestinale Beteiligungen bei den unterschiedlichen Formen der Vaskulitiden eher in der Frühphase der Erkrankung auf [31]. Während zumeist gastroduodenale Ulzerationen als Ausdruck einer gastrointestinalen Beteiligung nachgewiesen werden, sind bei der Purpura Schönlein-Henoch petechiale Veränderungen im Ileum charakteristisch.

Histologie

Generell ist zur Diagnosesicherung und aus prognostischen Gründen eine biopsische Sicherung der Vaskulitis notwendig. Biopsien werden aus den betroffenen Geweben (endonasal, bronchial und transbronchial, Haut, Nieren, Muskulatur, N. suralis) entnommen. Die immunhistochemische Färbung ist zur Abgrenzung ANCA-assoziiierter, pauci-immuner Vaskulitiden gegenüber Immunkomplex-Vaskulitiden anzustreben.

Die Riesenzellerarteriitis ist durch eine Infiltration der Zellwand mit CD4⁺-T-Zellen, aktivierten dendritischen Zellen, Makrophagen und Riesenzellen gekennzeichnet. Eine Nekrose der Arterienwand tritt dabei nicht auf und sollte im Falle ihres Nachweises differentialdiagnostisch an eine sekundäre Arteriitis temporalis im Rahmen einer anderen, nekrotisierenden Vaskulitis, z.B. Wegenersche Granulomatose, denken lassen. Im Gegensatz zur Riesenzellerarteriitis, bei der hauptsächlich CD4⁺-Th1-Typ T-Zellen in der Arterienwand nachzuweisen sind, enthält das zelluläre Infiltrat bei der Takayasu Arteriitis im Wesentlichen zytotoxische T-Zellen und NK-Zellen. Perforin exprimierende $\gamma\delta$ -T-Zellen, CD8⁺-T-Zellen und NK-Zellen sowie einzelne CD4⁺-T-Zellen und Makrophagen sind im zellulären Infiltrat nachzuweisen [32].

Bei Immunkomplexvaskulitiden lassen sich immunhistochemisch Komplement- und Immunglobulinablagerungen nachweisen. Infolge inhomogener Ablagerung kann der Nachweis von Immunkomplexen jedoch selten einmal misslingen. Immunkomplexe und Immunkomplexablagerungen aktivieren die Komplementkaskade und neutrophile Granulozyten unter Vermittlung von Fc- γ -Rezeptoren. Die Immunkomplex-induzierte endothelnahe Degranulation der Neutro-

philen führt zur Endothelschädigung mit konsekutiver, weiterer Leukozytenrekrutierung und nekrotisierender Schädigung der Gefäßwand. Die angiographisch auffällige Mikroaneurysmenbildung in mittelgroßen Gefäßen der renalen und gastrointestinalen Zirkulation ist bei der PAN mit der präferentiellen Ablagerung von Immunkomplexen an Gefäßgabelungen erklärt worden, von denen die Aneurysmenbildung ausgeht. Demgegenüber sind die nekrotisierenden Kleingefäßvaskulitiden der ANCA-assoziierten Vaskulitiden pauci-immun, d. h. Immunkomplexe werden in den entzündlichen Läsionen kaum oder gar nicht vorgefunden. Das Spektrum der Gefäßbeteiligung ist polymorph und reicht von der leukozytoklastischen Vasculitis (vornehmlich der Haut) über die nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis bis hin zur nekrotisierenden, granulomatösen Arteriitis mit einbezogener mittelgroßer Gefäße. Ebenso zeigen die granulomatösen Läsionen bei WG und CSS ein weites morphologisches

Spektrum von kleinen Epitheloidzell-Granulomen, Neutrophilen-reichen Microabszessen, nekrotisierenden, manchmal von einem pallisadenförmigen Histiozytenwall umgebenden Granulomen bis hin zu großen, landkartenartigen Nekrosen.

Zusammenfassung

Da validierte Kriterien zur Diagnose der primär systemischen Vasculitis nicht existieren, wird die Diagnose „Vasculitis“ klinisch gestellt und sollte histologisch gesichert werden. Ein interdisziplinäres Vorgehen unter Einsatz moderner bildgebender Verfahren und serologischer Befunde erleichtert den Weg zur Diagnose. Erst nach Sicherung der Diagnose „Vasculitis“ erfolgt dann die weitere Zuordnung anhand von Klassifikationskriterien.

Literatur

1. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL (2000) Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 39:1396–1402
2. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U et al (2000) An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 43:1021–1032
3. Nolle B (2001) Ophthalmologische Diagnostik bei systemischen Vasculitiden. *Z Rheumatol* 60:226–242
4. Paulsen JI, Rudert H (2001) Manifestationen primärer Vasculitiden im HNO-Trakt. *Z Rheumatol* 60:219–225
5. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E (2001) Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 58:1215–1221
6. Hoffman GS (1998) Classification of the systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 16:111–115
7. Leavitt R, Fauci A, Bloch D et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33:1101–1107
8. Jennette J, Andrassy K, Bacon PA et al (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187–192
9. Rao J, Allen N, Pincus N (1998) Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 129:345–352
10. Sorensen S, Slot O, Tvede N, Petersen J (2000) A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 59:478–482
11. Brouet J, Clauvel J, Danon F, Klein M, Seligmann M (1974) Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 57:775–788
12. Hagen EC, Daha MR, Hermans J et al (1998) Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 53:743–753
13. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al (2000) Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 43:2025–2033
14. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL (2003) Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 63:1079–1085
15. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA (2004) Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 51:269–273
16. Holle JU, Hellmich B, Backes M, Gross WL, Csernok E (2005) Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: What is the optimal cut-off? *Ann Rheum Dis* 20 (in press)
17. Schmidt WA, Blockmans D (2005) Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 17:9–15
18. Kissin EY, Merkel PA (2004) Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 16:31–37
19. Blockmans D (2003) The use of (18F)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the assessment of large vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 21:S15–22
20. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L (2000) Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 108:246–249

21. Narvaez J, Narvaez JA, Nolla JM, Sirvent E, Reina D, Valverde J (2005) Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis. *Rheumatology (Oxford)* 44:479–483
22. Both M, Reinhold Keller E, Müller-Hülsbeck S, Biederer J, Gross W, Heller M, Reuter M (2003) Entzündliches Aortenbogensyndrom: Stenosedagnostik mittels kontrastverstärkter 3D-MR-Angiographie im Vergleich mit der DSA. *Fortschr Röntgenstr* 175:1–8
23. Meller J, Strutz F, Siefker U et al (2003) Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:730–736
24. Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS (2002) Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 46:1634–1642
25. Reuter M, Biederer J, Both M et al (2003) Radiology of the primary systemic vasculitides. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175:1184–1192
26. Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C et al (1997) MRI of the nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. *Eur Radiol* 7:566–570
27. Reuter M, Schnabel A, Wesner F et al (1998) Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. *Chest* 114: 500–506
28. Gottschlich S, Ambrosch P, Gross WL, Hellmich B (2004) Der Morbus Wegener im HNO-Trakt. *HNO* 52: 935–945; quiz 946–947
29. Schnabel A, Reuter M, Gloeckner K, Müller-Quernheim J, Gross WL (1999) Bronchoalveolar lavage cell profiles in Wegener's granulomatosis. *Respir Med* 93:498–506
30. Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross W (1999) Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Resp J* 14:118–127
31. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L (2005) Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 84:115–128
32. Weyand CM, Goronzy JJ (2003) Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 349:160–169