

Aus dem Bereich Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt  
Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Erhebung aller Patienten 2006-2017 mit einer Vaskulitis der Haut  
und Korrelation mit klinisch-pathologischen Daten**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2020

vorgelegt von: Nora Hübner  
geboren am: 07.06.1996 in Tübingen

# Inhaltsverzeichnis

## I. Abkürzungsverzeichnis

## II. Tabellenverzeichnis

## III. Abbildungsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	Seite 1
1.1 Deutsche Zusammenfassung .....	Seite 1
1.2 Abstract (englisch) .....	Seite 2
2. Einleitung .....	Seite 3
2.1 Grundlagen Dermatologie .....	Seite 3
2.1.1 Grundbegriffe .....	Seite 3
2.1.2 Einordnung retiformer, tastbarer Purpura .....	Seite 4
2.1.3 Pathogenese von Purpura .....	Seite 5
2.2 Vaskulitis .....	Seite 5
2.2.1 Definition .....	Seite 5
2.2.2 Vaskulopathie .....	Seite 6
2.2.3 Livedovaskulopathie .....	Seite 6
2.3 Klassifikation Vaskulitis .....	Seite 6
a) Klassisch .....	Seite 6
b) Histopathologisch .....	Seite 8
c) Klinisch .....	Seite 9
2.4. Klinik und Histopathologie .....	Seite 10
2.4.1 Vaskulitis der großen Gefäße .....	Seite 12
2.4.2 Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße .....	Seite 12
2.4.2.1 Polyarteriitis nodosa (PAN) .....	Seite 12
2.4.2.2 Kawasaki-Syndrom .....	Seite 13
2.4.3 Vaskulitis der kleinen Gefäße .....	Seite 14
2.4.3.1 ANCA-assoziierte Vaskulitiden .....	Seite 14
a) ANCA .....	Seite 15
b) Ätiologie und genauere Pathogenese .....	Seite 16
2.4.3.2 Immunkomplexvaskulitiden .....	Seite 19

2.4.3.2.1 Leukozytoklastische Vaskulitis .....	Seite 19
a) Nomenklatur .....	Seite 19
b) Pathogenese .....	Seite 19
c) Klinik .....	Seite 20
d) Ätiologie .....	Seite 21
e) Labor .....	Seite 21
f) Therapie .....	Seite 21
2.4.3.2.2 IgA-Vaskulitis .....	Seite 21
2.4.3.2.3 Sonderformen der kutanen Immunkomplexvaskulitis .....	Seite 22
2.5 Vaskulitis in Verbindung mit anderen Erkrankungen und seltene Fälle .....	Seite 22
2.6 Differential-Diagnosen .....	Seite 24
2.7 Granuloma faciale oder Granuloma eosinophilicum faciei .....	Seite 25
2.8 Einschätzungs-Instrumentarien .....	Seite 26
3. Material und Methodik .....	Seite 28
3.1 Patientenkollektiv .....	Seite 28
3.2 Methodik .....	Seite 28
3.3 Untersuchte klinisch-pathologische Parameter mit Begründung:	
Erkrankung, Geschlecht, Altersgruppen, Nikotinkonsum, BMI, Hautbefund, Lokalisation Biopsie, Lokalisation Läsionen, Komorbiditäten, Arzneimittelgruppe eingenommener Medikamente, Rezidiv-Vermerk, Allergien, Labor: Blutwerte, Mikrobiologie, Urin .....	Seite 29
3.4 Statistische Methoden .....	Seite 37
3.4.1 Kodierungen .....	Seite 37
3.4.2 Statistische Auswertung .....	Seite 43
4. Ergebnisse .....	Seite 45
4.1 Strukturierung der Analyseergebnisse .....	Seite 45
4.2 Ergebnisse der Analysen .....	Seite 47
a) Deskriptive Statistik: Analysen jeweils innerhalb der Gruppen	
4.2.1 Häufigkeitsanalysen: Alter und Geschlecht, Erkrankung, Allergien, BMI, Mikrobiologie, Raucherstatus, Urinwerte, Hautbefund .....	Seite 47
4.2.2 Erkrankung und Hautbefund .....	Seite 51
4.2.3 Erkrankung und Lokalisation der Biopsie .....	Seite 51
4.2.4 Erkrankung und Lokalisation der Läsion .....	Seite 53

4.2.5 Altersgruppen und BMI, Kontrollgruppe .....	Seite 54
4.2.6 Altersgruppen und Raucherstatus, Fallgruppe .....	Seite 55
4.2.7 Altersgruppen und Arzneimittelgruppe, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 56
4.2.8 Altersgruppen und Lokalisation der Läsion, Fallgruppe .....	Seite 64
4.2.9 Altersgruppen und Komorbiditäten, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 64
4.2.10 Altersgruppen und Urinwerte, Fallgruppe .....	Seite 69
4.2.11 Geschlecht und BMI, Kontrollgruppe .....	Seite 70
4.2.12 Geschlecht und Raucherstatus, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 71
4.2.13 Geschlecht und Arzneimittelgruppe, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 72
4.2.14 Geschlecht und Lokalisation der Biopsie, Kontrollgruppe .....	Seite 76
4.2.15 Geschlecht und Lokalisation der Läsionen/ akzessorischer Hautbefunde, Kontrollgruppe .....	Seite 77
4.2.16 Geschlecht und Komorbidität, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 77
4.2.17 Geschlecht und Urinwerte, Fallgruppe .....	Seite 79
4.2.18 BMI und Komorbiditäten, Kontrollgruppe .....	Seite 80
4.2.19 BMI und Lokalisation der Läsion/ akzessorischer Hautbefunde, Kontrollgruppe .....	Seite 81
4.2.20 BMI und Labor, Fallgruppe .....	Seite 83
4.2.21 BMI und Mikrobiologie, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 84
4.2.22 Raucherstatus und Rezidiv-Vermerk, Kontrollgruppe .....	Seite 86
4.2.23 Raucherstatus und Komorbiditäten, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 87
4.2.24 Raucherstatus und Labor, Kontrollgruppe .....	Seite 89
4.2.25 Hautbefund und Lokalisation der Läsion, Fallgruppe .....	Seite 90
4.2.26 Hautbefund und Lokalisation der Biopsie, Fallgruppe .....	Seite 95
4.2.27 Allergien und Komorbiditäten, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 97
4.2.28 Rezidiv und Komorbiditäten, Kontrollgruppe .....	Seite 98
4.2.29 Arzneimittelgruppe und Komorbiditäten, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 100
4.2.30 Lokalisation Biopsie und Komorbiditäten, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 115
4.2.31 Lokalisation Biopsie und Lokalisation der Läsion, Fallgruppe .....	Seite 121
Lokalisation Biopsie und akzessorischer Hautbefunde, Kontrollgruppe .....	Seite 130
4.2.32 Lokalisation Biopsie und Mikrobiologie, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 132
4.2.33 Lokalisation Biopsie und Urinwerte, Fallgruppe .....	Seite 135
4.2.34 Komorbiditäten und Urinwerte, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 136
4.2.35 Komorbiditäten und Lokalisation der Läsion, Fallgruppe und Kontrollgruppe .....	Seite 138
4.2.36 Labor und Lokalisation der akzessorischen Hautbefunde, Kontrollgruppe .....	Seite 143
b) Direkte signifikante Vergleiche zwischen Fall- und Kontrollgruppe .....	Seite 144
c) Untersuchung spezifischer Fragestellungen .....	Seite 153

5. Diskussion anhand der Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse .....	Seite 168
5.1 Aussagen der Z-Tests .....	Seite 168
5.2 Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse mit Aussagen der Z-Tests und Verknüpfung mit literarischem Bezugsrahmen .....	Seite 169
5.2.1 Signifikante Ergebnisse in der Fallgruppe .....	Seite 169
5.2.2 Signifikante Ergebnisse in der Kontrollgruppe .....	Seite 172
5.2.3 Signifikante Ergebnisse in der Fallgruppe und in der Kontrollgruppe .....	Seite 175
5.3 Direkter Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe auf Signifikanz .....	Seite 186
5.3.1 Anzahl der Arzneimittelgruppen .....	Seite 186
5.3.2 Altersgruppen .....	Seite 187
5.3.3 BMI .....	Seite 187
5.3.4 Raucherstatus .....	Seite 188
5.3.5 Hautbefund .....	Seite 188
5.3.6 Biopsieregion als Hauptmanifestationspunkt einer Vaskulitis .....	Seite 188
5.3.7 Allergien .....	Seite 189
5.3.8 Labor .....	Seite 189
5.3.9 Komorbiditäten .....	Seite 189
5.3.10 Arzneimittelgruppe .....	Seite 190
5.3.11 Mikrobiologie .....	Seite 191
5.4 Spezifische Schwerpunkte und Fragestellungen .....	Seite 191
5.4.1 Analyse der Patientengruppe mit einer vorherrschenden Erkrankung des Gefäßsystems .....	Seite 191
5.4.2 Analyse der Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis .....	Seite 193
5.4.3 Augenbeteiligung bei Vaskulitis-Patienten .....	Seite 197
5.4.4 Sind Patienten, die schon Immunsuppressiva nehmen gefeit vor Vaskulitis? .....	Seite 198
5.4.5 Zusammenhang zwischen Erkrankung des Darmsystems und Auftreten einer Vaskulitis .....	Seite 198
5.4.6 Nierenbeteiligung bei Vaskulitis .....	Seite 199
5.4.7 Raucherstatus und Rezidiv-Entwicklung .....	Seite 200
5.4.8 BMI im Rahmen von Entzündungsvorgängen .....	Seite 202
5.4.9 Primäre ZNS-Vaskulitis - primary angiitis of the central nervous system (PACNS)....	Seite 206
5.4.10 Vaskulitis als Nebenwirkung verschiedener ausgewählter Arzneimittel und Triggerfaktoren .....	Seite 208

5.5 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit .....	Seite 209
5.6 Zukunftsaussicht .....	Seite 210
5.7 Fazit .....	Seite 210
6. Literaturverzeichnis .....	Seite 212
7. Danksagung .....	Seite 222
8. Lebenslauf .....	Seite 223
9. Eidesstattliche Erklärung .....	Seite 224

## I. Abkürzungsverzeichnis

AAV ANCA-assoziierte Vaskulitiden  
ACE Angiotensin-Converting-Enzyme  
ANCA Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper  
ANA Antinukleäre Antikörper  
AT Arteriitis temporalis  
AT1 Angiotensin-Rezeptor-1  
AK Antikörper  
bds beidseits  
BMI Body-Maß-Index  
BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit  
BVAS Birmingham vasculitis activity score  
CED Chronisch-entzündliche Darmerkrankung  
CMV Cytomegalievirus  
EBV Epstein-Barr-Virus  
EGPA Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis  
ELISA Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay  
FG Fallgruppe  
GPA Granulomatose mit Polyangiitis  
HHV Herpesvirus  
HIV Human Immunodeficiency Virus  
HBV Hepatitis-B-Virus  
HNO Hals-Nasen-Ohren  
Ig Immunglobulin  
KG Kontrollgruppe  
LcV Leukozytoklastische Vaskulitis  
M. (Abkürzung) Morbus  
MKG Mund-Kiefer-Gesicht  
MPA Mikroskopische Polyangiitis  
MPO Myeloperoxidase  
NO Stickstoffmonoxid  
NSAID Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug  
NZN Nävuszellnävus  
PACNS Primary angiitis of the central nervous system  
PAN Polyarteriitis nodosa  
PR Polymyalgia rheumatica

PPI Protonenpumpen-Inhibitoren

PSH Purpura Schönlein-Henoch

PR3 Proteinase 3

RNA Ribonucleic acid = Ribonukleinsäure

ROS Reaktive oxygen species = Reaktive Sauerstoffspezies

RR Blutdruck nach Riva-Rocci

RZA Riesenzellerteritis

SLE Systemischer Lupus erythematoses

TAK Takayasu-Arteriitis

VZV Varicella-Zoster-Virus

ZNS Zentrales Nervensystem

## II. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Tabelle zur Einordnung retiformer, tastbarer Purpura; erstellt auf Textbasis von *Sunderkötter C.: Vaskulitis und Vaskulopathien* ..... Seite 4
- Tabelle 2: Variabilität der Symptome einer Vaskulitis. Modifiziert nach *Becker MO, Maurer B, Distler O.: Formen der Vaskulitis. Gefässchirurgie. 2019* ..... Seite 9
- Tabelle 3: Charakteristik ANCA-assoziiertes Vaskulitiden; modifizierte Tabelle nach *Schwarz und Fritsch, ergänzt durch Moll und Sunderkötter* ..... Seite 15
- Tabelle 4: Schema erstellter Kreuztabellen ..... Seite 43
- Tabelle 5: Komorbiditäten in Fall- und Kontrollgruppe ..... Seite 149
- Tabelle 6: Arzneimittelgruppen in Fall- und Kontrollgruppe ..... Seite 149
- Tabelle 7: Verteilung auftretender Komorbiditäten in Fall- und Kontrollgruppe ..... Seite 165
- Tabelle 8.1: Lokalisation der Biopsie und Gegenüberstellung der in diesem Zusammenhang signifikanten Komorbiditäten in Fall- oder Kontrollgruppe ..... Seite 181
- Tabelle 8.2: Lokalisation der Biopsie und Gegenüberstellung der in diesem Zusammenhang signifikant fehlenden Komorbiditäten in Fall- oder Kontrollgruppe ..... Seite 181
- Tabelle 9.1: Biopsie-Lokalisation und signifikante Kombinationen mit Lokalisation von Läsionen in der Fallgruppe oder mit akzessorischen Hautbefunden in der Kontrollgruppe ..... Seite 185
- Tabelle 9.2: Biopsie-Lokalisation und signifikante Kombinationen mit fehlenden Lokalisationen von Läsionen in der Fallgruppe oder fehlenden akzessorischen Hautbefunden in der Kontrollgruppe..... Seite 185

### III. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Selbstentworfenes Schema zur Pathogenese von Purpura auf Textbasis von Schwarz T., Fritsch P.: *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas* ..... Seite 5
- Abbildung 2: Definition der Gefäßgröße in der Einteilung von Vaskulitiden aus Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference *Nomenclature of Vasculitides* ..... Seite 7
- Abbildung 3: „Abb. 15.8 Einteilung Vaskulitis“ aus Schwarz T., Fritsch P.: *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. ..... Seite 8
- Abbildung 4: Einteilung der Vaskulitiden (in Ergänzung zu Abbildung 3) mit zugehörigen Krankheitsbildern ..... Seite 8
- Abbildung 5: Systematische Einteilung von Vaskulitiden aus Reinhold-Keller und Gross: *Vaskulitis - Was sie ist, wie man sie erkennt, was man dagegen tun kann, ein Ratgeber für Patienten und Angehörige* ..... Seite 10
- Abbildung 6: Teilausschnitt Bildteil „e) Vaskulitis“ nach Ackerman (2005): „Histologische Reaktionsmuster entzündlicher Dermatosen“, entnommen aus Metze D.: *Dermatopathologie* ..... Seite 11
- Abbildung 7: Reinhold-Keller E, Gross WL.: *Vaskulitis: „ANCA unter dem Mikroskop“* ..... Seite 16
- Abbildung 8: aus Schwarz T, Fritsch P. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. Figure 1: „Pathways contributing to disease mechanisms in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)” ..... Seite 17
- Abbildung 9: “Histologie Hautbiopsat: Schwere leukozytoklastische Vaskulitis, profunder Typ” aus Schiefer J. et al. .... Seite 20
- Abbildung 10: „Histology of granuloma faciale“ aus Peckruhn M, Elsner P, Tittelbach J. *Eosinophilic dermatoses. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. 2019* ..... Seite 26
- Abbildung 11: „The Adipocyte as an Endocrine Cell“ aus Flier JS. *Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic* ..... Seite 32
- Abbildung 12: Boxplot, Alter und Geschlecht in der Fallgruppe ..... Seite 47
- Abbildung 13: Boxplot, Alter und Geschlecht in der Kontrollgruppe ..... Seite 48
- Abbildung 14: Kreisdiagramm, Häufigkeitsanalyse BMI Fallgruppe ..... Seite 49
- Abbildung 15: Kreisdiagramm, Häufigkeitsanalyse BMI Kontrollgruppe ..... Seite 49
- Abbildung 16: Gruppiertes Säulendiagramm, Prozentuale Verteilung des Raucherstatus nach Gruppen ..... Seite 50
- Abbildungen 17 und 18: Säulendiagramme, Häufigkeitsanalyse des Hautbefunds Kontrollgruppe und Fallgruppe ..... Seite 51

- Abbildung 19: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Hautbefund Fallgruppe, FG  
..... Seite 51
- Abbildung 20: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie an Kopf/ Hals, FG  
..... Seite 52
- Abbildung 21: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie dorsaler Thorax, FG  
..... Seite 52
- Abbildung 22: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie Arm rechts, FG  
..... Seite 52
- Abbildung 23: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie Unterschenkel links,  
FG ..... Seite 53
- Abbildung 24: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie Unterschenkel rechts,  
FG ..... Seite 53
- Abbildung 25: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie genital, FG..... Seite 53
- Abbildungen 26 und 27: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung und Läsion Kopf/ Hals  
sowie Erkrankung und Läsion Unterschenkel rechts, FG ..... Seite 54
- Abbildung 28: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Untergewicht, KG ... Seite 55
- Abbildung 29: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und bekennende Raucher, FG  
..... Seite 56
- Abbildung 30: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Nichtraucher, FG .... Seite 56
- Abbildung 31: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antazida/ PPI, FG ... Seite 57
- Abbildung 32: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Beta-Blocker, FG .... Seite 57
- Abbildung 33: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Statin, FG ..... Seite 58
- Abbildung 34: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und AT1-Blocker, FG ... Seite 58
- Abbildung 35: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antidiabetika, FG ... Seite 58
- Abbildung 36: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und  
Thrombozytenaggregationshemmer, FG ..... Seite 59
- Abbildung 37: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antikoagulanzen, FG  
..... Seite 59
- Abbildung 38: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Urikostatika, FG ..... Seite 59
- Abbildung 39: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Diuretika, FG ..... Seite 60
- Abbildung 40: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Hormonen, Osteoporose-,  
Schilddrüsen-Medikamente, FG ..... Seite 60
- Abbildung 41: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Immunsystem beeinflussende  
Medikamente, FG ..... Seite 60
- Abbildung 42: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Kontrazeptiva, FG ... Seite 61
- Abbildung 43: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antazida/ PPI, KG .. Seite 62
- Abbildung 44: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Beta-Blocker, KG ... Seite 62

- Abbildung 45: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Statin, KG ..... Seite 62
- Abbildung 46: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antidiabetika, KG ... Seite 63
- Abbildungen 47 und 48: Gestapelte Säulendiagramme, Altersgruppen und  
Thrombozytenaggregationshemmer/ Diuretika, KG ..... Seite 63
- Abbildung 49: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Kontrazeptiva, KG .. Seite 63
- Abbildungen 50 und 51: Gestapelte Säulendiagramme, Altersgruppen und Läsion Hüft- und  
Glutealregion links/ rechts, FG ..... Seite 64
- Abbildung 52: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des  
Nervensystems, FG ..... Seite 65
- Abbildung 53: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Auges, FG  
..... Seite 65
- Abbildung 54: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des  
Herzkreislaufsystems, FG ..... Seite 66
- Abbildung 55: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des  
Gefäßsystems, FG ..... Seite 66
- Abbildung 56: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des  
Urogenitalsystems, FG ..... Seite 66
- Abbildung 57: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Muskel-,  
Skelett-, Gelenksystems, FG ..... Seite 67
- Abbildung 58: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des endokrinen  
Systems, FG ..... Seite 67
- Abbildung 59: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des  
Herzkreislaufsystems, KG ..... Seite 68
- Abbildung 60: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des  
Gefäßsystems, KG ..... Seite 68
- Abbildung 61: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des  
Gastrointestinaltrakts, KG ..... Seite 68
- Abbildung 62: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Muskel-,  
Skelett-, Gelenksystems, KG ..... Seite 69
- Abbildung 63: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Stoffwechselerkrankung, KG  
..... Seite 69
- Abbildung 64: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und dermatologische  
Auffälligkeit, KG ..... Seite 69
- Abbildungen 65 und 66: Gestapelte Säulendiagramme, Altersgruppen und Urin zellulär  
auffällig/ Urin sonst-pathologisch auffällig, FG ..... Seite 70
- Abbildung 67: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und BMI, KG ..... Seite 71
- Abbildung 68: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Raucherstatus, FG ..... Seite 72

- Abbildung 69: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Raucherstatus, KG ..... Seite 72
- Abbildung 70: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Antazida/ PPI, FG ..... Seite 73
- Abbildung 71: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Verdauungsmittel, FG .. Seite 73
- Abbildung 72: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Hormone, Osteoporose-,  
Schilddrüsenmedikamente, FG ..... Seite 74
- Abbildung 73: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Kontrazeptiva, FG ..... Seite 74
- Abbildung 74: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Spasmolytika, FG ..... Seite 74
- Abbildungen 75-78: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Beta-Blocker/ Statin/  
Calciumantagonisten/ Hormone, Osteoporose-, Schilddrüsenmedikamente, KG ..... Seite 75
- Abbildung 79: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Kontrazeptiva, KG ..... Seite 75
- Abbildungen 80 und 81: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Biopsie ventral/  
Biopsie dorsal, KG ..... Seite 76
- Abbildungen 82 und 83: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Biopsie Unterschenkel  
rechts/ Biopsie plantar, KG ..... Seite 77
- Abbildung 84: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und akzessorische Läsionen  
Oberschenkel rechts, KG ..... Seite 77
- Abbildungen 85 und 86: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Erkrankung des  
Atmungssystems/ Erkrankung des endokrinen Systems, FG ..... Seite 78
- Abbildungen 87 und 88: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Erkrankung des  
Urogenitalsystems/ Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems, KG ..... Seite 78
- Abbildung 89: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Urin bakteriell auffällig, FG  
..... Seite 79
- Abbildung 90: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Erkrankung des Auges, KG .... Seite 80
- Abbildung 91: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Erkrankung des Herzkreislaufsystems,  
KG ..... Seite 80
- Abbildung 92: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und lymphatische Erkrankung, KG  
..... Seite 81
- Abbildung 93: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und akzessorische Läsionen linker Arm,  
KG ..... Seite 82
- Abbildung 94: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und akzessorische Läsionen rechter Arm,  
KG ..... Seite 83
- Abbildung 95: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und akzessorische Läsionen plantar, KG  
..... Seite 83
- Abbildung 96: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Labor, FG ..... Seite 84
- Abbildung 97: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und sonstiger nachgewiesener Virenkontakt  
in der Mikrobiologie, FG ..... Seite 85

- Abbildung 98: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Hepatitis Antikörper positiv, KG  
..... Seite 85
- Abbildung 99: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und aktive Serologie, KG ..... Seite 86
- Abbildung 100: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und bakteriell auffälliger  
Körperstellenabstrich, KG ..... Seite 86
- Abbildung 101: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Rezidiv, KG ..... Seite 86
- Abbildungen 102 und 103: Gestapelte Säulendiagramme, Raucherstatus und Erkrankung des  
Atmungssystems/ Erkrankung des Herzkreislaufsystems, FG ..... Seite 87
- Abbildung 104: Gestapeltes Säulendiagramm, Komorbiditäten und Raucherstatus, KG  
..... Seite 88
- Abbildungen 105 und 106: Gestapelte Säulendiagramme, Raucherstatus und Erkrankung des  
Herzkreislaufsystems/ Sonstiges, KG ..... Seite 88
- Abbildung 107: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Labor, FG ..... Seite 89
- Abbildung 108: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Labor, KG ..... Seite 89
- Abbildung 109: Gestapeltes Säulendiagramm, Hautbefund und Läsion Kopf/ Hals, FG  
..... Seite 90
- Abbildungen 110 und 111: Gestapelte Säulendiagramme, Hautbefund und Läsion Arm/  
Läsion Arm rechts, FG ..... Seite 90
- Abbildung 112: Gestapeltes Säulendiagramm, Hautbefund und Läsion Oberschenkel rechts,  
FG ..... Seite 91
- Abbildung 113: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Kopf/ Hals und Hautbefund, FG  
..... Seite 91
- Abbildung 114: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion ventraler Thorax und Hautbefund, FG  
..... Seite 92
- Abbildungen 115-122: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion dorsaler Thorax/ Läsion  
Oberschenkel links/ Läsion Oberschenkel rechts/ Läsion Hüft- und Glutealregion links/ Läsion  
Hüft- und Glutealregion rechts/ Läsion inguinal/ Läsion plantar/ Läsion genital und  
Hautbefund, FG ..... Seite 92
- Abbildungen 123 und 124: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Arm links/ Läsion Arm  
rechts und Hautbefund, FG ..... Seite 93
- Abbildung 125: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Läsionen und Hautbefund, FG  
..... Seite 94
- Abbildungen 126 und 127: Gestapelte Säulendiagramme, Hautbefund und Biopsie an Kopf/  
Hals und Hautbefund und Biopsie ventraler Thorax, FG ..... Seite 95
- Abbildungen 128 und 129: Gestapelte Säulendiagramme, Hautbefund und Biopsie  
Unterschenkel links/ Biopsie Unterschenkel rechts, FG ..... Seite 95

- Abbildung 130: Gestapeltes Säulendiagramm, Hautbefund und Lokalisation der Biopsie, KG  
..... Seite 96
- Abbildung 131: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Hautbefund, KG  
..... Seite 96
- Abbildungen 132 und 133: Gestapelte Säulendiagramme, Allergien und Erkrankung des  
Atmungssystems/ Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems, FG ..... Seite 97
- Abbildungen 134 und 135: Gestapelte Säulendiagramme, Allergien und HNO-Erkrankung/  
Erkrankung des Herzkreislaufsystems, FG ..... Seite 97
- Abbildungen 136 und 137: Gestapelte Säulendiagramme, Rezidiv und Erkrankung des  
Herzkreislaufsystems/ Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems, KG ..... Seite 98
- Abbildung 138: Gestapeltes Säulendiagramm, Rezidiv und Neoplasien maligne, KG  
..... Seite 99
- Abbildungen 139 und 140: Gestapelte Säulendiagramme, Rezidiv und  
Stoffwechselerkrankung/ dermatologische Auffälligkeit, KG ..... Seite 99
- Abbildung 141: Gestapeltes Säulendiagramm, Komorbiditäten und Rezidiv, KG ..... Seite 100
- Abbildung 142: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und  
ACE-Hemmer, FG ..... Seite 103
- Abbildung 143: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen der Psyche und  
Verdauungsmittel, FG..... Seite 104
- Abbildung 144: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und  
Antidepressiva, FG ..... Seite 105
- Abbildung 145: Gestapeltes Säulendiagramm, dermatologische Auffälligkeit und  
Antihistaminika, FG ..... Seite 105
- Abbildung 146: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und  
Antitussiva, Bronchodilatoren, FG ..... Seite 106
- Abbildung 147: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und  
Glukokortikoide/ Immunsuppressiva, FG ..... Seite 107
- Abbildung 148: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Auges und Prostaglandin-  
Analoga, Parasympatholytika, FG ..... Seite 108
- Abbildung 149: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen der Psyche und Antazida/ PPI,  
KG ..... Seite 110
- Abbildung 150: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen des Herzkreislaufsystems und  
Verdauungsmedikamente, KG ..... Seite 111
- Abbildung 151: Gestapeltes Säulendiagramm, MKG-Erkrankung und Antidepressiva, KG  
..... Seite 112
- Abbildung 152: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen des Herzkreislaufsystems und  
Antidiabetika, KG ..... Seite 112

- Abbildung 153: Gestapeltes Säulendiagramm, Infektiöse Erkrankung und Antihistaminika, KG ..... Seite 113
- Abbildung 154: Gestapeltes Säulendiagramm, Neoplasien maligne und Chemotherapeutika, Zytostatika, KG ..... Seite 114
- Abbildung 155: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Parkinsonmedikamente, KG ..... Seite 115
- Abbildung 156: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Komorbiditäten, FG ..... Seite 115
- Abbildungen 157 und 158: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des endokrinen Systems/ Neoplasien maligne und Biopsie an Kopf/ Hals, FG ..... Seite 116
- Abbildung 159: Gestapeltes Säulendiagramm, Stoffwechselerkrankung und Biopsie an Kopf/ Hals, FG ..... Seite 117
- Abbildungen 160 und 161: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts/ Erkrankung der Psyche und Biopsie ventraler Thorax, FG ..... Seite 117
- Abbildung 162: Gestapeltes Säulendiagramm, Neoplasien maligne und Biopsie Arm links, FG ..... Seite 117
- Abbildung 163: Gestapeltes Säulendiagramm, dermatologische Auffälligkeit und Biopsie Arm rechts, FG ..... Seite 117
- Abbildung 164: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Biopsie Oberschenkel links, FG ..... Seite 117
- Abbildung 165: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Biopsie Unterschenkel links, FG ..... Seite 117
- Abbildung 166: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Biopsie Oberschenkel rechts, FG ..... Seite 118
- Abbildung 167: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Biopsie plantar, FG ..... Seite 118
- Abbildung 168: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Biopsie Oberschenkel rechts, FG ..... Seite 118
- Abbildung 169: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Komorbiditäten, KG ..... Seite 119
- Abbildung 170: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung Muskel-, Skelett-, Gelenksystem und Biopsie Kopf/ Hals, KG ..... Seite 119
- Abbildungen 171 und 172: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Biopsie Oberschenkel rechts und Biopsie Unterschenkel links, KG ..... Seite 119
- Abbildung 173: Gestapeltes Säulendiagramm, MKG-Erkrankung und Biopsie Kopf/ Hals, KG ..... Seite 120

- Abbildung 174: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Biopsie Arm rechts, KG ..... Seite 120
- Abbildung 175: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Biopsie Unterschenkel links, KG ..... Seite 120
- Abbildung 176: Gestapeltes Säulendiagramm, Stoffwechselerkrankung und Biopsie Oberschenkel rechts, KG ..... Seite 120
- Abbildungen 177 und 178: Gestapelte Säulendiagramme, dermatologische Auffälligkeit/ lymphatische Erkrankung und Biopsie Oberschenkel rechts, KG ..... Seite 120
- Abbildung 179: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen der Psyche und Biopsie plantar, KG ..... Seite 121
- Abbildung 180: Gestapeltes Säulendiagramm, hämatologische Erkrankungen und Biopsie genital, KG ..... Seite 121
- Abbildung 181: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Kopf/ Hals, FG ... Seite 121
- Abbildung 182: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie ventraler Thorax, FG ..... Seite 121
- Abbildung 183: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie dorsaler Thorax, FG ..... Seite 122
- Abbildung 184: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Arm links, FG .... Seite 122
- Abbildung 185: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Arm rechts, FG .. Seite 122
- Abbildung 186: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Oberschenkel links, FG ..... Seite 122
- Abbildung 187: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Oberschenkel rechts, FG ..... Seite 122
- Abbildung 188: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Unterschenkel links, FG ..... Seite 122
- Abbildung 189: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Unterschenkel rechts, FG ..... Seite 122
- Abbildung 190: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Hüft- und Glutealregion links, FG ..... Seite 123
- Abbildung 191: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Hüft- und Glutealregion rechts, FG ..... Seite 123
- Abbildung 192: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie plantar, FG ..... Seite 123
- Abbildungen 193-198: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Kopf, Hals/ Läsion dorsal/ Läsion linker Arm/ Hüft- und Genitalregion links/ rechts/ Läsion inguinal und Biopsie ventraler Thorax, FG ..... Seite 124
- Abbildungen 199 und 200: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel links/ Unterschenkel rechts und Biopsie dorsaler Thorax, FG ..... Seite 124

- Abbildung 201: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Arm rechts und Biopsie Arm links, FG  
..... Seite 124
- Abbildung 202: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Arm links und Biopsie Arm rechts, FG  
..... Seite 124
- Abbildungen 203-206: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Oberschenkel rechts/ Läsion  
Hüft- und Glutealregion links/ rechts/ Läsion genital und Biopsie Oberschenkel links, FG  
..... Seite 125
- Abbildung 207: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Unterschenkel rechts und Biopsie  
Unterschenkel links, FG ..... Seite 125
- Abbildungen 208-210: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Oberschenkel links/ Läsion Hüft-  
und Glutealregion links/ rechts und Biopsie Oberschenkel rechts, FG ..... Seite 126
- Abbildung 211: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Unterschenkel links und Biopsie  
Unterschenkel rechts, FG ..... Seite 126
- Abbildungen 212 und 213: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Hüft- und Glutealregion  
rechts/ Läsion plantar und Biopsie Hüft- und Glutealregion links, FG ..... Seite 126
- Abbildung 214: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Hüft- und Glutealregion links und  
Biopsie Hüft- und Glutealregion rechts, FG ..... Seite 126
- Abbildung 215: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Unterschenkel links und Biopsie  
ventraler Thorax, FG ..... Seite 127
- Abbildungen 216 und 217: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel rechts/ links  
und Biopsie Arm links, FG ..... Seite 127
- Abbildungen 218 und 219: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel links/ rechts  
und Biopsie Arm rechts, FG ..... Seite 127
- Abbildungen 220 und 221: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel links/ rechts  
und Biopsie Oberschenkel links, FG ..... Seite 128
- Abbildungen 222-228: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion ventraler Thorax/ dorsaler  
Thorax/ Läsion Oberschenkel links/ rechts/ Läsion Hüft- und Glutealregion links/ rechts/  
Läsion inguinal und Biopsie Unterschenkel links, FG ..... Seite 129
- Abbildungen 229-237: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Kopf, Hals/ Läsion dorsaler  
Thorax/ Läsion Arm rechts/ links, Läsion Oberschenkel links/ rechts/ Läsion Hüft- und  
Glutealregion links/ rechts/ Läsion plantar und Biopsie Unterschenkel rechts, FG .... Seite 130
- Abbildung 238: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen am Arm  
rechts und Biopsie dorsal, KG ..... Seite 131
- Abbildungen 239 und 240: Gestapelte Säulendiagramme, Lokalisation akzessorischer  
Läsionen am Oberschenkel links/ in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie Oberschenkel  
rechts, KG ..... Seite 131

- Abbildung 241: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Hautbefunde in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie Unterschenkel rechts, KG ..... Seite 131
- Abbildung 242: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie in Hüft- und Glutealregion rechts, KG ..... Seite 132
- Abbildung 243: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie inguinal, KG ..... Seite 132
- Abbildung 244: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen dorsal und Biopsie Unterschenkel rechts, KG ..... Seite 132
- Abbildung 245: Gestapeltes Säulendiagramm, Mikrobiologie und Lokalisation der Biopsie, FG ..... Seite 133
- Abbildung 246: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Oberschenkel links und Hepatitis-Antikörper positiv, FG ..... Seite 134
- Abbildung 247: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie dorsaler Thorax und Bakterien-Antikörper nachweisbar, FG ..... Seite 134
- Abbildung 248: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Unterschenkel links und bakteriell auffälliger Körperstellenabstrich, KG ..... Seite 134
- Abbildung 249: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Unterschenkel links und Hepatitis-Antikörper positiv, KG ..... Seite 135
- Abbildung 250: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Hüft-/ Glutealregion rechts und sonstiger nachgewiesener Viruskontakt, KG ..... Seite 135
- Abbildung 251: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Arm links und Urin bakteriell und sonst-pathologisch auffällig, FG ..... Seite 135
- Abbildung 252: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Oberschenkel links und Urin zellulär und sonst-pathologisch auffällig, FG ..... Seite 135
- Abbildung 253: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Hüft- und Glutealregion links und Urin bakteriell und zellulär auffällig, FG ..... Seite 136
- Abbildung 254: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Unterschenkel rechts und Urin insgesamt auffällig, FG ..... Seite 136
- Abbildung 255: Gestapeltes Säulendiagramm, Urin-Auffälligkeiten und Komorbiditäten, FG ..... Seite 136
- Abbildungen 256 und 257: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Herzkreislaufsystems/ Erkrankung des endokrinen Systems und Urin bakteriell auffällig, FG ..... Seite 137
- Abbildung 258: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung von HNO und Urin sonst-pathologisch auffällig, FG ..... Seite 137

- Abbildungen 259 und 260: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Herzkreislaufsystems/ hämatologische Erkrankungen und Urin sonst-pathologisch auffällig, FG ..... Seite 137
- Abbildung 261: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Auges und Urin bakteriell und sonst-pathologisch auffällig, FG ..... Seite 137
- Abbildung 262: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Urin bakteriell und sonst-pathologisch auffällig, FG ..... Seite 138
- Abbildung 263: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Läsionen und Komorbiditäten, FG ..... Seite 138
- Abbildungen 264 und 265: Gestapelte Säulendiagramme, MKG-Erkrankung/ lymphatische Erkrankung und Läsion Kopf/ Hals, FG ..... Seite 139
- Abbildung 266: Gestapeltes Säulendiagramm, sonstige Komorbidität und Läsion dorsaler Thorax, FG ..... Seite 139
- Abbildung 267: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Läsion Arm links, FG ..... Seite 139
- Abbildung 268: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Läsion Arm links, FG ..... Seite 139
- Abbildung 269: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Läsion Arm rechts, FG ..... Seite 139
- Abbildung 270: Gestapeltes Säulendiagramm, lymphatische Erkrankung und Läsion Oberschenkel links, FG ..... Seite 140
- Abbildung 271: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung der Psyche und Läsion Hüft-/ Glutealregion links, FG ..... Seite 140
- Abbildung 272: Gestapeltes Säulendiagramm, lymphatische Erkrankung und Hüft-/ Glutealregion links, FG ..... Seite 140
- Abbildung 273: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Läsion Hüft-/ Glutealregion rechts, FG ..... Seite 140
- Abbildungen 274 und 275: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung der Psyche/ lymphatische Erkrankung und Läsion Hüft-/ Glutealregion rechts, FG ..... Seite 140
- Abbildung 276: Gestapeltes Säulendiagramm, infektiöse Erkrankung und Läsion genital, FG ..... Seite 140
- Abbildungen 277 und 278: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Urogenitalsystems/ Erkrankungen von HNO und Läsion ventraler Thorax, FG ..... Seite 141
- Abbildungen 279 und 280: Gestapelte Säulendiagramme, Neoplasien maligne und Läsion Unterschenkel links/ rechts, FG ..... Seite 141
- Abbildung 281: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Läsion Hüft-/ Glutealregion links, FG ..... Seite 141

- Abbildung 282: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Läsion genital, FG ..... Seite 141
- Abbildung 283: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Lokalisation akzessorischer Läsionen Kopf/ Hals, KG ..... Seite 142
- Abbildung 284: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Urogenitalsystems und Lokalisation akzessorischer Läsionen Arm links, KG ..... Seite 142
- Abbildungen 285 und 286: Gestapelte Säulendiagramme, Neoplasien maligne/ HNO-Erkrankungen und Lokalisation Oberschenkel rechts, KG ..... Seite 142
- Abbildung 287: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Lokalisation akzessorischer Läsionen Arm links, KG ..... Seite 142
- Abbildung 288: Gestapeltes Säulendiagramm, Labor und Lokalisation der Läsionen, FG ..... Seite 143
- Abbildung 289: Gestapeltes Säulendiagramm, Labor und Lokalisation akzessorischer Hautbefunde, KG..... Seite 143
- Abbildung 290: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen Oberschenkel links und Labor, KG ..... Seite 144
- Abbildung 291: Gestapeltes Säulendiagramm, Labor und Lokalisation akzessorischer Läsionen Oberschenkel links, KG ..... Seite 144
- Abbildung 292: Gestapeltes Säulendiagramm, Anzahl eingenommener Arzneimittelgruppen und Gruppenzugehörigkeit ..... Seite 145
- Abbildung 293: Gruppiertes Säulendiagramm, Altersgruppen und Gruppenzugehörigkeit ..... Seite 146
- Abbildung 294: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und BMI ..... Seite 146
- Abbildung 295: Gruppiertes Säulendiagramm, Raucherstatus und Gruppenzugehörigkeit ..... Seite 147
- Abbildung 296: Gruppiertes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Hautbefund ..... Seite 147
- Abbildung 297: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Allergien ..... Seite 148
- Abbildung 298: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Labor ..... Seite 148
- Abbildung 299: Gestapeltes Säulendiagramm, Antibiotika/ Antiinfektiva/ antivirale Medikamente und positives Labor ..... Seite 149
- Abbildung 300: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Antibiotika/ Antiinfektiva/ antivirale Medikamente, FG ..... Seite 150
- Abbildung 301: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Mikrobiologie, ausgewertet als kategoriale Variable ..... Seite 151

- Abbildung 302: Gruppierendes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Gruppenzugehörigkeit ..... Seite 152
- Abbildungen 303 und 304: Säulendiagramm, Altersverteilung der Fall- und der Kontrollgruppen-Patienten mit Erkrankung des Gefäßsystems ..... Seite 153
- Abbildungen 305 und 306: Gruppierendes Säulendiagramm, Fallgruppe/ Kontrollgruppe: Altersgruppen und Erkrankung des Gefäßsystems, Prozentsatz gesamt für jede X-Achsen-Kategorie ..... Seite 153
- Abbildungen 307 und 308: Kreisdiagramme, BMI-Verteilung Fallgruppen-/ Kontrollgruppen-Patienten mit vaskulärer Erkrankung, nach Variable Erkrankung des Gefäßsystems gefiltert ..... Seite 154
- Abbildungen 309 und 310: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Biopsie Unterschenkel links/ Biopsie Oberschenkel rechts, FG ..... Seite 155
- Abbildung 311: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Läsion ventraler Thorax, FG ..... Seite 156
- Abbildungen 312-317: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Beta-Blocker/ Statin/ Antidiabetika/ Thrombozytenaggregationshemmer/ Diuretika/ Antikoagulanzen wie DOAKs, Vitamin K-Antagonisten, FG ..... Seite 156
- Abbildungen 318 und 319: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Kalium-, Natriumkanal-Blocker/ Parkinsonmedikamente, KG ..... Seite 157
- Abbildungen 320 und 321: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Hepatitis-Antikörper positiv/ Pilznachweis, FG ..... Seite 158
- Abbildung 323: Kreisdiagramm, ANCA-positive Patienten und Entität der Erkrankung, FG ..... Seite 158
- Abbildung 324: Kreisdiagramm, ANCA-positive Patienten und Mikrobiologie, FG... Seite 159
- Abbildung 325: Gestapeltes Säulendiagramm, Patienten mit auffälligen Antikörpern (ANCA) nach Rezidiv-Auftreten und Einnahme Arzneimittelgruppe der Gruppe Hormone/ Schilddrüsenmedikamente, FG ..... Seite 160
- Abbildung 326: Gestapeltes Säulendiagramm, Neoplasien und Ergebnis des speziellen Antikörpernachweises ..... Seite 161
- Abbildung 327: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Ergebnis des speziellen Antikörpernachweises ..... Seite 161
- Abbildung 328: Gestapeltes Säulendiagramm, Rezidiv-Vermerk und Ergebnis des speziellen Antikörpernachweises ..... Seite 161
- Abbildungen 329 und 330: Gestapelte Säulendiagramme, Ergebnis eines speziellen Antikörpernachweises und Medikation weiterer Antiarrhythmika/ Urikostatika ..... Seite 162
- Abbildung 331: Gestapeltes Säulendiagramm, Ergebnis eines speziellen Antikörpernachweises und systemische Erkrankung ..... Seite 163

- Abbildung 332: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Erkrankung des Auges ..... Seite 163
- Abbildung 333: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Medikation mit Glukokortikoiden/ Immunsuppressiva ..... Seite 164
- Abbildung 334: Säulendiagramm, prozentuale Verteilung von Urin-Auffälligkeiten, FG ..... Seite 166
- Abbildung 335: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Urin zellulär und sonst-pathologisch auffällig ..... Seite 166
- Abbildung 336: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Rezidiv-Vermerk, FG ..... Seite 167
- Abbildung 337: Kreisdiagramm, Raucherstatus der Rezidiv-Patienten, KG ..... Seite 167
- Abbildung 338: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Rezidiv-Vermerk, KG .....Seite 167

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation umfasst eine retrospektive Erhebung aller Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zwischen 2006-2017 mit einer Vaskulitis der Haut. Der Spannweite dieser Erhebung umfasst 620 Patienten. Die Korrelation mit klinisch-pathologischen Daten wurde im Vergleich zu einer Gruppe aus alters- und geschlechtsübereinstimmenden Melanompatienten des gleichen Klinikbereiches herausgearbeitet, die aus 303 Patienten besteht. Die statistisch einbezogenen Parameter beinhalten die Art der Vaskulitis-Erkrankung, das Geschlecht, das Alter, den Raucherstatus, den Bodymaßindex, den Hautbefund, die Lokalisation der entnommenen Biopsie, die Lokalisation der aufgetretenen Läsionen, Komorbiditäten und Symptome, die Arzneimittelgruppe eingenommener Medikamente, einen Rezidiv-Vermerk, Allergien, die Laborwerte bestehend aus den Blutwerten, Infektionsparametern und der Urinanalyse des Patienten. Die Auswertung der Daten erfolgte über das Statistikprogramm SPSS Version 25.

In der vorliegenden Arbeit konnten eine ganze Reihe von wissenschaftlichen Untersuchungen und Annahmen bestätigt werden. Überdies ergaben sich sogar abseits des direkten Bezuges zur Vaskulitis-Thematik zwischen den Variablen signifikante Zusammenhänge in dieser Patientenkohorte.

Vaskulitiden gehören zu den Gefäßerkrankungen, weshalb abschnittsweise speziell die Patienten mit zusätzlichen vaskulären Diagnosen genauer evaluiert wurden.

Weiterhin wurden Patienten mit einer Vaskulitis auf Triggerfaktoren wie verschiedene Arzneimittelgruppen oder mikrobiologische Daten, teils schwerpunktmäßig auf ANCA, untersucht. Ferner wurde das Auftreten einer Vaskulitis im Zusammenhang mit gastrointestinaler, ophthalmologischer, nephrologischer und neurologischer Beteiligung eingehend analysiert. Im Laufe der Dissertation wird auf die Konstellation zwischen dem Raucherstatus der Patienten und einer Rezidiv-Entwicklung eingegangen. Sehr interessant sind auch die in beiden Gruppen analysierten Konstellationen zwischen Arzneimittelgruppen, Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Allergien, Biopsie-Lokalisation, Urinwerten, BMI und Mikrobiologie. Gegen Ende wird der Fokus auf das Zusammenspiel zwischen BMI und Entzündungsvorgängen gelegt und detaillierter diskutiert, inwiefern das Körpergewicht die vaskulitische Krankheitsaktivität beeinflusst.

Die statistischen Ergebnisse wurden in Verbindung mit Befunden anderer wissenschaftlicher Arbeiten ausgewertet und auf Basis der Literaturrecherche plausible Erklärungshypothesen entwickelt.

Diese umfangreiche Datenerhebung ist in seiner Komplexität und Vielfalt an signifikanten Ergebnissen eine wichtige und interessante Zusammenführung klinisch-pathologischer Parameter von Vaskulitispatienten mit kutaner Manifestation im Zeitraum einer Dekade am Universitätsklinikum des Saarlandes.

## **1.2 Abstract (english)**

### **Retrospective survey of patients with cutaneous vasculitis between 2006-2017 and correlations with pathological and clinical characteristics**

The purpose of this dissertation is to evaluate correlations of a vasculitis disease with pathological, clinical characteristics. The work is based on a retrospective, empirical evaluation of patient data, gathered of 620 vasculitis patients and of a control group of 303 melanoma patients. The characteristics which are analyzed include the type of vasculitis, sex, age, BMI and smoking habits of the research subjects, blood values, infection and laboratory parameters, localization of biopsies and lesions, recurrences, comorbidity, allergies and the group of medical drugs taken.

This dissertation proofs a whole number of scientific assumptions and theses from several sources.

Therefore, various statistical analyses have been conducted. They include evaluations of potential trigger factors for vasculitis, like drug groups or microbiological data. Furthermore, the occurrence of vasculitis in connection with gastrointestinal, ophthalmological, nephrological and neurological participation was analysed. This dissertation also reveals correlations of smoking habits and recurrences of the disease. The data set furthermore showed significant correlations beyond the vasculitis topic.

For several analyses all patients with additional angiopathy, besides vasculitis, were treated separately. Towards the end of this work, in a detailed discussion, the focus is placed on the connection of BMI with inflammatory processes to analyze whether a high body weight can cause vascular diseases. The extensive data collection together with the variety of results represent an important contribution to the scientific research at the Saarland University.

## 2. Einleitung

### 2.1 Grundlagen Dermatologie

Das größte menschliche Organ ist die Haut <sup>vgl. 1(p1)</sup>. Als grundlegende Umweltbarriere erfüllt sie multidimensionale Aufgaben und hat somit Einfluss auf das persönliche Befinden <sup>vgl. 1(p1)</sup>. Die intakte Haut besteht aus verschiedenen Schichten. Am weitesten außerhalb ist die Epidermis gelegen, deren Struktur ganz ohne Gefäße aufgebaut ist <sup>vgl. 1(p1)</sup>. Grundlegender Bestandteil sind die Keratinozyten (Hornzellen), die pigmentbildenden Melanozyten, die Merkelzellen mit neuroendokriner und die Langerhans-Zellen mit immunologischer Funktion <sup>vgl. 1(p2)</sup>. Zwischen der darunter folgenden Dermis liegt die festigende und gleichzeitig kommunikativ kaum entbehrliche „dermo-epidermale Junktionszone“<sup>1(p3)</sup>.

Proinflammatorische Stoffe können unmittelbar von aktivierten dermalen Mastzellen im Rahmen allergischer Reaktionen freigesetzt werden <sup>vgl. 1(p3)</sup>, aber auch von Keratinozyten im Falle eines Defekts der Hautschanke <sup>vgl. 1(p5)</sup>. Daneben spielen T-Zellen und Makrophagen bei Entzündungen eine maßgebliche Rolle<sup>vgl.1(p3)</sup>.

#### 2.1.1 Grundbegriffe

*Effloreszenz* bezeichnet eine Hautveränderung <sup>vgl. 2(p70)</sup>. Die verschiedenen Ausprägungen einer Effloreszenz dienen zur Beschreibung von Dermatosen, wobei zwischen Morphologie und Ursache unterschieden wird. Sogenannte Primäreffloreszenzen implizieren ihre „de novo“ <sup>vgl. 2(p70)</sup> Entstehung. Zu ihnen gehören die Läsionen Makula, Urtika (Quaddel), Pustula, Papula und Vesikula <sup>2(p70)</sup>. Ein als *Makula* bezeichneter „Fleck“ zeichnet sich durch eine Stelle farblicher Abweichung aus <sup>vgl. 1(p6)</sup>.

*Urtikaria* oder Quaddeln sind gut abgrenzbare, weitläufig ausgedehnte, heraustretende Läsionen stärksten Juckreizes <sup>vgl. 1(p7)</sup>.

Auch *Papeln* sind erhaben tastbar und entstehen durch die lokale Vermehrung des Gewebes, entweder der Epidermis oder des Koriums, und sind dementsprechend prädestinierend für beispielsweise *Verruca vulgaris* oder Sarkoidose <sup>vgl. 1(p8)</sup>.

*Plaques* sind flächige Infiltrate mit unterschiedlich langer Persistenz <sup>vgl. 1(p8)</sup>.

Den Sekundäreffloreszenzen wird das *Ulkus* zugeteilt. Pathognomonisch für dieses „Geschwür“ ist ein dermal oder subkutaner „Substanzverlust“ <sup>vgl. 1(p11)</sup>, der eine Narbenentstehung nach sich zieht und infektiöse oder exogen ausgelöste Schädigungen oder eine mangelnde Versorgung entsprechender Gefäße zum Ursprung hat <sup>vgl. 1(p13)</sup>.

Im Kontext der Purpura sind Areale zu sehen, in denen Blut als Petechien in Form kleiner, verstreuter Punkte ausgetreten ist <sup>vgl. 1(p13)</sup>. Die breitgefächerten Variationen an Einblutungen werden *Sugillationen* oder *Suffusionen* <sup>vgl. 1(p13)</sup> genannt.

Ein *Granulom* besteht aus Entzündungszellen wie neutrophilen oder eosinophilen Granulozyten, die in Begleitung angehäufter Gewebsmakrophagen (Histiozyten) und T-Lymphozyten sowie Plasmazellen vorliegen <sup>vgl. 3(p1)</sup>.

### 2.1.2 Einordnung retiformer, tastbarer Purpura

Dazu sollten neben entzündungsbedingter Genese (Gefäßvaskulitiden bei Systemerkrankungen, ANCA-assoziiert, kryoglobulinämisch, IgA1-Vaskulitis etc.) oder Gefäßokklusion im Rahmen einer Entzündung (septische Vaskulitis, entzündliche Livedo-Vaskulopathie <sup>vgl. 4(p18)</sup>) andere Differentialdiagnosen bedacht werden. Je nach Größe der Purpura sind verschiedene Phänomene naheliegend:

<b>Klein (&lt;4mm)</b>	<b>Makulär (&gt;4mm)</b>	<b>Ekchymosen</b>	<b>Palpabel</b>	<b>Retiform ohne einleitendes Erythem</b>
Erhöhter Druck im Gefäßsystem	Anfängliche Immunkomplex-vaskulitis	Thrombozyten-funktionsstörungen	ANCA-Assoziierte Vaskulitiden	Systemische Antikoagulations-störung
Defekte Gefäßabdichtung (Vitamin C - Mangel)	Kutane Inflammationen bei Thrombozyto-penie	Trauma, Antikoagulation	Immunkomplex-vaskulitiden	Kalzifizierung der Media, Proliferation von Mikroorganismen in der Gefäßwand
Thrombozytopenie (<50 000/mm <sup>3</sup> ), Funktionsstörungen der Thrombozyten	Im Rahmen Hypergamma-globulinämie	Bindegewebe-defekte im vaskulären Halteapparat (solare, senile Purpura, systemische Amyloidose)	Dermatosen nicht-vaskulitischer Genese (Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta)	Embolien (z.B. Cholesterinembolie), Gefäßverschluss aufgrund Thrombozyten-thromben oder Erythrozyten (Sichelzellanämie), Kryoproteingelierung

Tabelle 1: Tabelle zur Einordnung retiformer, tastbarer Purpura; erstellt auf der Textbasis von *Sunderkötter C.: Vaskulitis und Vaskulopathien* <sup>vgl. 4(p17)</sup>

## 2.1.3 Pathogenese von Purpura

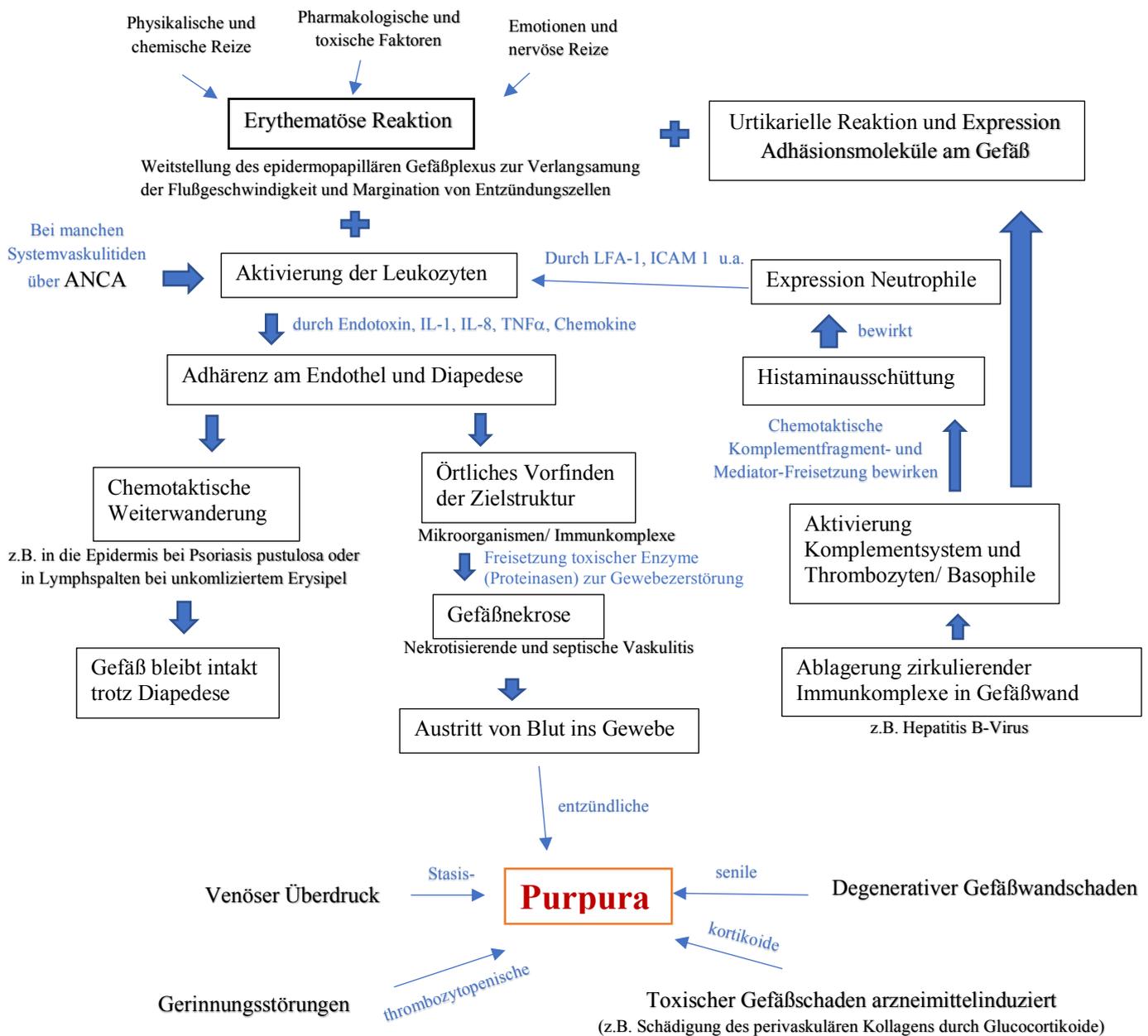


Abbildung 1: Selbstentworfenes Schema zur Pathogenese von Purpura auf Textbasis von Schwarz T., Fritsch P.: *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas.* <sup>2(p586ff)</sup>

## 2.2 Vaskulitis

### 2.2.1 Definition

Entzündlich alterierte oder zerstörte Gefäßwände als gemeinsame Hauptcharakteristik vereinen eine Bandbreite an Krankheiten unter dem Begriff *Vaskulitis*, die sich „pathogenetisch, morphologisch und prognostisch“ unterscheiden <sup>vgl. <sup>2(p598)</sup></sup>. Die entstehenden Gefäßwanddefekte gehen häufig mit einem Austritt von Blut einher, welches als Phänomen „*Purpura*“ <sup>2</sup> genannt wird, oder sie können in umliegenden Geweben oder ganzen Organen zu nekrotischen Schäden führen <sup>vgl. <sup>2</sup></sup>.

### 2.2.2 Vaskulopathie

In Abgrenzung zur Vaskulitis sind *Vaskulopathien* auf „nicht entzündliche“<sup>2(p598)</sup> Gefäßwandveränderungen zurückzuführen. Betreffende Krankheiten sind regelmäßig Resultat der Bildung von Thromben<sup>vgl. 2</sup>. Eine konkrete Abtrennung des Spektrums der Erkrankungen ist schwierig, weil sich Übergänge in beide Richtungen anschließen können. Da in der Literatur über die Jahre veränderte Begrifflichkeiten aufkamen, wie in der Korrektur von „Livedovaskulitis“ in „Livedovaskulopathie“<sup>2(p598)</sup> deutlich wird, wurde in der Patientenauswahl der vorliegenden Arbeit auf eine konkrete Unterscheidung verzichtet.

### 2.2.3 Livedovaskulopathie

Bei diesem früher als „Livedovaskulitis“<sup>2(p619)</sup> fehlerhaft zugeordneten Krankheitsbild sind die Gefäße der Haut von einer schmerzhaften thrombotischen Vaskulopathie der Unterschenkel betroffen<sup>vgl. 2(p619)</sup>. Derzeit wird das Vollbild den okkludierenden Vaskulopathien zugeordnet<sup>vgl. 4(p34)</sup>. Ein Vorkommen an Oberarmen, Gesäß sowie eine zerebrale Beteiligung ist möglich<sup>vgl. 5(p467)</sup>. Morphologische Kennzeichen äußern sich durch eine Ulzera, „Atrophie blanche“<sup>2(p619)</sup> und eine Livedo racemosa, die Papeln oder Plaques mit Hämorrhagien und Teleangiektasien umrahmt<sup>vgl. 4(p34)</sup>. Letzteres Symptom entspricht einem „blitzfigurenartige(n)“<sup>5(p467)</sup> Muster aus offen-kreisförmigen Segmenten blaurötlicher Farbe, das entsteht, wenn das kapilläre Blut niedriger Sauerstoffbeladung nur noch verlangsamt fließt<sup>vgl. 2(p617)</sup>. Aufgrund eines venösen Abflusshindernisses kann diese Erscheinung mit nekrotisierender Vaskulitis assoziiert sein<sup>vgl. 2(p617)</sup>. Athrophie blanche präsentiert sich durch livide bis weiße ulzerierende Maculae ungewöhnlicher Form<sup>vgl. 6(p7)</sup>.

Es besteht bei einer Livedovaskulopathie neben genetischen Ursachen ein Zusammenhang zu Hormonen und Nikotinkonsum<sup>vgl. 5(p467)</sup>. Weitere begünstigende Faktoren sind Thrombophilie und gestörte Fibrinolyse sowie Traumen, extremere Temperaturen und Koagulopathien<sup>vgl. 4(p34)</sup>. Niedermolares Heparin ist, abgesehen von Kompressionsstrümpfen und Glukokortikosteroiden mit entzündungshemmender Wirkung, die bevorzugte Behandlungsmethode<sup>vgl. 6(p7)</sup>.

## **2.3 Klassifikation**

### a) Klassisch

Hinter der Abkürzung „CHCC 2012“ verbirgt sich die „Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitides“<sup>2(p598)</sup>. Die ursprüngliche Version zur systematischen Nomenklatur wurde 1992 ausgearbeitet. Zwanzig Jahre später blieb die Gefäßgröße als Einteilungskriterium erhalten. Neben kleinen (<200 µm), mittelgroßen (200-400 µm) und großen Gefäßen, umfasst die später erweiterte Verfassung auch die „Vaskulitis mit ‚variabler‘ Gefäßgröße“<sup>2(p599)</sup>. Als Beispiel kann hier der M. Behçet genannt werden. Als große Gefäße werden die Aorta samt zugehöriger Hauptäste inklusive der analogen Venen definiert<sup>vgl. 7(p5)</sup>. Innerhalb von Organen inklusive Haut, Muskeln, Niere und Nerven zählen die zentralen Viszeralarterien mit ihren Ästen zu den Gefäßen

mittlerer Größe <sup>vgl. 7(p5)</sup>. Unter dem Oberbegriff „kleine Gefäße“ sind schmale intraparenchymale Arterien, Arteriolen, Venolen und Kapillaren zusammengefasst <sup>vgl. 7(p7)</sup>.

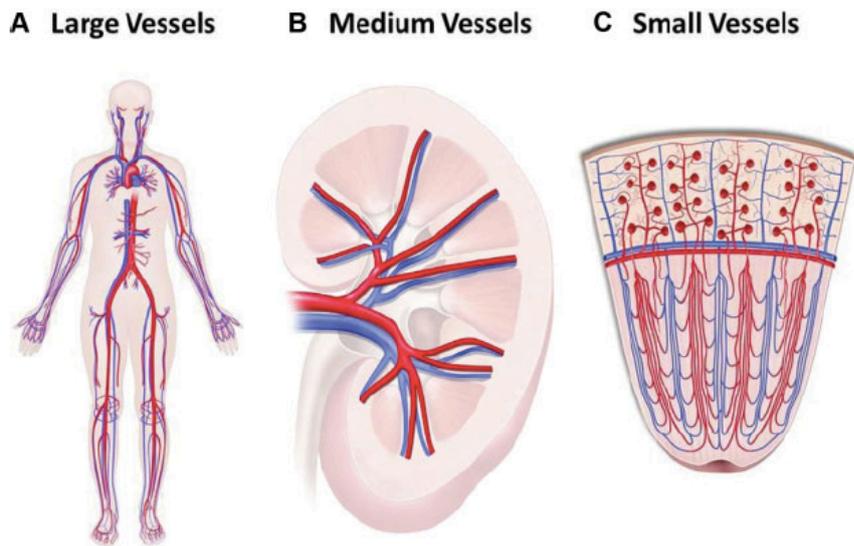


Abbildung 2: Definition der Gefäßgröße in der Einteilung von Vaskulitiden aus *Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides* <sup>7(p3, Figure 1)</sup>

Trotz der Einteilung anhand der prädominant befallenen Gefäße, kann es möglich sein, dass mit jeder großen Arterie ein paar zugehörige Äste mittleren Durchmessers mitbefallen sind <sup>vgl. 7(p5)</sup>.

Neu eingeschlossen ist seit 2012 auch eine Kategorie kutaner Vaskulitis. Obendrein werden „skin-restricted“ und „single-organ vasculitis“ Varianten beschrieben <sup>vgl. 4(p5)</sup>. Ein Beispiel einer ausschließlich auf die Haut limitierten Version einer systemischen Vaskulitis, bei der dementsprechend eine systemische Organbeteiligung ausgeschlossen worden sein sollte, ist die „kutane IgA-positive Vaskulitis“ <sup>4</sup>. Einzelorganvaskulitiden wie die noduläre Vaskulitis unterscheiden sich „klinisch, histologisch und pathophysiologisch“ <sup>4</sup> von systemischen oder rein kutanen Vaskulitiden.

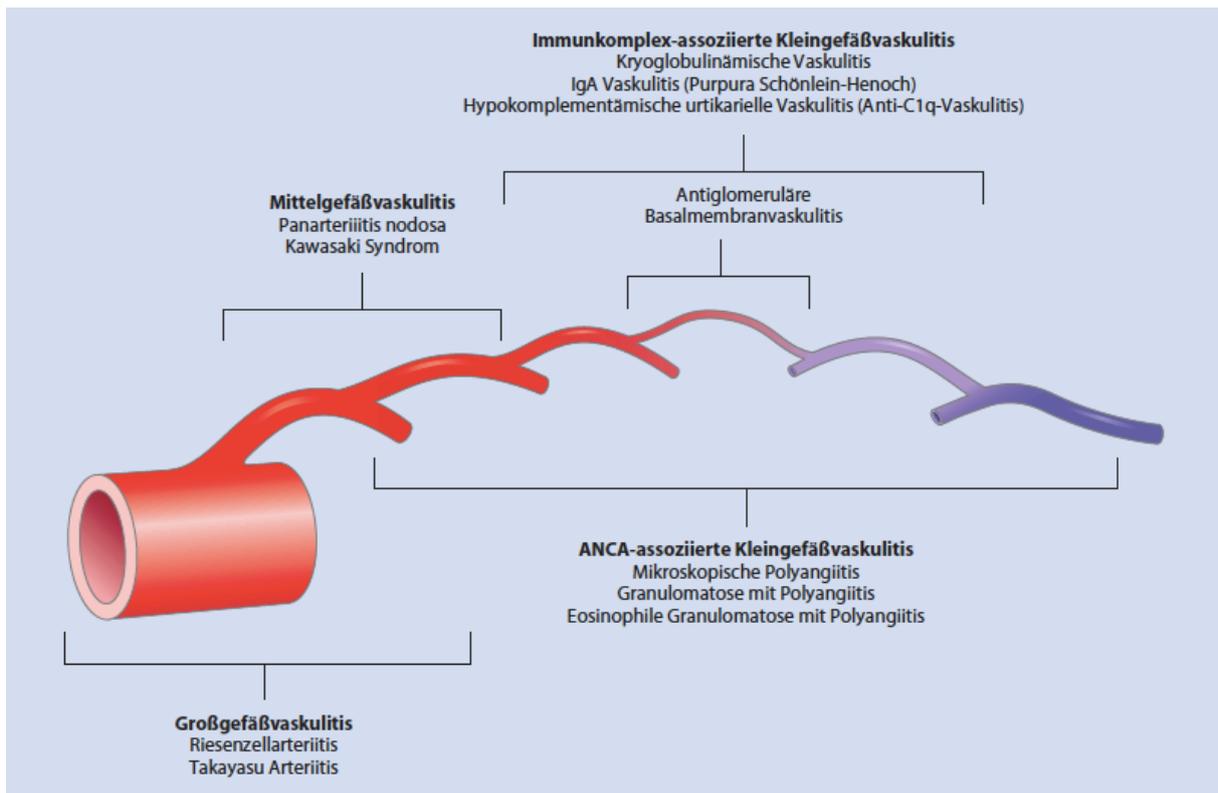


Abbildung 3: „Abb. 15.8 Einteilung Vaskulitis“ aus Schwarz T., Fritsch P.: *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas.* <sup>2(p599)</sup>

Vaskulitiden von Gefäßen variabler Größe: <i>variable vessel vasculitis (VVV)</i>	Morbus Behçet (BD) Cogan-Syndrom
Vaskulitis einzelner Organe: <i>single-organ vasculitis (SOV)</i>	Kutane leukozytoklastische Angiitis (non-IgA vasculitis) Kutane Arteriitis (Polyarteriitis nodosa – kPAN oder sPAN im Verlauf) Isolierte Aortitis ZNS-Vaskulitis Andere
Vaskulitis mit Systemerkrankung	Lupusvaskulitis Rheumatoide Vaskulitis Sarkoidale Vaskulitis Andere
Mit bekannter (wahrscheinlicher) Ätiologie assoziierte Vaskulitiden	Hepatitis-C-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis Hepatitis-B-assoziierte Vaskulitis Syphilis-assoziierte Aortitis Medikamenten-assoziierte Immunkomplexvaskulitis Medikamenten-assoziierte ANCA-Vaskulitis Mit Tumoren assoziierte Vaskulitis Andere
* Nach: Jennette JC et al. (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. <i>Arthritis Rheum</i> 65(1):1–11	

Abbildung 4: Einteilung der Vaskulitiden (in Ergänzung zu Abbildung 3) mit zugehörigen Krankheitsbildern

### b) Histopathologisch

Eine Einteilung der Vaskulitiden ist auch nach histopathologischem Muster möglich: Ein granulomatöses Leitbild trifft für die Riesenzellerarteriitis, Takayasu Arteriitis, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der ZNS-Vaskulitis zu <sup>vgl. 8(p2)</sup>. Ein nekrotisierendes Pattern prägt Panarteriitis nodosa, Kawasaki-Syndrom,

EGPA, Leukozytoklastische Vaskulitis, Mikroskopische Polyangiitis und die ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitis <sup>vgl. 8(p2)</sup>. Überschneidungen der Entitäten und Verwechslungen mit einer entzündlichen Atherosklerose oder Kalziphylaxie sind allerdings keine Seltenheit <sup>vgl. 8(p4)</sup>.

c) Klinisch

Speziell für die vorliegende Arbeit ist wichtig, dass „primäre“ von „sekundären“ Vaskulitiden unterschieden werden <sup>vgl. 2(p599)</sup>. Primäre Vaskulitiden können unterschiedliche Erscheinungsbilder annehmen. Die Symptome variieren je nach befallener Gefäßgröße:

Großgefäßvaskulitis	Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	Kleingefäßvaskulitis
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asymmetrischer Puls/ RR bis Pulsabwesenheit</li> <li>- Claudicatio (Extremitäten, C. masticatoris)</li> <li>- Bildung von Aneurysmen</li> <li>- Strömungsgeräusche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulzera</li> <li>- Mikroaneurysmen</li> <li>- Kutane Knoten (Pannikulitis)</li> <li>- Livedo retikularis</li> <li>- Mononeuritis multiplex</li> <li>- Digitale Gangrän</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Palpable Purpura bis Purpura abdominalis (blutiger Stuhl)</li> <li>- Splitterblutungen unter den Nägeln</li> <li>- Vesikubullöse Läsionen an (Schleim-)Haut</li> <li>- Extravaskuläre kutane nekrotisierende Granulome</li> <li>- (Epi-)Skleritis/ Uveitis am Auge</li> <li>- Mono-/Polyneuritis</li> <li>- Glomerulonephritis mit Hämaturie/ Proteinurie</li> </ul>

Tabelle 2: Variabilität der Symptome einer Vaskulitis. Modifiziert nach *Becker MO, Maurer B, Distler O. Formen der Vaskulitis. Gefäßchirurgie. 2019* <sup>vgl. 9(p3, Abb.1)</sup>

Um eine Einteilung zur sekundären Vaskulitis geltend zu machen, muss eine zugrundeliegende andere Krankheitsursache vorhanden sein. Laut Schwarz und Fritsch sind mögliche Auslöser diverse Medikamente, Neoplasien, rheumatoide Arthritis, Hepatitis B und C oder Kollagenosen. Letztere sind in der unteren Abbildung unter dem Beispiel „systemischem Lupus erythematodes“ zu finden, können allerdings ergänzt werden durch andere entzündliche Bindegewebserkrankungen wie das Sjögren-Syndrom <sup>vgl. 2</sup>.

Vaskulitische Manifestationen im Rahmen von systemischen Vaskulitiden (ANCA-assoziierte Vaskulitiden, PAN) oder Kollagenosen müssen von der primären Art differenziert werden <sup>vgl. 10(p4)</sup>.

Gegen die Primäre ZNS-Vaskulitis kann mittels Methylprednisolon, Cyclophosphamid, Rituximab oder Tumor-Nekrose-Faktor-Blockern vorgegangen werden.

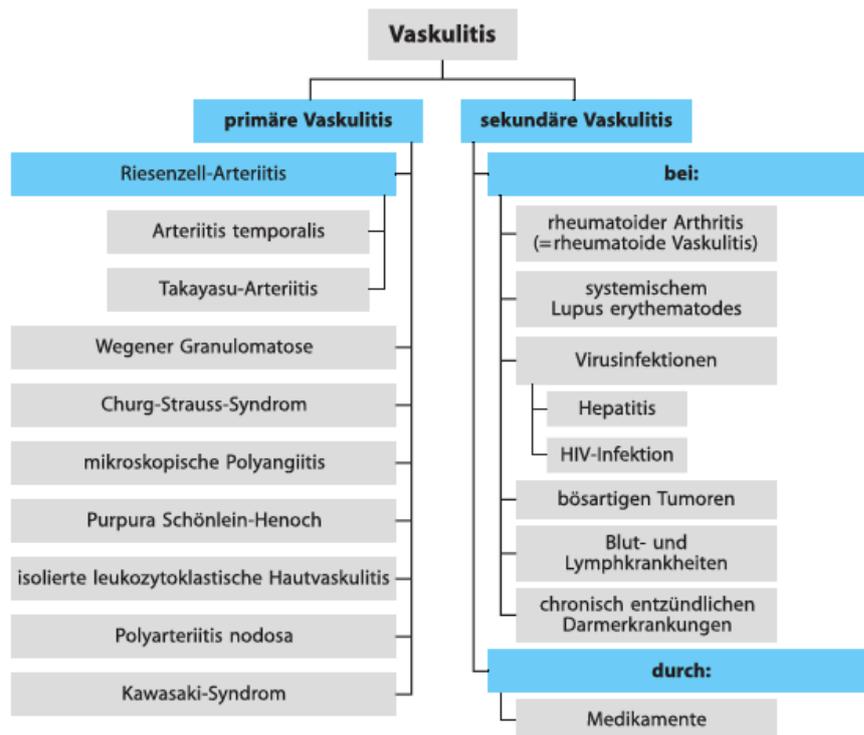


Abbildung 5: „Systematische Einteilung der Vaskulitiden“ aus *Reinhold-Keller und Gross: Vaskulitis - Was sie ist, wie man sie erkennt, was man dagegen tun kann, ein Ratgeber für Patienten und Angehörige* vgl. 11(p58)

## 2.4 Klinik und Histopathologie

Ein „Infiltrat in der Gefäßwand“<sup>4(p1)</sup> ist das zwingend vorliegende Merkmal einer Gefäßentzündung. Je nach Kaliber und Art des betroffenen Gefäßes oder Organs, das sich flussabwärts hinter der Läsion befindet, kann die Symptomatik sich klinisch verschieden präsentieren vgl. 9(p1). Systemische Vaskulitiden sind häufig begleitet von einem unspezifischen entzündlichen „systemic inflammatory response syndrome“ und einer B-Symptomatik, welche Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust als Trias beinhaltet vgl. 9(p1). Im Laufe der Entzündung sind verschiedene Verläufe möglich: Die Gefäßwand kann zerstört, das Lumen aufgrund fibrotischer oder thrombotischer Prozesse vollständig verschlossen werden oder stenosieren vgl. 4. In postkapillären Venolen äußern sich diese Vorgänge primär als Erscheinungsbild von Einblutungen und „palpablen Purpura“, was histologisch einer „Leukozytoklasie, fibrinoide(r) Verquellung um die Gefäßwände und Erythrozytenextravasate(n)“<sup>4</sup> entspricht. Der Begriff Leukozytoklasie bezeichnet apoptotische Neutrophile, die sich als Kerntrümmer offenbaren vgl. 12(p2).

Sind nur kutane Venolen in die Verdünnung ihrer Gefäßwand durch inflammatorische Zellinfiltration involviert, so äußert sich dies als palpable Purpura vgl. 13(p1). Pathophysiologisch begründet sich dies als austretende Erythrozyten oder Hämorrhagie vgl. 13(p1). Tastbare oder sogar visuell sichtbare Nodulae spiegeln den Befall kleiner, subkutaner Arteriolen wieder. Später addieren sich verzweigte Purpura, Zeichen einer Livedo und Nekrosen ischämischer Art vgl. 4. Aneurysmen können sich an großkalibrigen Arterien bilden vgl. 4(p1). Da aber auch anfänglich postthrombotische Inflammationen sekundär ein Infiltrat auslösen können, wie beispielsweise vaskuläre Embolien, ist der Biopsiezeitpunkt essentiell, um primäre Vaskulitiden von Stadien okkludierender Vasculopathien zu unterscheiden vgl. 4. Mit

kompletter Sicherheit ist die Unterscheidung allerdings heutzutage jedoch noch immer nicht möglich<sup>vgl. 4(p5)</sup>.

Verknüpft mit Vaskulitiden, wie beispielsweise der unten genannten Riesenzellerarteriitis, existiert als Sonderform das Phänomen einer „Thrombophlebitis saltans“<sup>6(p18)</sup>. Hierbei handelt es sich um eine epifasziale Venenentzündung mit sekundärer Thrombenausbildung innerhalb einer Vene, die an sich keinerlei Zeichen variköser Änderungen aufweist<sup>vgl. 6(p18)</sup>. Dolent palpabel ist ein örtlich wechselnder Strang gepaart mit einem „flächige(n) Erythem“<sup>6(p18)</sup>.

Generell ist die histologische Unterscheidung zwischen frühen Stadien von Leukozytoklastischer Vaskulitis und einer Urtikaria nur mühsam möglich<sup>vgl. 14(p9)</sup>.

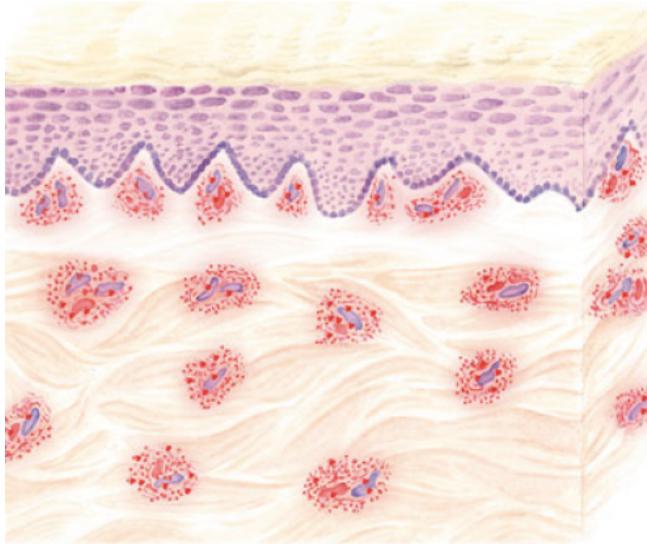


Abbildung 6: Teilausschnitt Bildteil „e) Vaskulitis“ nach Ackerman (2005): „Histologische Reaktionsmuster entzündlicher Dermatosen“, entnommen aus *Metze D.: Dermatopathologie*<sup>vgl. 14(p7)</sup>.

Zur histopathologischen Auswertung der Gefäßentzündungen ist eine Biopsie vonnöten. Auf eine Biopsie kann verzichtet werden, wenn in der Sonographie eindeutig inflammatorische Veränderungen entdeckt werden, sowie beim Auftreten eines völlig unauffälligen Resultates<sup>vgl. 4(p7)</sup>. Das Präparat sollte bei verdächtigen Veränderungen wie Vaskulitis, Lymphomen oder Pannikulitis mit 2-3 cm Minimum angemessen lang sein<sup>vgl. 14(p3)</sup>. Es wird empfohlen ein gesundes Hautstück mit abzutragen, um Aussagen über mögliche Malignität treffen zu können<sup>vgl. 14(p4)</sup>. Proben werden in flüssigem Stickstoff eingefroren, sollten sie immunfluoreszenz-optisch untersucht werden<sup>vgl. 14(p5)</sup>. Das Schicken in steriler Kochsalzlösung reicht für die Aufarbeitung mikrobiologischer Art<sup>vgl. 14(p5)</sup> aus.

Bei Vaskulitiden der großen Gefäße lag in den letzten Jahren der Goldstandard darin, eine Temporallappenbiopsie abzunehmen<sup>vgl. 15(p1)</sup>. Die Autoren Bley und Guggenberger kamen jüngst 2018/19 zum Schluss, dass andere Bildgebungen wie Computertomographie, farbkodierte Duplexsonographie, diagnostische Subtraktionsangiografie, die Magnetresonanztomographie und die Positronenemissionstomographie sehr gute alternative Monitoring- oder Diagnoseverfahren darstellen<sup>vgl. 15(p1)</sup>.

### 2.4.1 Vaskulitis der großen Gefäße

In die Gruppe der Vaskulitiden unter dem Namen „Riesenzellerteriitis“ (RZA) <sup>2(p614)</sup>, fällt die Polymyalgia rheumatica (PR). Eine davon ausschließlich auf die Kopfarterien beschränkte Symptomatik ist als Arteriitis temporalis (AT) bekannt <sup>vgl. 2(p614)</sup>. Bilaterale Cephalgien stechenden oder brennenden Charakters <sup>vgl. 4(p6)</sup> werden von dolent inflammatorisch verdickten Knoten der Kopfhaut begleitet <sup>vgl. 2(p614)</sup>. Je nach mitbefallenen Arterien können Amaurosis fugax, Claudicatio masseterica oder Angina pectoris vorherrschen <sup>vgl. 2(p615)</sup>. Da in den Hautschichten große Gefäße kaum vorhanden sind, äußert sich eine RZA meist nekrotisch in den gespeisten Regionen der behaarten Kopfhaut oder des Mundes <sup>vgl. 4(p6)</sup>. Als Charakteristikum der PR entwickeln meist ältere Personen um 80 Jahre eine vorwiegend den Nacken, Becken- und Schultergürtel betreffende Muskelrigidität <sup>vgl. 2(p614)</sup>. Histologische Kennzeichen sind Infiltrate der Tunica media, der Muskelschicht <sup>vgl. 4(p1)</sup>, und verkalkende „intramurale Granulome mit reichlich Riesenzellen“ <sup>2(p615)</sup>. Aufgrund der unregelmäßigen Verteilung dieser als „typisch“ postulierten „mehrkernigen Riesenzellen“ <sup>vgl. 4(p6)</sup>, sind sie nicht unbedingt nachzuweisen. Kortikosteroide versprechen eine gute Ausheilung <sup>vgl. 2(p616)</sup>. Generell erfolgt als Therapie einer Vaskulitis der großen Gefäße die Verordnung systemischer Glucokortikoide <sup>vgl. 4(p7)</sup>.

Als Empfehlung der European League Against Rheumatism (EULAR) wird ohne anderweitigen Indikationsgrund kein Routinegebrauch von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern mehr empfohlen <sup>vgl. 17</sup>. Eine Hochdosisgabe von 40-60 mg/d Glucokortikoiden als sofortige Remissionsinduktion bleiben bei GCA oder Takayasu-Arteriitis die Behandlung der Wahl <sup>vgl. 17</sup>. Tocilizumab oder alternativ Methotrexat können bei therapierefraktären Fällen addiert werden <sup>vgl. 17</sup>.

Die Takayasu-Arteriitis gehört derselben Gruppe an. Passend wird die Krankheit auch als „Entzündliches Aortenbogensyndrom“ <sup>vgl. 4(p7)</sup> bezeichnet. Dermatologisch unauffällig befällt diese Form der Arteriitis primär die Aorta und große Arterien wie beispielsweise die Nieren, was sich als Hypertonie äußern kann. Selten, unter bis zu 30 % der Betroffenen, treten an der Haut „Erythema-nodosum-ähnliche Knoten, Pyoderma gangraenosum oder Erythema induratum“ <sup>4(p7)</sup> als Befunde auf. Manche Autoren publizieren das Vorkommen weiterer Vaskulitiden, die die großen Gefäße betreffen, welche allerdings nicht von der CHCC ausdrücklich erwähnt werden <sup>vgl. 9(p4)</sup>. Insbesondere handelt es sich hierbei um die Periaortitis. Die Entzündung kann perivaskulären Charakter haben oder die Adventitia befallen und ist oft mit retroperitoneal gelegener Fibrose anzutreffen <sup>vgl. 9(p4)</sup>. Darüber hinaus wird auch das „inflammatorische Aortenaneurysma (IAAA)“ <sup>vgl. 9(p4)</sup> angeführt.

### 2.4.2 Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße

#### 2.4.2.1 Polyarteriitis nodosa (PAN)

Hauptmerkmale der Polyarteriitis nodosa sind die „segmentale nekrotisierende Arteriitis“ <sup>2(p612)</sup> sowie Thrombosen subkutaner und dermalen arterieller Gefäße. Zusätzlich wird die starke Assoziation zu einer Infektion mit Hepatitis B betont <sup>vgl. 2(p612)</sup>. Die abnehmende Inzidenz wird einem Impferfolg

zugeschrieben <sup>vgl. 4(p8)</sup>. Auch Streptokokken oder chronische Infektionen durch beispielsweise Hepatitis C-Virus und HIV werden als mutmaßliche Induktoren gehandhabt <sup>vgl. 4(p8)</sup>. Moll et al. betonen trotz allem die Unklarheit der Ätiologie <sup>vgl. 5(p464)</sup>. Die bei Kindern auftretende Variante ist auf eine Genmutation zurückzuführen, die eine verlängerte Entzündungsreaktion hervorruft. Konkreter gesagt, werden Makrophagen aufgrund der Aktivitätsverminderung des Enzyms Adenosindesaminase-2 verstärkt aktiviert <sup>vgl. 2(p612)</sup>. Manchmal wird die PAN mit dem familiären Mittelmeerfieber in Verbindung gebracht <sup>vgl. 9(p7)</sup>.

Durch Destruktion einzelner Wandschichten mittelgroßer Arterien bilden sich, ortsansässig in Niere, Leber und dem Mesenterialgebiet, Aneurysmen und hämorrhagisch-okklusive vaskuläre Veränderungen <sup>vgl. 2(p612)</sup>.

Trotz des Auftretens von Immunkomplexen und Komplementverbrauch besteht keine feste Assoziation mit ANCA <sup>vgl. 2</sup>. Hierzu herrscht Uneinigkeit in der Literatur. Moll et al. beschreiben anwesende ANCA als „wegweisend“ <sup>5(p456)</sup>.

Ausschlusskriterium einer PAN wäre ein Auftreten palpabler Purpura anstatt inflammatorischer Knoten und „papulourtikarielle(r) Exantheme“ <sup>2(p613)</sup>. Es wird die Möglichkeit beschrieben, dass sich Gangrän und Urtikaria präsentieren <sup>vgl. 5(p464)</sup>.

Je nach Lokalisation der vaskulitisch befallenen Arterien äußern sich die Symptome der Patienten unterschiedlich. Mögliche Symptome sind mannigfaltig: eine durch Nierenarterienstenose hervorgerufene arterielle Hypertonie, Magenulzera, Diarrhoe, intestinale Angina, Mononeuritis multiplex und Neuropathien, um nur eine Auswahl zu nennen <sup>vgl. 2</sup>. Renale Infarkte führen zu Nierendefekten. Als „Wunderlich-Syndrom“ <sup>vgl. 9(p7)</sup> werden perirenale, retroperitoneale aneurysmatische Blutungen bezeichnet. Aufgrund der polymorphen Ausprägungen wird eine Biopsie des betroffenen Organs oder ein MRT empfohlen <sup>vgl. 2</sup>. Gelenkbeteiligung schließt sich in etwa 50 % der Fälle an <sup>vgl. 5(p464)</sup>.

Die Haut ist am häufigsten beteiligt <sup>vgl. 9(p7)</sup>. Die rein kutane, benigne verlaufende Form einer PAN manifestiert sich an den Unterschenkeln durch strangförmig angeordnete Verhärtungen aufgrund in den subkutanen Arteriolen abgelagerter Immunglobuline <sup>vgl. 4(p9)</sup>, Ödeme, Ulzerationen sowie typischerweise einer plantar übergreifenden Livedo racemosa <sup>vgl. 2(p613)</sup>. Betroffene Personen bemerken Noduli aufgrund der subkutanen, lokalisierten Entzündung (Pannikulitis) <sup>vgl. 9(p7)</sup>.

Die kutane wird im Vergleich zur klassischen Form als häufiger angegeben, sowie oft in Zusammenhang mit nachgewiesenen Titern von Streptokokken, Anti-Streptolysin, ANA (Antinukleäre Antikörper), Rheuma-Faktoren, Antiphospholipid-Antikörpern, Kryoglobulinen, Hepatitis B/C oder Tuberkulose gebracht <sup>vgl. 4(p9)</sup>. Als möglicher Trigger ist auch Minozyklin im Fokus <sup>vgl. 4(p10)</sup>.

#### 2.4.2.2 Kawasaki-Syndrom

Häufigkeitsgipfel dieser systemischen, gut auf ASS ansprechenden Vaskulitis ist das 2. Lebensjahr. Betroffene Kinder entwickeln hohes Fieber, Enantheme (90 % Lippen- oder Rachenentzündung und

eine „Erdbeerzunge“ vgl. 4(p11)) und Exantheme unspezifischer Gestalt (70-90 %), sowie Gelenksbeschwerden oder grippale Symptome vgl. 2(p974). Hervorzuheben ist, dass die verursachten Effloreszenzen nicht unmittelbar auf die Vaskulitis zurückzuführen sind, da die Haut kein Manifestationsort dafür ist vgl. 4(p10). Bei aneurysmatischer Umformung oder okklusivem Verschluss der Koronarien entwickelt sich eine bedrohliche kardiale Symptomatik, die sich bis zum Herzinfarkt zuspitzen kann vgl. 2(p974). Ausschlusskriterien eines Kawasaki-Syndroms sind Symptome, die auf einen spezifischen Auslöser hinweisen, wie beispielsweise die exsudative Konjunktivitis durch Adenoviren vgl. 4(p11).

### 2.4.3 Vaskulitis der kleinen Gefäße

Zu dieser Gruppe gehören ANCA-assoziierte Vaskulitiden und Varianten der leukozytoklastischen Immunkomplex-Vaskulitis 4(p11).

#### 2.4.3.1 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Unter diesem Oberbegriff werden die Vaskulitiden Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (entspricht M. Wegener), Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (entspricht M. Churg-Strauss) zusammengefasst vgl. 2(p608). Gemeinsam ist ihnen, neben ihrer Pathogenese sowie maßgeblichem Hautbefall, der ausgeprägte systemische Organbefall von Niere, Respirationstrakt und ZNS vgl. 2(p608). Ein gleichzeitig bestehendes zerebrovaskuläres Krankheitsbild trifft nur auf bis zu 3,6 % aller AAV zu vgl. 18(p3). Treten „hämorrhagische Papeln“ 2(p608), Ulzerationen und palpable Purpura gleichzeitig auf, sollte eine ANCA-assoziierte Vaskulitis in Betracht gezogen werden. Prinzipiell können bei GPA Teile sämtlicher Organsysteme betroffen sein vgl. 4(p13). Offenbaren sich braunrote Plaques, äußern Makrophagen sich „palisadenartig angeordnet“ vgl. 4(p12) als Infiltrate und spiegelt sich eine extravaskuläre Entzündung mit Granulomen wieder, so sollten vorherrschend GPA und EGPA als Verdachtsdiagnosen im Raum stehen vgl. 4(p12).

	MPA	GPA	EGPA
Klinik	Lungenbeteiligung (alveoläre Kapillaritis von hämorrhagisch-nekrotisierender Form) und Nierenbeteiligung (nekrotisierende, halbmondförmige, rapide progressiv verlaufende Glomerulonephritis)	Hämorrhagische Rhinitis/ Sinusitis, produktiver Husten, Bronchialstenosen, einschmelzende Infiltrate/ Rundherde der Lunge, Nierenbeteiligung (fokal segmentale/ nekrotisierende Glomerulonephritis)	Herzbeteiligung (Perikarditis, Herzinsuffizienz, -infarkt), Eosinophilie (teils Pneumonie/ Gastroenteritis), Asthma bronchiale, periphere Neuropathie

ANCA	PR3	20 %	90 %	0 %
	MPO	80 %	7 %	50 %; bis 90 % bei Nierenbefall
Granulome	-		Oberer Respirationstrakt (nekrotisierend, ulzerierend), Gesicht (geschwürig zerfallend) und Lunge (Kavernen)	Bei ANCA-positiver Form: Haut (verbackene, derbe und dolente, gruppierte oder linienförmig angeordnete Nodulae teils mit Nekrosen), Lunge, Gastrointestinaltrakt, Milz, Leber, Genitale und Herz

Tabelle 3: Charakteristik ANCA-assoziiierter Vaskulitiden; modifizierte Tabelle nach Schwarz und Fritsch <sup>2(Tab. 15.7)</sup>, ergänzt durch Moll <sup>5(p465)</sup> und Sunderkötter <sup>4(p13f)</sup>

#### a) ANCA

ANCA ist die Abkürzung für „Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper“ <sup>2(p608)</sup>. Sie wurden entdeckt von Davies et al. im Jahre 1988 <sup>vgl. 19</sup>. Zum Zweck der besseren „Adhäsion an Endothelzellen“ <sup>2(p608)</sup> im Rahmen einer Gewebeläsion bringen aktivierte Monozyten und Neutrophile funktionell veränderte zytoplasmatische Antigene an ihre Zelloberfläche <sup>vgl. 2(p608)</sup>. ANCA sind Autoantikörper zumeist vom IgG-Typ gegen diese Oberflächenstrukturen, die es in zwei Varianten gibt. Die cANCA zielen auf Proteinase 3 (PR3) ab, ein Bestandteil der azurophilen zytoplasmatischen Granula neutrophiler Granulozyten <sup>vgl. 4(p11)</sup>, pANCA auf die in Monozyten-Lysosomen vorkommende Myeloperoxidase (MPO) <sup>vgl. 2(p608)</sup>. Die voranstehenden Kleinbuchstaben stehen für die Adjektive „central cytoplasmic“ <sup>20(p4)</sup> und „perinukleär“ <sup>2(p608)</sup>, die damit ihr Färbungsmuster ausdrücken. Ein direkter ELISA dient der Subspezifizierung der ANCA <sup>vgl. 11(p105)</sup>. Die mit FITC (Fluorescein isothiocyanate) markierten Anti-IgG inkubierten Zellen werden mittels indirekter Immunfluoreszenz gescreent <sup>vgl. 2(p608)</sup>. Je nach Typ des nachzuweisenden ANCA ist das Muster der Färbung entweder charakteristisch zytoplasmatisch feingranulär oder perinukleär oder atypisch <sup>vgl. 2(p608)</sup>.

Andere Antigene und möglicherweise präferierte Zielstrukturen der ANCA, vor allem Lysozym, Lactoferrin oder Elastase spielen bei Krankheiten wie Colitis ulcerosa oder SLE eine Rolle <sup>vgl. 4(p11)</sup> und zeichnen sich in geringem Umfang in einem pANCA-Fluoreszenzmuster aus. Daher wird in der Diagnostik ANCA-assoziiierter Vaskulitiden explizit eine Untersuchung mittels ELISA speziell auf Proteinase-3 und Myeloperoxidase empfohlen <sup>vgl. 4(p11)</sup>.

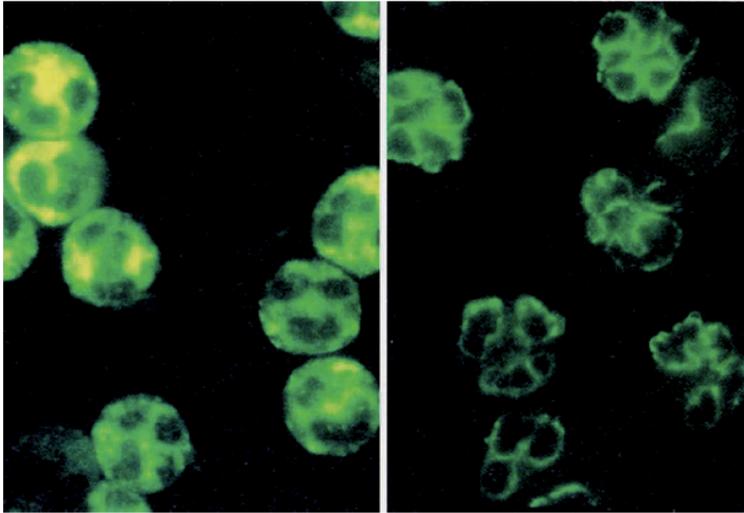


Abbildung 7: Reinhold-Keller E, Gross WL: *Vaskulitis* <sup>11(p105, Abb.1)</sup>; „ANCA unter dem Mikroskop“

An der Universitätsklinik hat die ANCA-Untersuchung per Immunfluoreszenz (IF) stattgefunden.

Wissenschaftliche Berechnungen ergaben, dass ein positiv prädiktiver Wert von 45 % für eine positive IF bei einer AAV errechnet wird <sup>vgl. 13(p5)</sup>. Wichtig ist daher die Zuhilfenahme eines positiven ELISA, wodurch 88 % erreicht werden <sup>vgl. 13(p5)</sup>. Im Hinblick auf die Sensitivität ergibt sich ein Prozentwert von nur 52 % unter der diagnostischen Kombination, allerdings von 99 % für die Spezifität <sup>vgl. 13(p6)</sup>.

Aus der Möglichkeit falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse erschließt sich, dass eine Abwesenheit von ANCA nicht der abschließende Beweis gegen eine AAV darstellt <sup>vgl. 13(p5)</sup>. Genauso wird schon bei bestehendem Krankheitsverdacht die Anforderung eines Screenings geraten.

#### *b) Ätiologie und genauere Pathogenese*

Mehrmalig wurde von unterschiedlichen wissenschaftlichen Teams gezeigt, dass die Aktivierung neutrophiler Granulozyten in vitro durch IgG-ANCA ausgelöst wird. Daraus entspringt die Entwicklung von reaktiven Sauerstoffradikalen und die Exozytose von Proteasen <sup>vgl. 21(p5)</sup>. Davor allerdings muss ein „Priming“ <sup>vgl. 21(p6)</sup> stattgefunden haben: TNF $\alpha$ , IL-8 oder andere proinflammatorische Mediatoren ermöglichen die Hochregulation der ANCA-Zielantigene auf der Membran der neutrophilen Granulozyten. Gleichzeitig ist auf der Membran in unterschiedlicher Menge PR3 expressioniert. Ein dichtes Muster auf den Zellen hat sich als Risikofaktor für das rezidivierende Auftreten von ANCA-Vaskulitiden herausgestellt <sup>vgl. 21(p7)</sup>.

Wichtig ist hervorzuheben, dass in ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Glomerulonephritiden minimalste bis gar keine glomerulären Immunglobuline, geschweige denn Komplementfaktoren, abgelagert werden <sup>vgl. 21(p23)</sup>. Trotz allem sind C3 und C5 als Anaphylaxine beispielsweise zur Amplifikation neutrophiler Granulozyten in die Pathogenese involviert <sup>vgl. 21(p24)</sup>.

Selbst dem Signaltransduktionsweg via Phosphoinositol 3-Kinase, der in der Entwicklung der Sauerstoffradikale durch ANCA eine bedeutende Rolle spielt, wird eine künftig mögliche Relevanz zur pharmakologischen Inhibition zugesprochen <sup>vgl. 21(p27)</sup>.

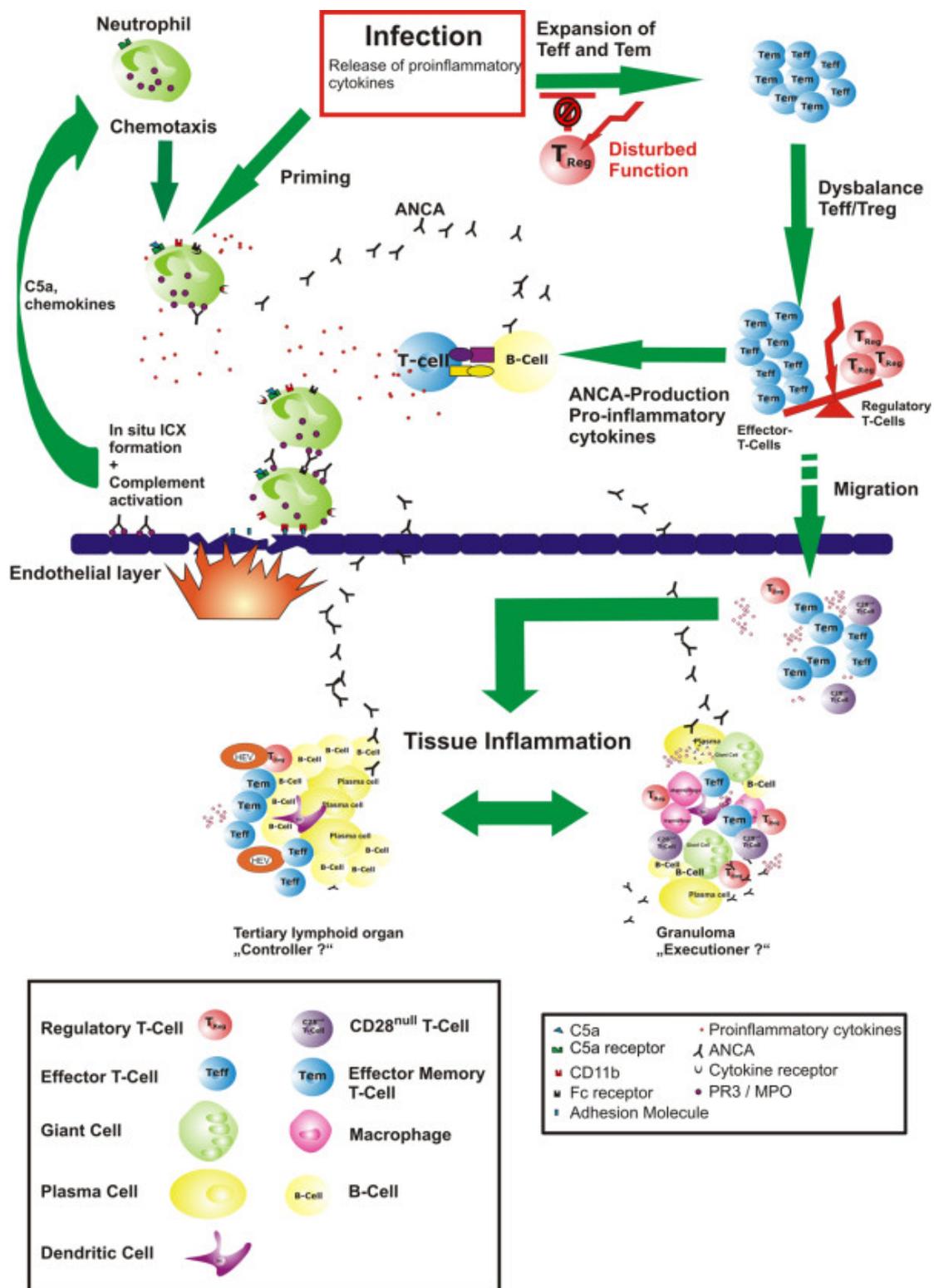


Abbildung 8: aus Schwarz T, Fritsch P. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen, Klinik. Atlas*. vgl. 2(p599) Figure 1: „Pathways contributing to disease mechanisms in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)“

Laut Wilde et al. werden zwei Mechanismen der Entwicklung einer nekrotisierenden Vaskulitis bei AAV beschrieben, wovon der eine Infektionsmechanismus als ‚classic neutrophil‘<sup>22</sup> und der andere als ‚T-cell pathway‘<sup>22</sup> benannt wird. Ausgangspunkt beider Wege sind Infektionen, die entweder Neutrophile aktivieren, Adhäsionsmoleküle und Endothelzellen hochregulieren, oder eine Entzündung über die Vermehrung und Verbreitung zirkulierender T-Zellen bewirken<sup>vgl. 22(p2)</sup>.

Kürzlich wurde ein entscheidender Mechanismus in der Entzündungsentstehung entdeckt. Die sogenannte ‚Nekroptose‘<sup>23(p1)</sup> ist eine Sonderform des geregelten Zelltodes.

Aktiviert Neutrophile degranulieren Proteine und Chromatin, das zusammen extrazelluläre, faserige Netze formt. Ihr Zweck ist die Bindung von grampositiven und -negativen Bakterien, der Abbau ihrer virulenten Stoffe und schließlich deren Vernichtung<sup>vgl. 24(p1)</sup>. Dieser Vorgang wird durch ANCA stimuliert. Es wird spekuliert, dass diese ‚neutrophil extracellular traps (NET)‘<sup>23(p1)</sup> in der AAV für den Antigen-Toleranzverlust und zusammen mit den enthaltenen Matrixmetalloproteasen und Histonen für den direkten Gefäßwandschaden verantwortlich sind<sup>vgl. 23(p1)</sup>. Eine indirekte Schädigung verläuft über die durch NET ausgelöste alternative Komplementaktivierung<sup>vgl. 25</sup>. Wissenschaftler um Schreiber et al. publizierten 2017, dass die Inhibition von Nekroptose einleitenden Kinasen das Entstehen einer ANCA vollständig verhindern konnte<sup>vgl. 21</sup>. Derzeit verlaufen dazu weitere klinische Studien.

Äthiologisch spannend ist die gehäufte Assoziation einer GPA mit Infektionen, die mithilfe von Cotrimoxazol kontrolliert werden können<sup>vgl. 4(p11)</sup>. Generell erfolgt eine Therapie durch Glukokortikoide mit Methothrexat oder Cyclophosphamid<sup>vgl. 4(p14)</sup>. Problematische Nebenwirkungen der Therapie sind allerdings aufkommende Komplikationen durch Infekte<sup>vgl. 26</sup>. Unter langzeitiger Verwendung kortisonhaltiger Medikamente kann beispielsweise am Auge eine subkapsuläre hintere Linsentrübung oder Cataracta complicata hervorgerufen werden<sup>vgl. 11(p69)</sup>. Um Glukokortikoide zurückhaltend einzusetzen, eignet sich bei Patienten mit renaler ANCA-Vaskulitis das Arrangement von Cyclophosphamid in 50 % niedriger Dosierung und Rituximab<sup>vgl. 26</sup>. Letzterer ist ein chimärer Antikörper gegen den Oberflächenmarker CD20, der auf Prä-B-Zellen bis zu deren zellulären Ausreifung exprimiert wird und sich zur Remissions-Erhaltung eignet. Vor kurzem, 2019, erschien eine retrospektive Analyse, aus der hervorging, dass eine fixierte Intervallgabe genauso effektiv sei, wie die B-Zell- und Antikörper-gesteuerte Applikation<sup>vgl. 27</sup>. Auch bei Patienten mit mehreren Rezidiven bestand ein wirksamer Effekt in der halbjährigen intravenösen Gabe von Rituximab<sup>vgl. 28</sup>. Bei Patienten mit renaler ANCA-Vaskulitis erzielte eine Plasmapherese, verglichen mit Methyprednisolon, einen besseren Rückgang der Symptomatik<sup>vgl. 29</sup>.

Als Auslöser einer schwereren Form der GPA kommt Kokain, dem Levamisol beigefügt wurde, einem Anthelmintikum und Immunmodulator zur Therapie rheumatoider Arthritis, in Betracht<sup>vgl. 4(p11)</sup>. Unter weiteren induzierenden Medikamenten werden Hydralazin und Propylthiouracil neben Minocyclin aufgeführt<sup>vgl. 4(p16)</sup>.

Generell stehen Arzneimittel im Falle der Ursachenuntersuchung von ANCA-Vaskulitiden in ständiger Diskussion<sup>vgl. 30(p15)</sup>.

### **2.4.3.2 Immunkomplexvaskulitiden**

Die häufigste, die kleinen Gefäße betreffende Form ist die „leukozytoklastische Vaskulitis“<sup>vgl. 2(p599)</sup>. Epidemiologisch beläuft sich die Zahl der Betroffenen unabhängig von Alter und Geschlecht auf 10-20/10<sup>6</sup> pro Jahr<sup>vgl. 2(p601)</sup>. Sie wird auch Non-IgA-Vaskulitis genannt, um die Unterscheidung zu Formen der IgA-Vaskulitis (antiglomeruläre Basalmembranvaskulitis/ Purpura Schönlein-Henoch), der kryoglobulinämischen und urtikariellen/ hypokomplementämischen Vaskulitis hervorzuheben<sup>vgl. 2</sup>. Ihnen allen ist die dermatologische Ausprägung als Purpura in „rundovalen und manchmal auch verzweigten (retiformen)“<sup>vgl. 4(p16)</sup> Ausformungen gemeinsam. Abschnitte des stärksten hydrostatischen Drucks, Gefäßerweiterungen oder Orte aktivierter Endothelzellen und ödematöser Veränderungen sind als typische Prädilektionsstellen angegeben<sup>vgl. 4(p17)</sup>. Weiterführend wird daher geraten, mittels direkter Immunfluoreszenz den genauen Typus zu bestimmen.

#### 2.4.3.2.1 Leukozytoklastische Vaskulitis

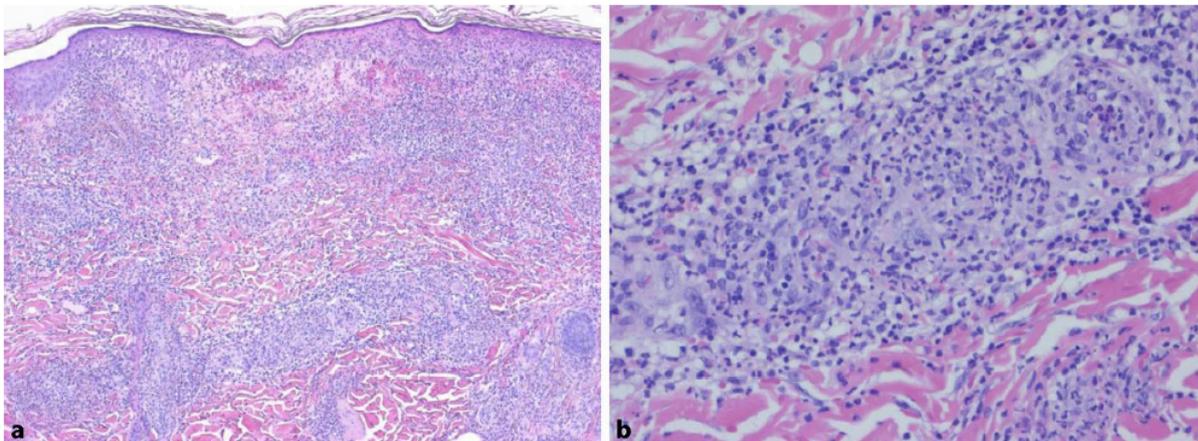
##### *a) Nomenklatur*

Als Synonym wird auch die Bezeichnung „Vaskulitis allergica“ verwendet. Früher war der Ausdruck „nekrotisierende Vaskulitis“ bezeichnend, was sich auf die Beschreibung des klinischen Vollbildes zurückführen lässt: Ulzera an der Oberfläche und „hämorrhagische Blasen“<sup>2(p600)</sup> verkörpernde Nekrosen, die der durch die Entzündung entstandene Gewebeschaden ausgelöst hat<sup>vgl. 2(p600)</sup>. Durch Gefäßdilatation und Permeabilitätssteigerung entsteht in früherem Stadium eine schmerzhafte Überwärmung, die einen Vergleich mit pathogenetisch gleich entstehenden Quaddeln zulässt<sup>vgl. 2(p600)</sup>. Die Verlaufsform wird je nach Ausprägung der Läsionen einem „papulonekrotische(n)“, „polymorph-noduläre(n)“ oder „hämorrhagische(n)“<sup>5(p171)</sup> Typ zugeteilt. Letzterer stimmt mit der weiter unten beschriebenen Purpura Schönlein-Henoch überein.

##### *b) Pathogenese*

Die leukozytoklastische Vaskulitis ist das Paradebeispiel einer „Typ-III-Reaktion nach Coombs und Gell“, die durch Immunkomplexe vermittelt wird<sup>vgl. 31</sup>. Nicht kovalente, gitterförmig strukturierte Verbindungen von Antikörpern mit dem zugehörigen Antigen werden als Immunkomplexe bezeichnet<sup>vgl. 2(p601)</sup>. Fallen diese, in der Histologie aus IgM, C3 und seltener IgG bestehenden Immunkomplexe, nicht der Phagozytose von Makrophagen zum Opfer, so werden sie während ihrer Zirkulation opsoniert<sup>vgl. 2</sup>. Dies geschieht durch den Komplementbestandteil C3b, dessen Zweck es ist, die in den Gefäßen ausgefallten Bestandteile zu eliminieren<sup>vgl. 31</sup>. Im Zuge der Komplementaktivierung kommt es zur Freisetzung der „Anaphylatoxine C3a und C5a“<sup>31</sup>, deren hervorgerufene Maschinerie eine Gefäßpermeabilität hervorruft: Sie bedingen die Mastzellen und Basophilen zur Degranulation von Histamin und „platelet activating factor“, was zur Gefäßdilatation führt. Aktivierte Endothelzellen exprimieren Moleküle, die Neutrophile anlocken und zu deren Margination durch die Gefäße führen<sup>vgl. 2(p601)</sup>. Damit ist der Weg gebahnt für das Eindringen der vorhandenen Immunkomplexe<sup>vgl. 31</sup>. Nach der Bindung an die Basallamina wird die Aktivierung der Komplementkaskade vervollständigt. Neben dem

hervorgerufenen Endothelschaden aggregieren Thrombozyten. An diese Komplexe binden sich Endothelzellen und Neutrophile, die durch Freisetzung „lysosomaler Enzyme“ und radikaler Sauerstoffspezies die Endothelzellen zerstören<sup>2</sup>. Die Diapedese der Leukozyten und Erythrozyten beginnt begleitend zur Sekretion von IL-1, IL-6 Zytokinen, TNF, Eikosanoiden, tissue factor und von-Willebrand-factor, welche ihrerseits vasokonstriktive, entzündungsverstärkende und prokoagulatorische Wirkungen haben vgl.<sup>2(p601)</sup>. Die entstehende inflammatorische Verstärkung äußert sich durch Vasokonstriktion, Leukozytenattraktion und Thrombenbildung vgl.<sup>2(p601)</sup>. Histologisch sind zerstörte, ausgetretene Granulozyten als „Kernstaub (Leukozytoklasie)“ vgl.<sup>5(p172)</sup> verteilt um die umliegenden Gefäße zu erkennen. Die Verortung der Immunkomplexablagerungen im Stratum papillare von postkapillären Venolen vgl.<sup>14(p13)</sup> entspricht exakt den Bereichen, die Leukozyten zur Einwanderung ins Entzündungsgeschehen nutzen vgl.<sup>4(p16)</sup>. Die Venolen sind fibrinoid verquollen histologisch nachweisbar vgl.<sup>32(p1)</sup>.



**Abb. 2** ▲ Hautbiopsie Unterschenkel rechts: perivaskuläres, überwiegend diffuses gemischtzelliges Infiltrat in der oberen Dermis; bis in die tiefe Dermis Endothelschwellungen sowie perivaskuläre Infiltrate mit Neutrophilen und Kernstaub; Einwanderung von Neutrophilen in die Epidermis, die teils spongiotisch, teils abgeblasst ist; subepidermal Erythrozytenextravasate (Hämatoxylin-Eosin[HE]-Färbung in **a** 50-facher und in **b** 200-facher Vergrößerung)

Abbildung 9: „Histologie Hautbiopsat: Schwere leukozytoklastische Vaskulitis, profunder Typ“ von Schiefer J. et al.<sup>33</sup>

### c) Klinik

Schubweise auftretende „palpable Purpura“ vgl.<sup>2</sup> und Petechien vgl.<sup>31</sup> charakterisieren das Krankheitsbild. Der hydrostatische Druck bedingt die Dichte und Verteilung der vorwiegend am Unterschenkel auftretenden Läsionen vgl.<sup>2</sup>. Prinzipiell können die größenverschiedenen petechialen Läsionen am ganzen Körper auftreten vgl.<sup>2(p602)</sup>. Morphologisch sind die entzündlichen Veränderungen von oberflächlich brennend, über konfluierend, sich vergrößernd, bis zu schmerzhaften nekrotischen oder hämorrhagischen Blasen und Ulzera beschrieben vgl.<sup>2</sup>. Abgesehen von den tastbaren Infiltraten zeichnet sich die entzündliche Komponente durch eine „wegdrückbare“<sup>2</sup> Rötung aus. Meist ist der Organbefall nur milde, trotzdem zeichnen sich Hinweise einer systemischen Reaktion ab vgl.<sup>31</sup>. Neben febrilen Allgemeinerscheinungen in Dreivierteln der Fälle, beklagen 40 % der Patienten Schmerzen an den Gelenken vgl.<sup>5(p172)</sup>. Weniger häufig sind muskuläre, nephrotische, gastrointestinale (30 %), pulmonale

(20 %), das ZNS betreffende (10 %) oder sonstige gravierende Komplikationen, die allerdings prognostisch bestimmend sind <sup>vgl. 5(p172)</sup>.

#### d) Ätiologie

Als Auslöser kommen in 80 % bakterielle Infektionen, Chemikalien und Arzneimittel infrage <sup>vgl. 5(p171)</sup>, wovon die wichtigsten NSAIDs und Antibiotika wie  $\beta$ -Lactame und Quinolone sind <sup>vgl. 2(p603)</sup>.

Ein medikamentöser Stimulus provoziert 20 % der leukozytoklastischen Vaskulitiden <sup>vgl. 30(p15)</sup>. Klassische Repräsentationsformen sind neben den zuletzt aufgeführten Medikamenten zusätzlich Allopurinol, Isoretionin und Propylthiouracil <sup>vgl. 30(p15)</sup>.

Antigen der arzneimittelassoziierten Typ-III-Immunkomplexreaktion sind Aggregate aus Hapten mit zugehörigem Trägerprotein. Diese induzieren eine Antikörperbildung oder alternativ eine Zusammensetzung aus dazu passenden Immunglobulinen <sup>vgl. 30(p2)</sup>.

Häufige Trigger sind auch Thiazid-Diuretika <sup>vgl. 5(p171)</sup>. Des Weiteren spielen Autoantigene im Rahmen von Kollagenosen, Neoplasien und Fremdeiweiße, beispielsweise als Hyposensibilisierungsantigene oder bei der Serumkrankheit, eine bedeutende Rolle <sup>vgl. 2(p603)</sup>. Durch  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken oder Hepatitis (C > B) ausgelöste Infekte sind ursächlich in einem Fünftel der Fälle, wobei bei der Hälfte unentdeckte Ursachen bestehen <sup>vgl. 2(p603)</sup>. Selbst Mykobakterien wie *M. tuberculosis* und Spirochäten werden als potentiell ursächlich genannt <sup>vgl. 5(p171)</sup>.

Durch das intravenöse Spritzen von mit Levamisol gestrecktem Kokain kann eine Vasokonstriktion ausgelöst werden, die Nekrosen, eine Vaskulitis vom generalisierten Typ oder eine Wegener-Granulomatose nach sich ziehen kann <sup>vgl. 34(p3)</sup>. Aufgrund desselben Wirkmechanismus an den Gefäßen lässt sich Cannabis addieren.

#### e) Labor

Auffällig können eine erhöhte Senkung, Leukozytose, Albumin- oder Hämaturie sein <sup>vgl. 2</sup>. Liefert die direkte Immunfluoreszenz ein negatives Ergebnis, kann eine leukozytoklastische Vaskulitis möglicherweise auch Anhalt für Vaskulitiden mit ANCA-Assoziation geben <sup>vgl. 4(p14)</sup>.

#### f) Therapie

Zuallererst erfolgt die Beseitigung des auslösenden Antigens <sup>vgl. 2(p604)</sup>. In drastischen Fällen ist eine systemische Therapie mittels Glucokortikoiden angezeigt, sofern Analgetika, Kompressionsverbände und körperliche Schonung nicht ausreichen <sup>vgl. 5(p173)</sup>. Zu den Alternativen zählen Dapson, Colchizin, Immunsuppressiva wie primär Mycophenolat-Mofetil oder Rituximab <sup>vgl. 2(p604)</sup>.

#### 2.4.3.2.2 IgA-Vaskulitis

Weit verbreitet ist auch die Bezeichnung „Purpura Schönlein-Henoch“ <sup>4(p18)</sup>. Meist sind Kinder im Alter zwischen 4 und 7 Jahren von dieser akuten, reinen Immunkomplexvaskulitis betroffen <sup>vgl. 2(p604)</sup>. Experten gehen von 15-20/ 100 000 Kindern aus, die die meist benigne verlaufende, vollständig ausheilende Symptomatik ausprägen. Die Inzidenz bei Erwachsenen beträgt  $<10/10^6$ /Jahr. Im Herbst und Winter ist die Hochphase der meist „parainfektios()“ auftretenden Verläufe <sup>vgl. 9(p9)</sup>.

Zur Diagnosefeststellung muss eine palpable „nicht thrombozytopenische Purpura“<sup>2(p604)</sup> vorliegen. Klassischerweise liegt eine distale Betonung der „netzartigen“ oder „retiforme(n)“<sup>vgl. 4(p18)</sup> Plaques vor, die eine nekrotische oder blasenförmige Struktur annehmen können. Daneben muss eines der Hautmerkmale ausgebildet oder nachgewiesen sein: Bauchschmerzen (in 60 %), Nierenbeteiligung mit beispielsweise Hämaturie (20-50 %), Arthralgien (75 %) oder histopathologisch eine IgA-Ablagerung<sup>vgl. 2(p604)</sup>. Häufigster Trigger sind Infekte, im Rahmen derer sich „hypogalaktosylierte IgA1-Immunkomplexe“<sup>2(p605)</sup> ablagern. Diese Gestaltform ermöglicht, oft verbunden mit IgG, im Mesangium der Niere deren erleichterte Niederlagerung<sup>vgl. 4(p17)</sup>.

#### 2.4.3.2.3 Sonderformen der kutanen Immunkomplexvaskulitis

- Urtikarielle Vaskulitis: Namensgebend ist die Ähnlichkeit auftretender Hautläsionen zu „echten“ Quaddeln bei Urtikaria“<sup>2(p606)</sup>. Im Gegensatz dazu sind die fahlgelblich erscheinenden Läsionen tagelang, zumindest >24 Stunden lang<sup>vgl. 4(p22)</sup>, persistierend. Zudem entsprechen sie histologisch einer milden „nekrotisierenden Venulitis“<sup>2(p606)</sup>. Kutane Varianten sind unter der Einteilung in eine „normokomplementämische“, „hypokomplementämische“ oder C1q-Vaskulitis vermerkt<sup>vgl. 4(p22)</sup>.

- Kryoglobulinämische Vaskulitis: Unter diesem Begriff fällt die Klasse von Immunkomplexvaskulitiden, die mit klinisch relevanten reversibel in Kälte ausfallenden Komplexe einhergehen<sup>vgl. 2(p606)</sup>. Hierbei sind 37°C als Grenze angegeben, die sich in Anhängigkeit von verschiedenen Determinanten wie der Konzentration der Ionen oder des pH-Werts „in vivo“ nach oben verschieben kann<sup>vgl. 4(p21)</sup>. Kryoglobuline kommen monoklonal und gemischt vor. Bei unklaren Hautnekrosen sollte an diese eher außergewöhnliche rheumatische Systemerkrankung gedacht werden<sup>vgl. 35</sup>.

Kryofibrinogene als Auslöser von Vaskulitis in Form einer Raynaud-Symptomatik und einer kutanen Ulcera mit Nekrosen an den Akren sind noch seltener<sup>vgl. 36</sup>. Bei niedrigen Temperaturen fallen diese Gefüge von abnormem Fibrinogen und Fibrin, inklusive deren Spaltprodukte, aus und verursachen thrombotische Gefäßokklusionen<sup>vgl. 36</sup>.

- Weitere Krankheitsformen sind Purpura hypergammaglobulinaemica (Waldenström), „Rheumatoide“ Vaskulitis, Noduläre Vaskulitis und Erythema elevatum et diutinum<sup>vgl. 2(p607)</sup>.

### **2.5 Vaskulitis in Verbindung mit anderen Erkrankungen und seltene Fälle**

Auf eine umfassende Ausführung der zugrundeliegenden Erkrankungsbilder wird verzichtet, da dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Daher erfolgt die Beschränkung auf eine kurze Auflistung der Krankheitsbilder.

Vaskulitische Zeichen sind möglich in Verbindung mit einem Morbus Behçet oder Cogan-Syndrom<sup>vgl. 4(p23)</sup>. M. Behçet wird beschrieben als systemische Vaskulitis, die vor allem kleine Arterien und Venen betrifft und mit oralen, genitalen, ektopischen Ulcera, sowie einer Entzündung der Uvea und seltener des ZNS einhergeht<sup>vgl. 20(p5)</sup>.

Der entzündliche Defekt von Gefäßen unterschiedlichen Größenkalibers prägt Kollagenosen wie SLE, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom oder Sarkoidose <sup>vgl. 4(p23)</sup>.

In späteren Stadien solcher Vaskulitiden kann nach dem Eindringen von Granulozyten ein lymphozytäres Infiltrat in der Gefäßwand beobachtet werden <sup>vgl. 37(p9)</sup>. Dieses Reaktionsmuster wird dabei oft als „lymphozytäre Vaskulitis“ bezeichnet, ist aber laut den Definitionen von 2012 keine eigene Form <sup>vgl. 37(p9)</sup>.

- *Systemische Rheumatoide Vaskulitis (SRV)*:

Unter Umständen kann es aggravierend zu einer rheumatoiden Arthritis zur Entzündung aller Blutgefäße kommen <sup>vgl. 38(p1)</sup>. Zur Differenzierung anderer Formen besteht die Möglichkeit, den erhöhten Titer zyklischer citrullinierter Peptid (CCP)- Antikörper zu bestimmen <sup>vgl. 39</sup>. Diagnostisch müssen mindestens entweder periphere Gangrän, Mononeuritis multiplex/ Polyneuropathie, eine systemische akute nekrotisierende Arteriitis, tiefe kutane Ulcera oder eine gesicherte Vaskulitis im Rahmen extra-artikulären Geschehens vorliegen <sup>vgl. 40, vgl. 38(p3)</sup>. Primärer Auftretensort ist allerdings die Haut, expliziert am häufigsten die untere Extremität, sowie das Gebiet um die Endphalangen <sup>vgl. 38(p4)</sup>.

- Die *septische Vaskulitis* äußert sich oftmals in Begleitung einer „disseminierten intravasalen Koagulation (DIC)“ <sup>4(p24)</sup>. Ursächlich ist die durch Endotoxine von Bakterien ausgelöste Aktivierung des Gefäßendothels und der Gefäßwand, die in diesem Zuge beschädigt wird und mit „Splitterblutungen“ <sup>vgl. 4(p25)</sup> einhergeht.

- Durch eine direkte Vermehrung intraendothelialer Erreger kann eine Lumenverengung entstehen oder das Gefäß aufgrund der ausgelösten Entzündungsreaktion nekrotisch werden <sup>vgl. 4(p26)</sup>. Es bleiben „infektionsbedingte“ Vaskulitiden davon abzugrenzen. Diese Variante, in der Viren, Bakterien oder Parasiten direkt in die Gefäßwand eindringen, wurde von der CHCC 2012 nicht in das Gefüge eingegliedert <sup>vgl. 37(p8)</sup>.

- Zu der Subgruppe primär kutaner Vaskulitiden gehört die seltene *Noduläre Vaskulitis*, die kleine Gefäße, lokalisiert in Fettlobuli, betrifft <sup>vgl. 4(p27)</sup>. Das Erythema elevatum et diutinum und Granuloma eosinophilicum faciei gehören in dieselbe Gruppe.

- Als Beispiele *infektiöser Vaskulitis* zählen eine Vaskulitis durch Bakterien der Gattung Rickettsia, Aspergillus Arteritis und Syphilitische Aortitis <sup>vgl. 7(p4)</sup>.

- Episoden von Vaskulitis chronischen Merkmals sollten die Assoziation einer Hypergammaglobulinämie in Betracht ziehen lassen <sup>vgl. 4(p28)</sup>. Vorangegangener Alkoholkonsum und verlängerter, statischer Aufenthalt auf den Beinen begünstigen das Entstehen kleiner an den Unterschenkeln lokalisierten Maculae <sup>vgl. 4(p29)</sup>.

- Als fraglich eigenständige Formen werden folgende Arten gehandelt: Golfer-Vaskulitis, Lymphozytäre/ Eosinophile/ Granulomatöse Vaskulitis, Vaskulitis bei monoklonaler Gammopathie oder das Erythema (nodosum) leprosum.

- Wiederholt werden Fälle beschrieben, in denen eine Großgefäßvaskulitis einer akuten myeloischen Leukämie vorausging <sup>vgl. 41</sup>. Allerdings ist noch nicht herausgearbeitet, ob die Vaskulitis in diesem Zug

neoplastischen Charakter hat. Eine systemische Vaskulitis in Begleitung eines primären myelodysplastischen Syndroms wird oft aufgrund des Seltenheitswertes erst verzögert diagnostiziert <sup>vgl. 42(p1)</sup>.

- Es gibt auch Berichte über einen Einzelfall, bei dem ein gemeinsames Auftreten von GPA und PMR zugleich mit einer Riesenzellarteriitis vorlag <sup>vgl. 43</sup>. Die Kunst einer solchen Diagnosestellung lag in der Abgrenzung zu einer nekrotisierenden Arteriitis temporalis im Rahmen einer Systemvaskulitis mit ebenfalls nekrotisierenden Merkmalen <sup>vgl. 43</sup>.

- Einer jungen Patientin wurde eine pansklerotische Morphea diagnostiziert. Diese Erkrankung bezeichnet eine Bindegewebserkrankung mit Sklerosen der Haut, über die Muskeln bis hin zu knöchernen Strukturen <sup>vgl. 44</sup>. Bei zusätzlicher Entwicklung einer ZNS-Vaskulitis profitierte sie von einer TNF-alpha-Blockade kombiniert mit Infliximab <sup>vgl. 44</sup>.

- 2016 wurde ein Fall veröffentlicht, in dem auf der Basis einer Kollagenose, mutmaßlich eines primären Sjögrensyndroms, ein Marginalzonenlymphom entstand <sup>vgl. 45</sup>. Die Manifestation erfolgte gemeinsam mit einer kryoglobulinämischen Vaskulitis, einer Glomerulonephritis und IgM-Paraproteinen sowie hohen ANA-Titern im Serum <sup>vgl. 45</sup>. Die Mehrzahl (90 %) der Kryoglobulinämien ist sekundärer Herkunft <sup>vgl. 33(p3)</sup>. Damit entstammen sie malignem, autoimmunem oder infektiösem Hintergrund. Mit 30 % zählt das primäre Sjögren-Syndrom zu den wesentlichen nicht-infektiösen Initiatoren <sup>vgl. 33(p3)</sup>.

## 2.6 Differential-Diagnosen

Die Kenntnis der sogenannten „Vaskulitis-Mimics“ <sup>vgl. 46(p24)</sup> ist von essentieller Bedeutung, um den Verdacht einer Vaskulitis zu verifizieren. Klinisch besteht deutliche Ähnlichkeit zu Kleingefäßvaskulitiden, wobei die Pathophysiologie fehlt <sup>vgl. 46(p1)</sup>. Selbst isoliert histopathologisch sind die lokal und systemisch vorkommenden sekundären Entzündungsreaktionen schwer von ätiologisch unbekanntem Vaskulitiden zu unterscheiden <sup>vgl. 46(p1)</sup>. Folgende Krankheitsbilder zählen zu den Vaskulitis-Mimics:

- Cholesterin-Embolisation: Gelöste Plaques okkludieren die Gefäße der Extremitäten oder Organe und führen zu Ischämien des perivaskulären Gewebes sowie Nekrosen, die mit sekundären Entzündungsreaktionen einhergehen <sup>vgl. 46(p1)</sup>. Im Prozess der Abgrenzung können anamnestisch vorhergegangene Katheter-Eingriffe und Arteriosklerose zielführend sein, um das Abbild einer Multisystemerkrankung mit Anstieg der Entzündungsparameter, Eosinophilie und Allgemeinsymptomen richtig einzuordnen <sup>vgl. 46(p1)</sup>.

- Kokain-induzierte Vasculopathie: Heutzutage geht man davon aus, dass der eigentliche Auslöser das der Droge beigefügte Levamisol darstellt. Die Hautveränderungen können von Purpura bis zu am Ohrläppchen lokalisierten Nekrosen reichen. Interessant ist die Konstellation simultan vorliegender MPO plus PR3-ANCA. Chronischer Gebrauch kann sich in Nasenseptumdefekten äußern, die den Trugschluss einer GPA nahelegen <sup>vgl. 46(p3)</sup>.

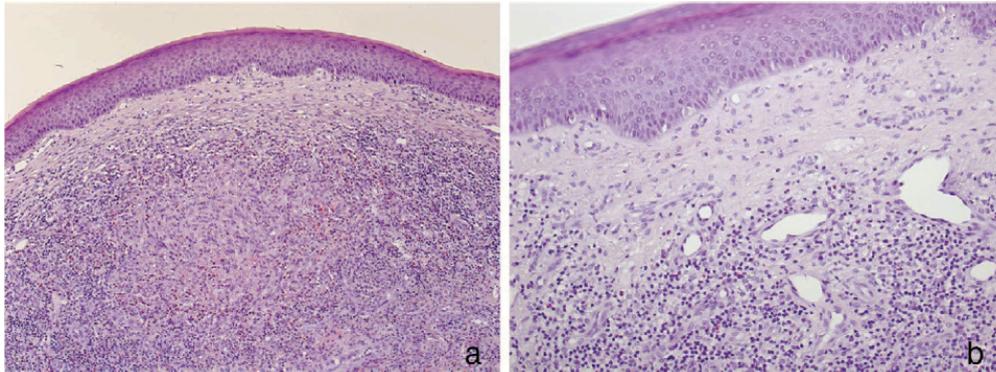
- TAP-Defekt (Mutation im Gen für „Transporter complex associated with antigen presentation“): Das Gen für einen Defekt der MHC-Klasse-I-Expression hinterlässt destruierende Veränderungen des Mittelgesichts <sup>vgl. 46(p4)</sup>.
- Midline-Granulom: Das Hauptsymptom einer Zerstörung des Mittelgesichts kongruiert mit GPA-Läsionen <sup>vgl. 46</sup>.
- Infektiöse Endokarditis: Bei bis zu 33 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis ist ein ANCA-Nachweis aufgeführt <sup>vgl. 47</sup>. Das gleichzeitige Auftreten nekrotisierender Glomerulonephritis sowie Purpura der Haut bedingen die Erforschung eines eventuellen infektiösen Fokusses.
- IgG-4-assoziierte Erkrankungen: In Verbindung mit der Gewebeeinfiltration von IgG-4-Plasmazellen, die Wesenszüge einer GPA aufweisen, können die anschließend aufgezählten Erkrankungen sein: Rhinosinusitis, Sialadenitis, hypertrophe Pachymeningitis, Gesichtsschädeldestruktionen oder der inflammatorische Pseudotumor <sup>vgl. 46(p5)</sup>.
- Hereditäre Kollagenerkrankungen: Die mangelhafte Ausbildung arterieller Media und Elastica interna begünstigen die Entstehung von Aneurysmata, wie sie bei PAN oder Großgefäßvaskulitiden gefunden werden <sup>vgl. 48</sup>.
- Intravasale (großzellige) B-Zell-Lymphome können bei Patienten mit unklarer Fieberentwicklung zugrunde liegen. Beobachtete begleitende Effloreszenzen der Haut und zentralnervöse Symptome sind auch vaskulitische Zeichen.
- Segmentale arterielle Mediolyse: Aufgrund vasospastisch ausgelöster Reaktionen mittelgroßer abdominaler Gefäße leiden Patienten unter Bauchschmerzen, die durch Einblutungen oder Infarkte ausgelöst werden <sup>vgl. 46(p5)</sup>.
- Mimics eines Morbus Behçet: Ursächlich sind CEDs wie der Morbus Chron. Bei diesem Krankheitsbild kommt es extraintestinal zu oralen Aphthen, Uveitis, Skleritis, Oligoarthritis, Erythema nodosa oder einem Pyoderma gangraenosum, Erythema exudatum multiforme oder anderen blasenbildenden Erkrankungen im Bereich der (Schleim-)Haut <sup>vgl. 46(p6)</sup>.
- Bei vaskulitischen Effloreszenzen und Hämatomen der Haut eröffnet sich differenzialdiagnostisch bei histologischer und serologischer Unauffälligkeit die Möglichkeit eines Vitamin-C-Mangels, wie der Fall einer Frau mit steroid-resistenter Purpura aufdeckte <sup>vgl. 49</sup>.

## **2.7 Granuloma faciale (englisch-sprachige Verwendung) oder Granuloma eosinophilicum faciei (deutsch-sprachige Verwendung)**

Der Begriff „Granuloma“ ist laut Dr. Ackermann (1978) eine fehlleitende Benennung <sup>50</sup>. Obwohl klinisch lupoide Merkmale wie braun-rote Papeln und Plaques erkennbar sind, ist die in der Histologie anzutreffende LcV ausschlaggebend <sup>vgl. 50(p235)</sup>.

Das Granuloma faciale gehört zusammen mit der eosinophilen Zellulitis (Wells-Syndrom), der eosinophilen Fasciitis und der eosinophilen Folliculitis zu den „klassischen“ <sup>51</sup> eosinophilen Dermatosen. Ihnen ist ein klinisch und histologisch prominentes Reichtum an eosinophilen

Granulozyten in den Hautinfiltraten gemeinsam <sup>vgl. 51(p1)</sup>. Eine Eosinophilie im Blut, wie beispielsweise auch bei der EGPA, ist allerdings nicht obligatorischer, aber möglicher Bestandteil der Erkrankungen <sup>vgl. 51(p1)</sup>. Das histopathologische Muster der „flame figures“ <sup>vgl. 51(p3)</sup> kennzeichnet die Degeneration des Kollagens, das durch die toxischen Proteine der entleerten Granula verursacht wird.



**Figure 6** Histology of granuloma faciale: dense eosinophil-rich inflammatory infiltrates underneath a 'grenz zone' (hematoxylin-eosin stain [HE], original magnification x 50) (a). Close-up: eosinophil-rich inflammatory infiltrate with a 'grenz zone' and telangiectases (HE, x 200) (b).

Abbildung 10: „Histology of granuloma faciale“ aus Peckruhn M, Elsner P, Tittelbach J.: *Eosinophilic dermatoses*. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 <sup>51(p6)</sup>

Das 1945 von Wigley <sup>vgl. 51(p5)</sup> erstmalig beschriebene Granuloma faciale prägt sich durch lokale, entzündliche, faciale Herde aus. Zudem sind außerhalb des Gesichts bei weniger als 10 % Plaques zu finden. Die erhabenen Knoten von zäher Konsistenz erscheinen rot-braun bis zu 2 cm Größe <sup>vgl. 51(p6)</sup>. Zu Beginn zeichnet sich in der Histologie eine leukozytoklastische Vaskulitis, aber mit nur wenigen Riesenzellen, ab <sup>vgl. 52(p12)</sup>. Durch eine enge Grenzzone sind entzündliche Infiltrate der Dermis von der unbeschädigten Epidermis getrennt <sup>vgl. 51(p7)</sup>. Spätere Stadien sind von einer Dominanz an Mastzellen, Lymphozyten, Plasmazellen, Fibrosen und Hämosiderinnachweisen geprägt <sup>vgl. 52(p12)</sup>. Typisch sind Teleangiektasien und Gefäßveränderungen <sup>vgl. 51(p7)</sup>. Zudem lagern sich Komplement und Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, C3c und C1q) in der Basalmembran an <sup>vgl. 53</sup>.

Es wird über die Persistenz dieser Gefäßentzündung spekuliert, deren schlussendlicher Auslöser womöglich UV-Licht ist <sup>vgl. 4(p28)</sup>. Die benigne Erkrankung kann mit Tacrolimus, Primecrolimus, Glucokortikoidsuspensionen, Dapson oder Hydroxychloroquin behandelt werden <sup>vgl. 52(p12)</sup>. Der Calcineurin-Inhibitor scheint im Vergleich am effektivsten und nebenwirkungsärmsten zu sein <sup>vgl. 51(p7)</sup>.

## 2.8 Einschätzungs-Instrumentarien

Es bestehen verschiedene Bewertungsmaßstäbe einer Vaskulitis je nach Untersuchung von Aktivität, Schaden, Funktion und Schweregrad. Alle zielen vorrangig darauf ab, die Morbidität möglichst präzise messbar zu gestalten <sup>vgl. 54(p3)</sup>. Als Beispiele dienen der Vasculitis Damage Index (Exley et al, 1997), der Vasculitis Activity Index (Olsen et al, 1992) und der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) <sup>vgl. 54(p3), vgl. 4(p14)</sup>.

Seit 1994 wird häufig der BVAS angewandt. Seitdem ist er mehrmals überarbeitet worden. Die kürzlichste Überarbeitung des BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) ist die dritte Version ‚v.3‘<sup>55(p5)</sup>. Die dritte Version ermöglicht eine Unterscheidung zwischen a) einer Vaskulitis und anderen Verhältnissen, b) einem aktiven Stadium und manifestem Schaden und c) zwischen aktiver Erkrankung, Remission und chronischer Erkrankung<sup>56(p4)</sup>.

Sechshundsechzig mögliche Vaskulitis-Ausprägungen aus neun Organsystemen werden jeweils numerisch gewertet. Dabei ist ausschlaggebend, ob ein Symptom neu aufgetreten oder geblieben ist oder sich verschlechtert hat<sup>vgl. 56(p1)</sup>. Eine Beschreibung der Symptomatik für die Vergabe des maximalen Wertes ist jeweils beigefügt. Anhand der Summe können Einschätzungen der Eingangskriterien und Krankheitsaktivität erleichtert werden. Gleichzeitig kann der BVAS, inklusive Remission, Rückfall und Mortalitätsrisiko, als Ergebnismaßstab dienen<sup>vgl. 56(p1)</sup>. Trotzdem sind frühe Krankheitsstadien manchmal nicht genau klassifizierbar.

Zusätzlich gibt es, veröffentlicht durch Dolazelova et al., seit 2012 auch einen PVAS (Pediatric Vasculitis Activity Score), in welchem acht Punkte den kutanen, abdominalen und kardiovaskulären Kategorien hinzugefügt wurden<sup>vgl. 55(p5)</sup>. Nun umfasst er neun Kategorien und insgesamt 64 Punkte, deren Anzahl mit der Erkrankungsaktivität steigt.

Um den Schaden zu erfassen, wird unter Erwachsenen, wie oben erwähnt, der VDI (Vasculitis Damage Index) angegeben<sup>vgl. 55(p5)</sup>. Seit 2014 wurde das Schema pädiatrisch ergänzt (PDVI), welches nun 72 Punkte in zehn Abschnitten beinhaltet<sup>vgl. 55(p5)</sup>. Allerdings treffen für Kinder, aufgrund der Auftretens-Rarität, die gleichen Rats schläge zur Behandlung zu. Generell ist GPA in pädiatrischen Kreisen häufiger verbreitet als andere primäre Vaskulitisformen wie MPA oder EGPA<sup>vgl. 55(p1)</sup>.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Diese Studie umfasst eine retrospektive Erhebung aller Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsklinik des Saarlandes zwischen 2006-2017 mit einer Vaskulitis der Haut. Der Umfang betrug 620 Patienten. Ziel war es, die Korrelation mit klinisch-pathologischen Daten herauszuarbeiten. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe aus einer Kohorte von 303 Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes erstellt. Bei der selektiven Zuordnung wurde auf die Übereinstimmung von Geschlecht und Alter zum Biopsiezeitpunkt geachtet und in diesem Zusammenhang nur eine Abweichung von höchstens zwei Jahren Altersunterschied toleriert. Die Patientenauswahl von Fallgruppe zur Kontrollgruppe erfolgte in einem Verhältnis von 2:1. Vor Übertragung in das Statistikprogramm SPSS fand eine Anonymisierung der Daten aller Patienten statt. Eine Zuordnung der erhobenen Daten zu den einzelnen Patientenakten ist daher nachträglich ausgeschlossen. Somit wurde gewährleistet, dass personenbezogene Daten aus den Krankenblättern in der retrospektiven Verarbeitung geschützt sind. Im Übereinkommen mit der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurde aus diesem Grund kein vorliegendes Ethikvotum benötigt.

#### 3.2 Methodik

Dazu wurde eine allgemeine Volltextrecherche im SAP des Dokumentationssystems der Dermatopathologie unter dem Suchstring „VASKULITIS“ gestartet. Damit fanden sich 1.169 Dokumente, die anhand einer Tabelle mit Namen, Fallnummern und Fall-Art als ambulant oder stationär aufgelistet wurden. Auch die Dokumentnummer, das Geburtsdatum, das Datum der Biopsieentnahme und die Beschreibung des Histologiebefundes wurden in diesem Zuge für die Auffindung der Patienten tabellarisch angegeben. Zusätzlich ergab die Eingabe des Suchstrings „GRANULOMA und FACIALE“ weitere 14 Patientendokumente, die ebenso Eingang in diese Tabelle fanden. Mit Hilfe des C21-Produktivsystems konnten die Dokumente der Patienten eingesehen und auf verschiedene unten näher beschriebene Parameter untersucht werden.

Es fand ein Ausschluss derjenigen Patienten statt, deren Diagnose „Vaskulitis“ durch den Histologiebefund der entnommenen Hautbiopsie nicht bestätigt werden konnte. Dadurch schälerte sich der Umfang des Patientenkollektivs der Fallgruppe auf etwa die Hälfte. Beispiel einer Ausschließung trotz Treffers in der Volltextrecherche war die dermatohistologische Begutachtung eines Patienten im November 2017, die zu dem Schluss kam, dass die Zeichen einer Vaskulitis (neutrophile Granulozyten, Kernstaub, Fibrin in den Gefäßwänden) insgesamt *fehlten*.

Unter den verwendeten Dokumenten, die Informationsgehalt über den Patienten boten, gab es keine Einschränkungen. Exemplarisch konnte der BMI eines Patienten individuell entweder der Pflegeanamnese, der „IOI:PAT:AKTE“, der normalen „PAT.AKTE, stat.“, der „AN: Prämedikation“, der „AN: Narkosedoku“ oder eines anderen Arztbriefes entnommen werden. Selten war der Zugriff auf ein Dokument durch die Kennzeichnung als nur „abteilungsintern verfügbar“ nicht möglich. Meistens reichte jedoch zur Öffnung der einzutragende Verwendungszweck „Doktorarbeit“.

Die Literaturrecherche erfolgte vorwiegend über das online Portal *PubMed* der US National Library of Medicine and National Institutes of Health. Der Informationsgehalt wurde den Texten in Originalsprache entnommen. Eine weitere gute Informationsquelle boten die Bücher des Büchereibestandes der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg sowie der virtuelle Katalog der Saarländischen Universitäts- und Landesbibliothek (SULB).

### 3.3 Untersuchte klinisch-pathologische Parameter mit Begründung

Die Auswahl der untersuchten klinisch-pathologischen Patientendaten umfasste:

Erkrankung der Fallgruppe

Geschlecht

Alter und Altersgruppen

Nikotinkonsum

BMI (Bodymaßindex)

Hautbefund

Lokalisation der entnommenen Biopsie

Lokalisation der aufgetretenen Läsionen

Komorbiditäten und Symptome

Arzneimittelgruppe eingenommener Medikamente

Rezidiv-Vermerk

Allergien

Labor

Blutwerte

Infektionsparameter, Mikrobiologie

Urinanalyse

#### *Begründung*

#### Erkrankung

Steht die Vermutung einer Vaskulitis primären Typs im Raum, ist es von großer Wichtigkeit, die individuell gebietsbeschränkten Symptome zu sortieren und kategorisieren <sup>vgl. 60(p1)</sup>. Zumal diese zunächst unabhängig von einer Zuordnung erscheinen, sollte eine Beurteilung stattfinden, ob die

Symptome aus inflammatorisch veränderten Gefäßen oder aus einer Blutung resultieren <sup>vgl. 60(p1)</sup>. Jedes infektiöse Agens kann eine sekundäre Vaskulitis auf direktem oder indirektem Mechanismusweg auslösen, wobei die Gefäßwand entweder direkt zerstört oder eine Immunreaktion gegen die Gefäße ausgelöst wird. Unter die erste Kategorie fallen CMV, Salmonellen, Staphylokokken, Rickettsien, Streptokokken und HSV1/2, die speziell auf die Endothelzellen wirken <sup>vgl. 61</sup>. Auf indirektem Wege über geteilte Epitope und über eigens modifizierte Antigene, die eine gekreuzte Immunreaktion im Wirt auslösen, wirken Hepatitis-B-Virus, Mykobacterium leprae/ tuberculosis und HIV. Viele infektiöse Auslöser können aber auch eine Vaskulitis auf beiden Wegen auslösen, was eine Einteilung deutlich erschwert <sup>vgl. 61</sup>. Noch wertvoller als die genaue Einordnung in einen Subtyp der Vaskulitiden, ist allerdings die Kenntnis des diagnostischen Prozesses und der klinischen Erscheinungsformen <sup>vgl. 60(p1)</sup>.

### Geschlecht

Laut Schwarz und Fritsch ist die Prävalenz bei Vaskulitiden vom Geschlecht unabhängig <sup>vgl. 2(p601)</sup>. Bei der PSH ist bekannt, dass Frauen häufiger als Männer davon betroffen sind <sup>vgl. 4(p19)</sup>. In der Vergleichsgruppe ist das Geschlechterverhältnis ebenso ausgewogen <sup>vgl. 57(p1)</sup>.

### Alter

Unterschiedliche Subtypen der Vaskulitiden treten bevorzugt in bestimmten Altersklassen auf. Zusätzlich sollte dem Lebensalter aufgrund der mit den Jahren zunehmenden Anfälligkeit für Nebenwirkungen im Hinblick auf die Medikation oder wegen eines Kinderwunsches Beachtung geschenkt werden <sup>vgl. 11(p118)</sup>. Maligne Melanome betreffen oft Personen mittleren Lebensalters (Median 53 Jahre) <sup>vgl. 57(p1)</sup>.

### Nikotinkonsum

Der Rauch einer Zigarette enthält über 4000 toxische Substanzen <sup>vgl. 62</sup>. Am meisten Verantwortung für die vasokonstriktive und blutflussverringende Wirkung wird allerdings weitläufig dem Nikotin zugesprochen, das im ZNS über nikotinerge Acetylcholinrezeptoren vermittelt wird <sup>vgl. 63</sup>. Pro Zigarette werden 2-3 mg Nikotin inhaliert <sup>vgl. 64(p1)</sup>. Es erhöht die Plättchenaggregation <sup>vgl. 65</sup> und lässt damit das Risiko für Gewebeischämien, thrombotische Koagulation und somit mikrovaskuläre Okklusion steigen <sup>vgl. 62(p1), vgl. 64(p1)</sup>. Des Weiteren führt Nikotin zu einer verringerten Proliferation verschiedener Blutzellen, allen voran der Erythrozyten, Fibroblasten und Makrophagen. Andere Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs sind Kohlenstoffmonoxid, das den Transport sowie Metabolismus von Sauerstoff verringert, und Cyanwasserstoff, das auf zellulärer Ebene die Enzyme mit gleicher Zielwirkung auf Sauerstoff inhibiert <sup>vgl. 62(p1)</sup>.

Nur bei der Livedo racemosa generalisata (engl.: livedo vasculitis <sup>66</sup>) als Teil der Livedosynndrome, die vaskulitische und vaskuläre Syndrome beinhalten, oder bei arteriellen Krankheiten mit dermalen Ausprägung, wird dem Nikotinkonsum ein möglicher Ursprungsfaktor eingeräumt <sup>vgl. 2(p619)</sup>. Als

Risikofaktor gilt das Rauchen auch in der Entwicklung von Psoriasis und Durchblutungsstörungen <sup>vgl. 2(p435)</sup>. Zur Diskussion steht die These, dass eine durch Nikotinkonsum provozierte Immunsuppression bei malignen Melanomen pathogenetisch eine Rolle spielt <sup>vgl. 63</sup>. Rauchen schädigt sowohl das Gefäß- und Blutsystem als auch den Stoffwechsel des Kollagens und das immunologische Zusammenspiel <sup>vgl. 63(p2)</sup>. Zumindest im Rahmen einer Psoriasis, beim Lupus erythematoses oder bei einer atopischen Dermatitis beispielsweise, soll Tabakkonsum eine Entzündungsreaktion induzieren. Aufgrund der genannten Auswirkungen des Rauchens auf die Haut ist eine Untersuchung des Zusammenhangs von Nikotin und Vaskulitis spannend.

## BMI

Verschiedene Studien dokumentierten etliche erhöhte Parameter bei adipösen Patienten: zu Riesenzellen geformte aktivierte Makrophagen <sup>vgl. 67</sup>, erhöhtes CRP, die vermehrte Produktion von TNF- $\alpha$ , IL-6 und anderen Zytokinen, von Plättchen-Endothelzell-Molekül 1, Fibrinogen, Plasminogen activator inhibitor-1 <sup>vgl. 68</sup>, verschiedene Gerinnungsfaktoren und die erhöhte Aktivität von 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ 1, das die Cortisol- und Kortikosteron-Produktion ankurbelt <sup>vgl. 69</sup>. Die Entzündung des weißen Fettgewebes ist bei fettleibigen Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht worden <sup>vgl. 70</sup>.

Bei adipösen Patienten sind häufig einige Peptide zu finden, die als Adipokine <sup>vgl. 71(p1)</sup> bezeichnet werden, da sie von Adipozyten (Fettgewebezellen), höchstwahrscheinlich genauer von den in Preadipozyten ansässigen „stromal vascular cells (SVCs)“ <sup>vgl. 72(p3)</sup>, produziert und sekretiert werden. Zu ihnen gehören die Zytokine Leptin, Adiponectin, Resistin, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , Insulin und Ghrelin <sup>vgl. 71(p1)</sup>, iNOS, CRP, TGF- $\beta$ 1, MCP-1 (Monocyte-chemotactic-protein-1) sowie prokoagulatorische Proteine wie plasminogen-aktivator-inhibitor-type-1, Faktor VII und der tissue factor <sup>vgl. 67(p2)</sup>.

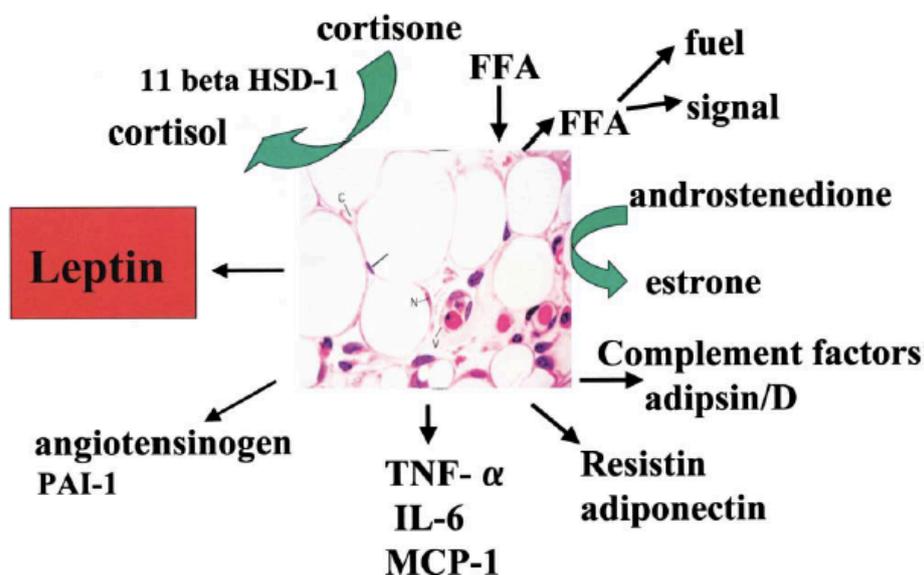


Figure 2. The Adipocyte as an Endocrine Cell

In addition to releasing free fatty acids (FFA) which can function as fuels or signals, adipocytes can modify steroid hormones leading to production of estrogen and glucocorticoids, and release an increasing number of hormones, hormone precursors, hemostatic regulators, or cytokines including leptin, angiotensinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), TNF- $\alpha$ , IL-6, resistin, adiponectin, and complement factor D, also known as adipin.

Abbildung 11: „The Adipocyte as an Endocrine Cell“ aus Flier JS. *Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic*. <sup>73(p4)</sup>

2008 erschien eine Studie von Kumpers et al. mit der Schlussfolgerung, dass eine aktive AAV durch verringertes Leptin und erhöhtes Ghrelin im Serum gekennzeichnet ist. Nach erfolgreicher Therapie normalisieren sich die Werte <sup>vgl. 74(p1)</sup>. Aufgrund unterschiedlicher Entzündungsintensitäten bieten Vaskulitiden die Möglichkeit, das Zusammenspiel von Ghrelin und Leptin in dieser Hinsicht zu erforschen. Außerdem besitzen mikrovaskuläre Endothelzellen und neutrophile Granulozyten Rezeptoren für Ghrelin und Leptin, was vermuten lässt, dass sie pathogenetischer Teil der charakteristischen Endotheldestruktion einer Vaskulitis sind <sup>vgl. 75,74,76</sup>.

### Hautbefund

Die Haut ist an nahezu allen systemischen Vaskulitiden beteiligt. Wie in der Einleitung erwähnt, gibt es unter ihnen auch Versionen, die nur kutan begrenzt sind und dafür erst 2012 die entsprechende Bezeichnung erhalten haben <sup>vgl. 37(p2)</sup>. Diese Kategorie dient der Erfassung des Ausmaßes der Läsionen an der Haut. Die Untersuchungsbefunde werden daher als regionale, überregionale oder akrale Läsionen dokumentiert.

### Biopsie

Bei Vaskulitiden, die zunächst kutan manifest werden, jedoch der Verdacht einer systemischen Variante besteht, muss ein Nachweis erbracht werden. Erhöhtes CRP, B-Symptomatik oder andere unspezifische Zeichen einer Entzündungsreaktion reichen nicht aus <sup>vgl. 37(p2)</sup>. Erforderlich bleibt ein histologischer

Beleg oder laut CHCC 2012 der Kontext eindeutiger Befunde klinischer, laboratorischer und bildgebender Art <sup>vgl. 7</sup>.

Okazaki et al. heben die Gewebebiopsie als wichtigsten Schritt der Diagnostik hervor, vor allem um AAV von Immunkomplexvaskulitiden zu unterscheiden <sup>vgl. 60(p4)</sup>. Vor der Ausführung der Biopsie sollte das Material für eine Indirekte Immunfluoreszenz(IIF)-Färbung vorbereitet sein <sup>vgl. 60(p4)</sup>. Während eine Biopsie der betroffenen Gefäße bei vielen primären Vaskulitis-Syndromen ausreicht, benötigen aortale oder coronale Läsionen der Gefäße allerdings alternative Detektions-Verfahren. In Betracht gezogen werden kann eine Biopsie, beispielsweise bei GCA, in der Temporalarterie.

Die Tunica media beherbergt fibrinoide Nekrosen bei der PAN. Ausgenommen vom Befall sind allerdings die kleinsten Gefäße, weswegen auch eine Glomerulonephritis davon ausgeschlossen ist <sup>vgl. 60(p5)</sup>. Letzteres Entzündungsbild ist bei einer MPA zu finden. Dagegen sind Biopsien der Lungen, Nieren und Muskeln bei einer GPA, EGPA oder Anti-GBM-Erkrankung sehr sinnvoll <sup>vgl. 60(p5)</sup>.

Darüber hinaus ist laut Einschätzung der EULAR bei einem primär negativem ANCA-Test eine Biopsie äußerst hilfreich <sup>vgl. 77(p2)</sup>.

Auch bei der die Kontrollgruppe definierenden Neoplasien sind Biopsien wichtig. Da eine Melanom-Diagnose durch die Histologie in der Mehrzahl der Fälle nur bei Präperatvollständigkeit gesichert werden kann, sind Probenbiopsien nicht ratsam <sup>vgl. 57(p13)</sup>. Das angestrebte Ziel ist eine „Exzisionsbiopsie“ <sup>57(p13)</sup> inklusive sicherer Entfernung des gesamten Melanoms. Begründete Ausnahmen bestehen bei zunehmender Größe oder schwieriger Platzierung <sup>vgl. 57(p13)</sup>.

### Lokalisation der aufgetretenen Läsionen

Oftmals ist es mit einem örtlichen Befund einer Vaskulitis nicht getan. Gerade beispielsweise bei Kollagenosen kann eine Konstellation aus gleichzeitig bestehenden, mehreren Varianten der kutanen Vaskulitis auftreten <sup>vgl. 37(p7)</sup>. Neben Formen wie IgA-positiver-Vaskulitis oder der Polyarteriitis-nodosa ähnelnden Vaskulitis, ist auch der simultane Befall unterschiedlich großer Gefäße möglich <sup>vgl. 37(p7)</sup>. Daher ist es für jeden Patienten zur Dimensions-Einschätzung hilfreich, zunächst die sichtbaren Symptome zu erfassen. Gleichzeitig ist die Zuordnung vaskulitischer Erscheinungsbilder zum betroffenen Körperbereich in Anbetracht der statistischen Häufigkeitsanalyse wichtig.

### Komorbiditäten

Neoplasmen wie Karzinome des Magens, des Bronchus, der Mamma oder eine Haarzelleukämie können ursächlich für eine Immunkomplexvaskulitis des chronisch-rezidivierenden Typs sein <sup>vgl. 2(p603)</sup>.

### Arzneimittelgruppe der eingenommenen Medikamente

Laut der CHCC-2012 werden in die Rubrik „Vaskulitiden mit wahrscheinlicher Ätiologie“ solche eingeordnet, die auf Medikamente, Infektionen oder Malignome ursächlich zurückzuführen sind <sup>vgl. 7</sup>. Vaskulitiden, die durch Medikamente induziert werden, können sich verschieden ausprägen und derweil

kutanen oder systemischen Verlauf nehmen. Beispielsweise können medikamenten-assoziierte AAV mit Lungenbeteiligung oder Glomerulonephritis, aber auch nur rein kutan, sichtbar werden <sup>vgl. 37(p7)</sup>. Essentiell ist die Erfassung aller von den Patienten eingenommener Medikamente insofern, als dass dadurch besonders Gruppen, die prädisponiert sind eine Vaskulitis zu indizieren, erkannt werden können. Die Symptome sollten nach Absetzen des Auslösers rasch abklingen <sup>vgl. 37(p7)</sup>. In manchen Fällen kann eine definierte Vaskulitis ergänzend oder doppelt der Kategorie „wahrscheinlicher Ätiologie“ zugeordnet werden <sup>vgl. 37(p7)</sup>.

Außerdem soll anscheinend laut einer breiten Studienlage das Risiko, ein Melanom zu entwickeln, sinken, wenn Arzneimittel wie Betablocker, NSAIDs und ASS fortführend eingenommen werden <sup>vgl. 2(p783)</sup>.

Die gruppierende Einteilung der Arzneimittel war besonders zur Analyse möglicher Korrelationen mit den anderen aufgestellten klinisch-pathologischen Parametern nützlich.

### Rezidiv-Vermerk

Gerade bei einer kutanen PAN treten die Hautsymptome rezidivierend und chronisch schubhaft auf <sup>vgl. 78(p2)</sup>. Auch im Rahmen einer Hypergammaglobulinämie kann eine makulöse Vaskulitis der kleinen Blutgefäße in rezidivierenden Episoden in Erscheinung treten. Unter diese Bezeichnung fällt auch das Sjögren-Syndrom. Die Variante steht in Verbindung mit Immunkomplex- und Immunglobulin-Ablagerungen sowie mit Alkoholkonsum <sup>vgl. 78(p7)</sup>. Dieses Beispiel verdeutlicht, warum die Untersuchung auf Vermerke wiederkehrender Vaskulitis-Ausprägungen in Zusammenhang mit anderen klinisch-pathologischen Parametern seine Berechtigung hat.

### Allergien

Setzt sich der Körper mit Umweltbestandteilen auseinander, so kann in der Folge eine Unverträglichkeitsreaktion ausgelöst werden <sup>vgl. 31(p1)</sup>. Sie entsteht, wenn die intakte Haut durch eine exogene avitale Substanz gestört wird <sup>vgl. 31(p2)</sup>. Unterschieden werden können Intoleranzreaktionen, toxische Reaktionen und Allergien <sup>vgl. 31(p2)</sup>. Letztere Reaktionen gehören unter der Benennung „allergologisch-immunologisch“ <sup>vgl. 31(p3)</sup> zu den nicht-toxischen Unverträglichkeitsreaktionen. Je nach ihrem Pathomechanismus werden sie nach Coombs und Gell in Typ I bis IV- Kategorien eingeteilt. Neben IgE-vermittelten Soforttyp-Reaktionen, humoralen zytotoxischen Immunreaktionen und zellulären Spättyp-Immunreaktionen, spielt der Mechanismus der immunkomplexvermittelten Immunreaktionen als Typ III die größte Rolle im Zusammenhang mit einer Vaskulitis allergica.

Der Oberbegriff „allergische Vaskulitis“ <sup>12(p1)</sup> umfasst immunkomplexvermittelte Gefäßentzündungen, vor allem der postkapillären Venolen wie beispielsweise Urtikariavaskulitis, Erythema elevatum et diutinum und die IgA-Vaskulitis. Auslösende Faktoren können ursächlich exogener Genese durch Medikamente, Nahrungsmittel oder Chemikalien und endogener Genese, das heißt durch körpereigene Proteine, sein <sup>vgl. 12(p1)</sup>. Nachdem gegen die entsprechenden Antigene eine Sensibilisierung und

Antikörperbildung stattgefunden hat, entstehen komplementfixierte Immunkomplexe vom IgM-, IgA- oder IgG-Typ. Abhängig von der Menge und von Faktoren hämodynamischer oder gefäßverändernder Art, wie Histamin, oder dem Verhältnis von Antigen und Antikörper, deponieren sich die Komplexe am Endothel und lösen eine Komplementaktivierung aus <sup>vgl. 12(p1)</sup>. Über Komplementfragmente werden Mastzellen und Neutrophile aktiviert, die ihrerseits über die Freisetzung von TNF- $\alpha$ , Histamin, Proteasen, proinflammatorischer Stoffe und reaktiven Sauerstoffspezies die Immunreaktion unterhalten und verstärken. Die hervorgerufene Lyse, die Aktivität von Proteasen und die zellvermittelte antikörperabhängige Zytotoxizität führen zur Endothel-Destruktion und im perivaskulären Gewebe zu einer Erythrozyten-Extravasation, die an der Haut als palpable Purpura sichtbar wird <sup>vgl. 12(p1)</sup>.

Die Ursachen einer Allergie sind mannigfaltig. Auch die verschiedenen Pathomechanismen der Entstehung unterscheiden sich. Trotzdem wurde die Kategorie „Allergie“ als dichotome Variable festgelegt. Bei Vaskulitis- und Kontrollgruppen-Patienten ist die Verbindung und Häufigkeit einer anamnestisch erfragten Allergie mit anderen klinisch-pathologischen Parametern auch unter Verzicht auf eine genauere ätiologische Einteilung interessant.

### Labor

Blutwerte: Akute Entzündungsmarker umfassen als Basis das CRP, die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder auch die ESR als Abkürzung für „erythrocyte sedimentation rate“ und eine Leukozytose <sup>vgl. 13(p1)</sup>. Allerdings gibt es dokumentierte Daten über eine Leukozytopenie speziell bei ANCA-Vaskulitiden <sup>vgl. 79(p2)</sup>. Die verringerte Anzahl weißer Blutzellen könnte dadurch zustande kommen, dass aktivierte Zellen zu den vaskulitischen Läsionsherden migrieren <sup>vgl. 79(p3)</sup>. Die BSG ist normwertig kleiner als 15 mm/h <sup>vgl. 80</sup>. Der CRP-Wert beträgt beim Gesunden bis 5 mg/l <sup>vgl. 80</sup>. Andere Quellen tolerieren bis 0,8 mg/dl <sup>vgl. 81</sup>. Sie werden unter anderem bei entzündlichen Prozessen genauso vermehrt gebildet und daher genauso regelmäßig bestimmt wie der lösliche Interleukin-2-Rezeptor oder das Eosinophilen-kationische Protein im Rahmen eines Churg-Strauss-Syndroms. Auch die EGPA ist mit einer Eosinophilie verbunden <sup>vgl. 9(p5)</sup>.

Bei Patienten mit PAN können hohe Plasmeninspiegel und positive HBV-Antigene beobachtet werden <sup>vgl. 60(p3)</sup>. Unspezifische Marker sind auch eine normochrome, normozytäre Anämie oder Thrombozytose <sup>vgl. 13(p1)</sup>. Speziell bei IL-10 wird vermutet, dass es stadienunabhängig frühzeitig eine Zunahme der Entzündungsaktivität bei AAV-Patienten markiert <sup>vgl. 82(p111)</sup>.

CRP und BSG können auch im Normbereich liegen, obwohl eine aktive vaskuläre Entzündung zugange ist. Bei Großgefäßvaskulitiden, exemplarisch der TAK, liegt der Grund dafür in der Abweichung zwischen laufender vaskulärer und systemischer Entzündung, wobei letztere durch Akute-Phase-Proteine eingeschätzt wird <sup>vgl. 83</sup>. Eine Studie von Jayne ermittelte keine Korrelation zwischen CRP und Krankheitsaktivität <sup>vgl. 84</sup>.

Als Vorboten eines Rückfalls bei ANCA-Negativität wird der Wert gemeinsam mit BSG und anderen Aktivitätsmarkern wie Zytokinen als nützlich erachtet <sup>vgl. 84(p5)</sup>.

Aufgrund der vielen möglicherweise relevanten laboratorischen Parameter wurden zur Analyse in der vorliegenden Arbeit Übergruppen-Titel wie die Rubrik „Entzündungsparameter“ verwendet.

Mikrobiologie: Eine Infektionsserologie gehört routinemäßig zur Untersuchung der Ursache einer Immunkomplexvaskulitis dazu <sup>vgl. 2(p603)</sup>.

Die Testung auf ANCA ist zur Trennung von genetischen oder mit Umweltfaktoren assoziierten Ursachen gegenüber primären Vaskulitiden vonnöten <sup>vgl. 60(p4)</sup>. Sind die Untersuchungsergebnisse auf ANCA, Kryoglobuline und IgA negativ, sollten als Teil der kutanen, die kleinkalibrigen Gefäße betreffenden Vaskulitiden (CV), eine Leukozytoklastische Vaskulitis oder ein M. Beçet in Betracht gezogen werden <sup>vgl. 20(p5)</sup>.

Urinanalyse: Diagnostisch sind im Rahmen des Verdachts einer Immunkomplexvaskulitis eine Untersuchung von Kreatinin, Kalium, Harnstoff, GFR und dreimalige „Sedimentanalyse auf Erythrozytenzylinder“ <sup>vgl. 2(p603)</sup> und Sammelurin aus 24 Stunden nötig.

Bei Patienten mit MPA kann selbst in frühen Stadien Leukozyturie, Erythrozyturie, Proteinurie oder Zylinurie festgestellt werden. In fortgeschrittenen Stadien von GPA oder PAN können genauso renale Anomalitäten erscheinen <sup>vgl. 60(p3)</sup>. Eine Dysfunktion der Niere spiegelt sich in allen drei oben genannten Krankheitsbildern auch in den biochemischen Markern im möglichen Rückgang der Kreatinin-Clearance, erhöhtem Blut-Harn-Stickstoff (abgekürzt als BUN für „blood urea nitrogen“ <sup>85</sup>) oder im Anstieg des Serum-Kreatinins wieder <sup>vgl. 60(p4)</sup>.

Alle Daten beziehen sich exakt auf den Zeitpunkt, indessen auf den Tag der Biopsie. Vor allem in Bezug auf auftretende Komorbiditäten, eingenommene Medikamente, diagnostizierte Allergien und Laborbefunde ist dieser Kontext wichtig. Später in der Patientenhistorie vermerkte und dokumentierte Daten wurden nicht mehr in die Auswertung miteinbezogen, da sie für die untersuchte Fragestellung nicht relevant, beziehungsweise nicht zielführend waren.

Die bei der Testgruppe verwendete Kategorie „Lokalisation der aufgetretenen Läsionen“ wurde in der Kontrollgruppe durch die Rubrik „Lokalisation akzessorischer Hautbefunde“ ersetzt.

Die Dokumentation der genaueren Klassifizierung der malignen Melanomtypen (noduläres, lentigo malignes, ulzeriertes, desmoplastisches, superfiziell spreitendes, in situ Malignes Melanom etc.) fand anfangs Einzug in die erstellte Exeltabelle, wurde aber mangels Relevanz nicht weiter statistisch verfolgt.

### 3.4 Statistische Methoden

Zunächst wurde eine Exeltabelle mit den unten folgenden Zahlen-Kodierungen erstellt. Zur besseren Transparenz im Rahmen der Kategorisierung wurden einige Anmerkungen hinzugefügt und Beispiele ergänzt.

#### **3.4.1 Kodierungen**

##### Erkrankung

- 1 Primäre Vaskulitis
- 2 Granuloma faciale
- 3 Sekundäre Vaskulitis

*Anmerkung:* Unter den Beurteilungen der als sekundär eingeordneten Vaskulitis formulierten die histologischen Befundbriefe beispielsweise folgende Beobachtungen: „vaskulitische Komponente“, „vaskulitische Veränderungen“ oder „sekundäre Begleitvaskulitis“. Aufgrund des Datenschutzes muss darauf verzichtet werden, die zitierten Patientenbriefe namentlich zu nennen. Konkret tauchte im Rahmen einer Herpes-Infektion wiederholt die histologische Deskription „V-förmig in die Tiefe reichendes Entzündungsinfiltrat mit angedeutet vaskulitischer Komponente“ auf. In anderen Fällen stand die Genese der Vaskulitis beispielsweise als „medikamenten-induziert“ oder „paraneoplastisch“ vermerkt.

##### Geschlecht

- 0 divers
- 1 männlich
- 2 weiblich

##### Altersgruppen

- 1 < 20 Jahre
- 2 21-40 Jahre
- 3 41-60 Jahre
- 4 61-80 Jahre
- 5 > 80 Jahre

##### Nikotinkonsum

- 1 Raucher
- 2 Nichtraucher

### 3 Ex-Raucher

*Anmerkung:* Die Aussage „gelegentlich“ Nikotin zu konsumieren, wurde der Kodierung „Raucher“ zugeordnet.

### BMI Kodierung

0 Keine Angabe

1 Untergewicht (<18,5)

2 Normalgewicht (18,5-24,9)

3 Präadipositas (25-29,9)

4 Adipositas Grad I (30-34,9)

5 Adipositas Grad II (35-39,9)

6 Adipositas Grad III (A. permagna oder morbide A.) (>40)

*Anmerkung:* Teilweise wurde der Body-Mass-Index nach der Formel  $\text{Gewicht (in kg)} / (\text{Größe (in m)})^2$  selbst berechnet. Die ersten beiden Zahlen nach dem Komma waren entscheidend, sodass ein BMI von 29,988 aufgerundet wurde und demnach in Kategorie 4 Einzug hielt.

### Hautbefund

0 keine genauere Angabe

1 lokal

2 generalisiert

3 akral

*Anmerkung:* Bei den Begrifflichkeiten ist hervorzuheben, dass der Begriff „generalisiert“ oftmals in einem Arztbrief zusätzlich vermerkt war. Um unter „akral“ kategorisiert zu werden, musste der Befund sowohl Hände, Füße, als auch das Gesicht betreffen. War nur die obere oder untere Extremität betroffen, wurde der Befund als lokal eingestuft.

### Lokalisation der Biopsie und Läsionen

0 ungeklärt, extrakutan

1 Kopf und Hals

2 ventral am Thorax, Abdomen

3 dorsal am Thorax, Rücken

4 Arm links

5 Arm rechts

6 Oberschenkel links

7 Unterschenkel links

8 Oberschenkel rechts

9 Unterschenkel rechts

- 10** Hüft-/ Glutealregion links
- 11** Hüft-/ Glutealregion rechts
- 12** inguinal
- 13** plantar
- 14** genital

*Anmerkungen:* Manche Regionen sind Grenzgebiete zwischen den aufgeteilten anatomischen Sektoren. Musterhaft ergänzt werden sollte daher, dass die Schultern zu den jeweiligen Armen, die Scapula allerdings zum Rücken gezählt wurde. Die Flanke als seitliche Bauchregion wurde dem Abdomen, die Knie und der Fußrücken den Unterschenkeln zugeordnet.

Der Überbegriff Läsionen inkludierte Makulae, Papeln und Petechien.

### Komorbiditäten und Symptome

- 1** Erkrankung des Nervensystems
- 2** Erkrankung des Auges
- 3** Erkrankung des Atmungssystems
- 4** Erkrankung des Herzkreislaufsystems
- 5** Erkrankung des Gefäßsystems
- 6** Erkrankung des Gastrointestinaltrakts
- 7** Erkrankung des Urogenitalsystems
- 8** Erkrankung des Muskel-Skelett-Gelenk-Systems und des Bindegewebes (z. B. Morbus Dupuytren, Leistenhernien)
- 9** Erkrankungen des endokrinen Systems (Diabetes oder Schilddrüsenerkrankungen)
- 100** Neoplasien benigne
- 101** Neoplasien maligne
- 11** Erkrankungen der Psyche/ Verhaltensstörungen
- 12** hämatologische Erkrankungen und Immunsystembeteiligung (z. B. IgM-Paraproteinämie, Wundheilungsstörung)
- 13** Sonstiges, schwer zu kategorisierende Erkrankungen (Polymyalgia rheumatica, Rheumatoide Arthritis, Ödeme, Adie-Syndrom, Tinnitus, Hydrozephalus malresorptivus, Fibromyalgie, Bursitis olecrani, Alopezie, Vitiligo)
- 14** Erkrankung von Mund, Kiefer, Gesicht (MKG)
- 15** Erkrankung von Hals, Nasen, Ohren (HNO)
- 16** Systemische Erkrankung (z. B. Autoimmunerkrankungen wie SLE, Gicht, Multiple Sklerose)
- 166** Stoffwechselerkrankung (M. Meulengracht, Kayser Fleischer Kornealring, erhöhte Leberwerte)
- 17** dermatologische Auffälligkeit (Sinus pilonodalis, NZN oder aktinische Keratose)
- 18** Infektiöse Erkrankung (Hepatitiden beispielsweise durch Pilze wie Candidas, Wundinfekte)
- 19** Lymphatische Erkrankungen (M. Hodgkin, Lymphödeme)

*Anmerkung:* Für die Erfassung in dieser Kategorie reichte auch schon der Verdacht auf eine eventuell vorliegende Komorbidität aus. Diagnosen, die der Eigenanamnese entstammten, wurden übernommen. Es bestand die Möglichkeit, für eine Erkrankung mehrere Kategorien anzugeben. Beispielsweise wurde die Spinale Muskelatrophie sowohl als 1, als auch als 8 vermerkt oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus als 9 und 166.

### Arzneimittelgruppe

- 1** Analgetika/Antipyretika/Antiphlogistika, NSAR, Antirheumatika, Opioide
- 2** Antazida, PPI
- 3** Antiarrhythmika und Antihypertonika/ -hypertensiva
- 31** Beta-Blocker
- 32** ACE-Hemmer
- 33** Statin oder Ezetimib: Cholesterinsenker
- 34** Calciumantagonist
- 35** Antiarrhythmika wie Amiodaron (Klasse III: Kaliumkanalblocker), Digitalisglykoside, Flecainid (Natriumkanalblocker)
- 36** Angiotensinrezeptorblocker (Sartan)
- 37** NO-Donatoren
- 38** Weitere (Antisymphotonika:  $\alpha$ 2-Agonisten wie Clonidin und Monoxidin,  $\alpha$ -Blocker, Ivabradin)
- 4** Antibiotika, insgesamt antiinfektiöse Mittel (antibakterielle Wirkstoffe, Antimykotika, anthelminthische Therapie, antivirale Arzneistoffe, Protozoen-, Infektions- und Malariamittel)
- 6** Mittel bei Verdauungsbeschwerden: Antidiarrhoika, Carminativa, Laxanzien
- 7** Antiemetika
- 8** Antiepileptika (-konvulsiva)
- 9** Antidepressiva
- 10** Antidiabetika, Insulin-Präparate, Adipositasbehandlung (beispielsweise Fibrate)
- 11** Antihistaminika (Clemastin, Fenistil)
- 12** Hämostase-beeinflussende Medikamente: Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel)
- 122** Antikoagulanzen wie Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) und DOAKs ((Direkte orale Antikoagulanzen) wie Apixaban, Rivaroxaban) und Heparine
- 13** Urikostatika, Urikosurika, Rasburkinase (Harnsäuresenker), beispielsweise Allopurinol
- 14** Antitussiva, Bronchodilatoren, -spasmolytika, Anticholinergika, Betamimetika
- 15** Chemotherapeutika/ Zytostatika, antineoplastische Wirkstoffe (u.a. Methotrexat)
- 16** Dermatika
- 17** Diuretika
- 18** Hormone, deren Vorstufen und deren Hemmstoffe, Enzyme (wie Pankreatin), Osteoporosemedikamente, Schilddrüsenmedikamente (L-Thyroxin, Jodid, Perchlorat), Steroide

- 19** Homöopathika/ Nahrungsergänzungsmittel (Folsäure, Magnesium, Unizink, Selen), Vitamine (z. B. B1-Thiaminchloridhydrochlorid)
- 20** Immunsystem beeinflussende Medikamente wie Interferone, Immunglobuline, Antikörper
- 21** Glukocortikoide und andere Immunsuppressiva (wie Tacrolimus)
- 22** Kontrazeptiva
- 23** Narkotika
- 24** Psychopharmaka (Neuroleptika, Anxiolytika, Schlafmittel, Sedativa, Benzodiazepine, Tranquilizer)
- 25** Parkinsonmedikamente: Dopaminagonisten, Mutterkornalkaloide wie Nicergolin (unter anderem zur Behandlung der Alzheimer Demenz)
- 26** Prostaglandin-Analoga (Glaukombehandlung), Parasympatholytikum wie Solifenacin, Muskarinrezeptorantagonisten, 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer
- 27** Spasmolytika, das motorische System betreffende Medikamente (Muskelrelaxanzien (z. B. Chinin), Tamsolusin, Tolperison)
- 28** Vasokonstringenzen, Vasostabilisatoren oder Vasodilatoren (Sildenafil)
- 29** Cellulosederivate (Artelac = Hypromellose)
- 30** Ursodesoxycholsäure

*Anmerkung:* Im Prozess der Datenerhebung wurden die aufgelisteten Medikamente jedes Patienten in einer Exeltabelle vermerkt. Erst in einem zweiten Schritt erfolgte die Zuordnung in übergeordnete, zusammenfassende Gruppen. Ziel war es, eine vorschnelle Einordnung zu vermeiden.

Ein zweiseitiges Beispiel ist Vitamin D. Eine aktuelle Stellungnahme wurde von einer Expertenkommission des Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, die sich mit der Abgrenzung von Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln befassen, herausgegeben <sup>vgl. 86</sup>. Zur Aufrechterhaltung lebenswichtiger Körperfunktionen werden täglich 20  $\mu$ g Vitamin D von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlen. Eine eingenommene Dosis in Überschreitung dieses Grenzwertes wird nun als Arzneimittel erachtet, das außerdem eine bestimmte Zulassung benötigt <sup>vgl. 86</sup>. Die Verwendung in balanzierten Diäten im Zuge spezieller medizinischer Absichten stellt eine gewisse Ausnahme dar <sup>vgl. 86</sup>.

Diuretika zählten absichtlich als eigene Gruppe, da sie nicht nur als Antihypertonikum, sondern auch zur Behandlung von Ödemen bei Leberzirrhose eingesetzt werden.

Interferone wurden der Kategorie 20 zugeordnet, da es sich laut Ärzten des Evangelischen Krankenhauses Herne bei der Behandlung mit Zytokinen, zu denen Interleukine und Interferone gezählt werden, und mit monoklonalen Antikörpern um eine „Krebsimmuntherapie“ <sup>87</sup>, anstatt einer Chemotherapie handle.

Acetylsalicylsäure (ASS) wurde je nach eingenommener Dosierung eingeteilt: Als Thromboembolie-Prophylaxe sind schon 100 mg per os einmal täglich lebenslang wirksam. Zur akuten Schmerzbekämpfung und grippalen Fiebersenkung sind 500-1000 mg für eine kurze Zeit 2-3x/Tag nötig

<sup>vgl. 88</sup>

### Rezidiv-Vermerk

- 1 Nein
- 2 Ja

### Allergien

- 1 Ja
- 2 Nein (oder keine angegeben)

### Labor

- 0 Alle Werte unauffällig, keine Werte
- 1 Blutbild auffällig
- 2 Entzündungsparameter auffällig (BSG, CRP, Ferritin, Fibrinogen, Haptoglobin (Akute-Phase-Proteine), Procalcitonin (PCT), Interleukine (v. a. IL-6))
- 3 Blutbild und Entzündungsparameter kombiniert auffällig

### Infektionsparameter, Mikrobiologie

- 0 Keine Angabe
- 1 Hepatitis A/B/C-Antikörper positiv (Immunität, beziehungsweise abgelaufene Infektion)
- 2 Yersinien-Antikörper positiv
- 3 Sonstiger nachgewiesener Virenkontakt (CMV, VZV, HSV, Parovirus B19)
- 4 Bakterien-Antikörper (z. B. Mykoplasma pneumonia, Borrelien, Antistreptolysin-Titer erhöht)
- 5 Antikörper gegen Parasiten (Protozoen, Würmer: z. B. Giardia lamblia, Toxoplasmen)
- 6 Pilznachweis
- 7 Untersuchung spezieller Antikörper positiv (ANA, ANCA, BP 180 auffällig, C3c)
- 8 Aktive Serologie: (Verdacht auf) akute Infektion (DNA des Virus nachweisbar, zudem deren Toxine (wie das Shiga-Toxin-1))
- 9 Abstrich einer Körperstelle nachweislich bakteriell auffällig (zuzüglich Hefen)
- 10 Abstrich einer Körperstelle nachweislich viral auffällig (exemplarisch MRSA)

### Urin

- 0 Unauffällig oder keine Werte
- 1 Bakteriell auffällig (z.B. Staphylococcus aureus im Urin)
- 2 Zellulär auffällig (Hämaturie, Leukozyturie)
- 3 Sonstige Pathologie (Proteinurie, Nitrit positiv, erniedrigte GFR, Hinweis auf Nierenschädigung)
- 4 Kombination der Kategorien 1 und 3
- 5 Kombination der Kategorien 2 und 3
- 6 Kombination der Kategorien 1 und 2

## 7 Kombination aller Kategorien 1 bis 3 (notierter Harnwegsinfekt)

*Anmerkung:* Unter „sonstige Pathologie“ wurden auch ein erhöhter Harnstoff oder sonstige Hinweise auf eine Destruktion der Niere, die im Blutserum bestimmt wurden, erfasst. Der Kreatinin-Wert hingegen ist nicht miteingeflossen, da er oftmals in isolierter Interpretation zu ungenau ist. Obwohl diese Parameter augenscheinlich der Variable „Labor“ zugehörig sind, begründet sich die Einteilung mit dem Ziel, eine organspezifische Aussage zur nephrologischen Funktionsfähigkeit über den Urin treffen zu können.

Danach erfolgte eine Übertragung und Auswertung der kodierten Daten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25.

### 3.4.2 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde durch Mitarbeiter des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes unterstützt. Nach Anonymisierung der Daten wurde systematisch mit deskriptiver Statistik begonnen. Kreuztabellen und benutzerdefinierte Tabellen fanden Verwendung, um den Zusammenhang der Variablen zu beschreiben. Da für die Variablen Arzneimittelgruppe, Komorbiditäten, Mikrobiologie, Lokalisation Biopsie, Lokalisation Läsion und Lokalisation akzessorischer Hautbefunde Mehrfachantworten möglich waren, wurden für diese Kategorien Variablensets definiert.

Die Kodierung der Mehrfachvariablen wurde zur ausführlichen Erfassung sowohl kategorial als auch dichotom angelegt.

Zur Untersuchung der Faktoren auf Abhängigkeiten wurde der Chi-Quadrat Test als Test auf Unabhängigkeit angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Es wurden exakte Tests anstatt einer asymptotischen Option verwendet und deren Ergebnisse in der Arbeit daher formulierend mit  $p_{\text{exakt}}$  gekennzeichnet. Die Auswahlstatistik ermöglichte eine prozentuale Darstellung der Antworten als Zeilen- und Spaltenprozent, die sich auf die Gesamtanzahl an Patienten bezog.

Damit erfolgte, jeweils getrennt innerhalb Fall- und Kontrollgruppe, eine Identifizierung von signifikanten Zusammenhängen. In einer separat angelegten SPSS-Datei wurde die Signifikanz zwischen den Gruppen erfasst, um einen Vergleich zu ermöglichen.

Zur Veranschaulichung des Systems angefertigter Kreuztabellen dient folgende beispielhafte Tabelle:

	Unabhängige Variable
Abhängige Variable	

Tabelle 4: Schema erstellter Kreuztabellen

Abhängig von der Fragestellung muss die Prozentuierungsrichtung bestimmt werden. Laut SPSS-Handbuch wird spaltenweise prozentuiert, wenn die unabhängige Variable die Spaltenvariable ist <sup>vgl. 89(p256)</sup>. Unter der Annahme, dass die „unabhängige Variable“ einen ursächlichen Effekt auf die „abhängige Variable“ hat <sup>89(p253)</sup>, wird so in der Spalte die Ausprägung des Effekts auf die Zeile

beschrieben. Um signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe herauszufiltern, wurde in der Spalte jeweils die Gruppe als unabhängige Variable, in der Zeile die jeweils zu untersuchenden Variablen aufgetragen.

Wurde mit dem Chi-Quadrat Test festgestellt, dass zwei Variablen nicht unabhängig sind, war mithilfe des Z-Tests eine Konkretisierung nötig. Durch den Vergleich der Spaltenanteile konnte ermittelt werden, welche Tabellenzeilen für die Signifikanz verantwortlich waren <sup>vgl. 90</sup>.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden neben Tabellen als Grafiken Säulendiagramme, Kreisdiagramme und Box-Plots verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Strukturierung der Analyseergebnisse

Zuerst erfolgte eine Häufigkeitsanalyse der klinisch-pathologischen Parameter.

Dann wurde systematisch auf Basis der erhobenen Daten eine Analyse auf die Unabhängigkeit aller potentiellen Zusammenhänge durchgeführt. Zu jeder denkbar möglichen Konstellation der Variablen wurden Kreuztabellen erstellt. Zur bestmöglichen methodischen Transparenz sind die Konstellationen in der Reihenfolge der Untersuchung unten aufgeführt. Signifikante Ergebnisse sind mit Kennzeichnung der zugehörigen Patienten-Gruppe kursiv vermerkt.

#### a) Deskriptive Statistik: Analysen jeweils innerhalb der Gruppen

- Zusammenhang zwischen Erkrankungsentität in der Fallgruppe und Alter, Geschlecht, BMI, Hautbefund, Allergien, Komorbiditäten, *Hautbefund*, Rezidiv, *Lokalisation der Biopsie*, *Lokalisation der Läsion*, Mikrobiologie, Labor, Urin, Raucherstatus
- Zusammenhang zwischen Altersgruppen und *BMI (Kontrollgruppe)*, *Raucherstatus (Fallgruppe)*, Allergie, Rezidiv, *Arzneimittelgruppe (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Hautbefund*, *Lokalisation der Läsion (Fallgruppe)*, *Lokalisation der Biopsie*, *Komorbiditäten (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, Labor, *Urin (Fallgruppe)*
- Zusammenhang zwischen Geschlecht und *BMI (Kontrollgruppe)*, *Raucherstatus (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Hautbefund*, Allergien, Rezidiv, *Arzneimittelgruppe (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Lokalisation der Läsionen/ akzessorischer Hautbefunde (Kontrollgruppe)*, *Lokalisation der Biopsie (Kontrollgruppe)*, *Komorbidität (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, Labor, Mikrobiologie, *Urin (Fallgruppe)*
- Zusammenhang zwischen BMI und Raucher, *Hautbefund*, Allergien, Rezidiv, *Arzneimittelgruppe*, *Komorbiditäten (Kontrollgruppe)*, *Lokalisation der Biopsie*, *Lokalisation der Läsion/ akzessorischer Hautbefunde (Kontrollgruppe)*, *Labor (Fallgruppe)*, *Mikrobiologie (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, Urin
- Zusammenhang zwischen Raucherstatus und *Hautbefund*, Allergie, *Rezidiv (Kontrollgruppe)*, *Komorbiditäten (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Arzneimittelgruppe*, *Lokalisation der Biopsie*, *Lokalisation der Läsionen*, *Labor (Kontrollgruppe)*, Mikrobiologie, Urin
- Zusammenhang zwischen *Hautbefund* und Rezidiv, Allergien, *Komorbiditäten*, *Arzneimittelgruppe*, *Lokalisation der Läsion (Fallgruppe)*, *Lokalisation der Biopsie (Fallgruppe)*, Labor, Mikrobiologie, Urin
- Zusammenhang zwischen Allergien und Rezidiv, *Arzneimittelgruppe*, *Komorbiditäten (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Lokalisation der Biopsie*, *Lokalisation der Läsionen/ akzessorischer Hautbefunde*, Labor, Mikrobiologie, Urin
- Zusammenhang zwischen Rezidiv und *Arzneimittelgruppe*, *Komorbiditäten (Kontrollgruppe)*,

Lokalisation der Biopsie, Lokalisation der Läsionen, Labor, Mikrobiologie, Urin

- Zusammenhang zwischen Arzneimittelgruppe und *Komorbiditäten (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, Labor, Mikrobiologie, Urin, Lokalisation der Biopsie, Lokalisation der Läsionen/ akzessorischer Hautbefunde
- Zusammenhang zwischen Lokalisation der Biopsie und *Komorbiditäten (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Lokalisation der Läsion (Fallgruppe)/ akzessorischer Hautbefunde (Kontrollgruppe)*, Labor, *Mikrobiologie (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Urin (Fallgruppe)*
- Zusammenhang zwischen *Komorbiditäten und Labor, Mikrobiologie, Urin (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*, *Lokalisation der Läsion (Fallgruppe und Kontrollgruppe)*
- Zusammenhang zwischen Labor und *Lokalisation der akzessorischen Hautbefunde (Kontrollgruppe)*

#### b) Direkte Vergleiche zwischen Fall- und Kontrollgruppe auf Signifikanz

In einem direkten Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe ergab der Chi-Quadrat Test der folgenden Kategorien das Ergebnis, dass die Nullhypothese, die auf keinem Unterschied zwischen den beiden Gruppen basiert oder beruht, abzulehnen ist.

- Anzahl der Arzneimittelgruppen
- Altersgruppen
- BMI
- Raucherstatus
- Hautbefund
- Allergien
- Labor
- Komorbiditäten
- Arzneimittelgruppe
- Mikrobiologie/ Infektparameter
- Biopsieregion als Hauptmanifestationspunkt einer Vaskulitis

#### c) Untersuchung spezifischer Fragestellungen

Auf untenstehende ausgewählte Kategorien und Zusammenhänge wurde im Abschnitt der Analysen und Diskussion zusätzlich ein besonderer Fokus gelegt:

- Korrelation zwischen ANCA und der Entität der Erkrankung
- ANCA und Rezidivauftreten
- Analyse der Patientengruppe mit einer vorherrschenden Erkrankung des Gefäßsystems
- Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis
- Augenbeteiligung bei Vaskulitis-Patienten
- Sind Patienten, die schon Immunsuppressiva nehmen, gefeiert vor Vaskulitis?
- Zusammenhang zwischen Erkrankung des Darmsystems und Auftreten einer Vaskulitis

- Nierenbeteiligung bei Vaskulitis
- Rauchen und Rezidiv-Auftreten
- BMI im Rahmen von Entzündungsvorgängen
- Primäre ZNS-Vaskulitis - primary angiitis of the central nervous system (PACNS)
- Vaskulitis als Nebenwirkung verschiedener ausgewählter Arzneimittel und Triggerfaktoren

Nach dem dargestellten Überblick soll nun in genauerer Deskription auf die Ergebnisse der Analyseuntersuchungen eingegangen werden. Aufgrund der Fülle an Daten werden nach der Häufigkeitsanalyse nur jene Ergebnisse ausführlich beschrieben, die sich als signifikant herausstellten.

## 4.2 Ergebnisse der Analysen

a) Deskriptive Statistik: Analysen jeweils innerhalb der Gruppen

### 4.2.1 Häufigkeitsanalysen

#### Häufigkeitsanalyse Alter und Geschlecht

Die Fallgruppe der insgesamt 620 Vaskulitispatienten bestand aus 290 Männern (46,6 %) und 330 Frauen (53,1 %). Der männliche Mittelwert des Alters betrug 56,42 Jahre. Das Minimum lag bei 7 und das Maximum bei 94 Jahren. Im Durchschnitt lag das Alter der Frauen bei 57,65 Jahren, das Minimum bei 8 und das Maximum bei 90 Jahren. Der Median war mit 59 Jahren bei beiden Geschlechtern übereinstimmend. Ein gemeinsamer Altersmittelwert wurde auf 57,02 Jahre berechnet.

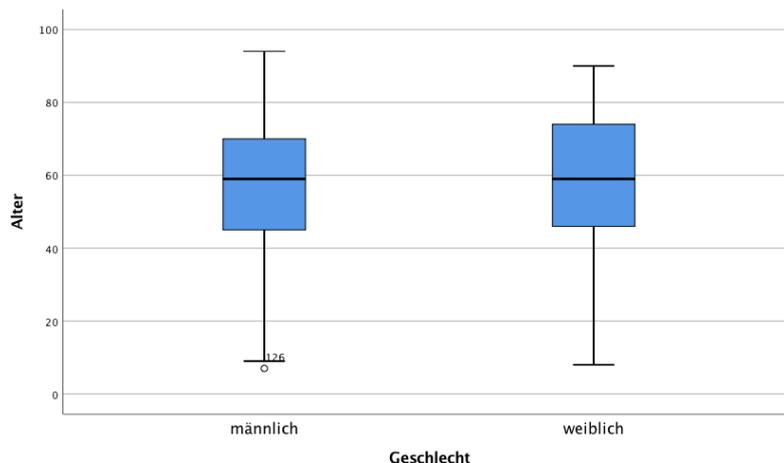


Abbildung 12: Boxplot, Alter und Geschlecht in der Fallgruppe

Die Kontrollgruppe aus insgesamt 303 Melanompatienten umfasste 138 männliche (45,5 %) und 165 weibliche Patienten (54,5 %). Der gemeinsame Altersmittelwert betrug 55,19 Jahre. Aufgetrennt nach Geschlecht waren Männer im Mittelwert 56,50 Jahre, Frauen 54,10 Jahre alt. Der Gesamt-Median betrug 57 Jahre, der weibliche Median-Wert 54 und der männliche Wert 56 Jahre. Die jüngste Frau war 19, die älteste Person beider Geschlechter 87 Jahre alt.

Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Alter und Geschlecht.

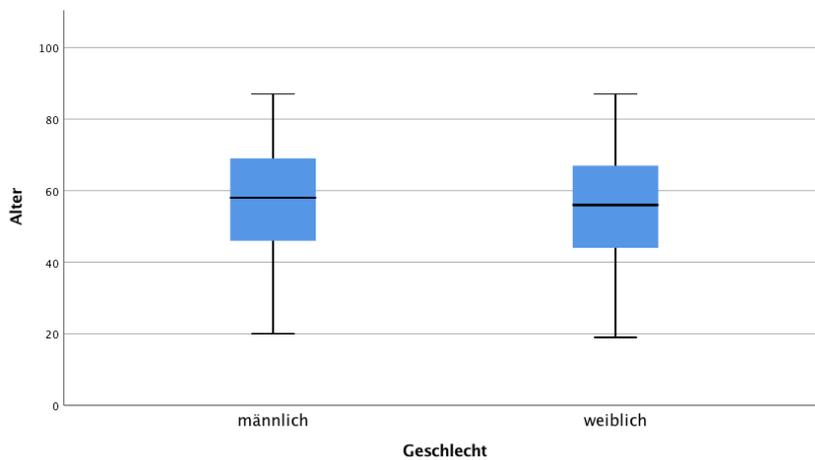


Abbildung 13: Boxplot, Alter und Geschlecht in der Kontrollgruppe

Die nahezu identischen Daten sind kein Zufall, da die Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht der Fallgruppe zugeordnet wurde. Die Analyse diente der Überprüfung zur Ausgangsposition der Daten. Vereinbar zu den erhobenen Werten aus dem Saarland beläuft sich der Altersmedian laut einer Studie vgl. <sup>57(p1)</sup> bei Melanompatienten in jüngster Zeit auf 53 Jahre.

#### Häufigkeitsanalyse Erkrankung

Bezogen auf die Entität waren bei 427 Patienten der Fallgruppe eine primäre Vaskulitis (68,6 %), bei 15 Patienten ein Granuloma faciale (2,4 %) und bei 180 Patienten eine sekundäre Vaskulitis (28,9 %) diagnostiziert.

#### Häufigkeitsanalyse der Allergien

139 Patienten (22,3 %) der Fallgruppe gaben Allergien an, 483 (77,7 %) verneinten.

#### Häufigkeitsanalyse des BMI

Fallgruppe:

Der BMI-Wert fehlte bei 272 Patienten (34,7 %), Untergewicht betraf 5 Fälle (1,4 %), Normalgewicht hatten 96 Patienten (27,43 %), Präadipositas 95 (27,14 %), Adipositas Grad I 113 (32,29 %), Adipositas Grad II 18 (5,14 %) und Grad III 23 Patienten (6,57 %). Ein Mittelwert von 3,32 lässt sich dahingehend interpretieren, dass insgesamt die Gewichtsklasse der Tendenz nach durchschnittlich deutlich von präadipös in Richtung stärker adipös verteilt war.

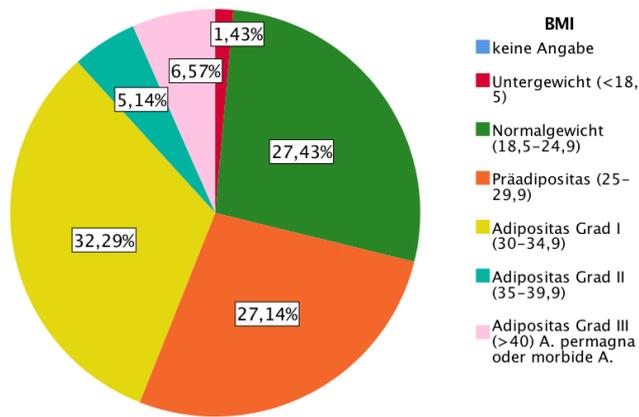


Abbildung 14: Kreisdiagramm, Häufigkeitsanalyse BMI Fallgruppe

#### Kontrollgruppe:

Fehlend war der Wert bei 53 Patienten (17,5 %), Untergewicht bestand in 4 Fällen (1,6 %), Normalgewicht in 87 (34,8 %), Präadipositas in 99 (39,6 %), Adipositas Grad I in 44 (17,6 %), Adipositas Grad II in 10 (4 %) und Grad III in 6 Fällen (2,4 %). Mit einem Mittelwert von 2,95 ging die Tendenz des Body-Maß-Index auch in die Richtung präadipös. Verglichen mit der Fallgruppe waren jedoch mehr Normalgewichtige vertreten.

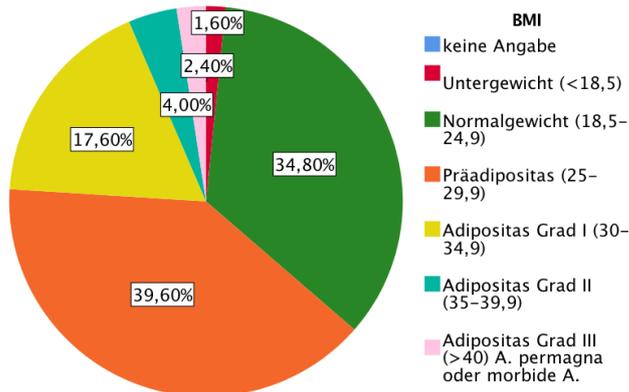


Abbildung 15: Kreisdiagramm Häufigkeitsanalyse BMI Kontrollgruppe

#### Häufigkeitsanalyse Mikrobiologie

Fallgruppe: Am häufigsten war ein bakteriell auffälliger Abstrich einer Körperstelle (123 Antworten, 37,4 % der Fälle) zu finden, gefolgt von positiven Hepatitis-Antikörpern in 116 Fällen (35,3 %). Insgesamt gab es 490 Antworten.

Der Mikrobiologiestatus an sich war bei 329 Patienten (52,9 %) auffällig und bei 293 also 47,1 % fehlend. Die Möglichkeit der Mehrfachantworten erklärt die Häufigkeit der Zahlen, sodass Patienten beispielsweise sowohl einen Pilznachweis, als auch Kontakt zu Viren gehabt haben konnten.

In der Kontrollgruppe waren die Werte bei 24,4 % (74 Patienten) auffällig. Fehlende Werte kodierten den Rest. Erwähnenswert waren die positiven Hepatitis-Antikörper in 82,4 % der Fälle und zudem der in 13,5 % auffällige bakterielle Körperstellenabstrich, sowie die Kategorie „akute Serologie/ frische Infektion“, in die 5,4 % der Melanompatienten fielen. Die restlichen Prozent der Fälle unterschritten fünf Prozent.

### Häufigkeitsanalyse des Raucherstatus

Die Fallgruppe bestand aus 14 % Rauchern, 28 % Nichtraucher, 3,9 % Ex-Raucher und 53 % hatten ihren aktuellen Nikotinkonsumstatus nicht angegeben.

Die Kontrollgruppe fügte sich aus 21,8 % Rauchern, 39,6 % Nichtrauchern, 6,9 % Ex-Rauchern und 31,7 % Patienten mit unkonkreten Äußerungen zusammen.

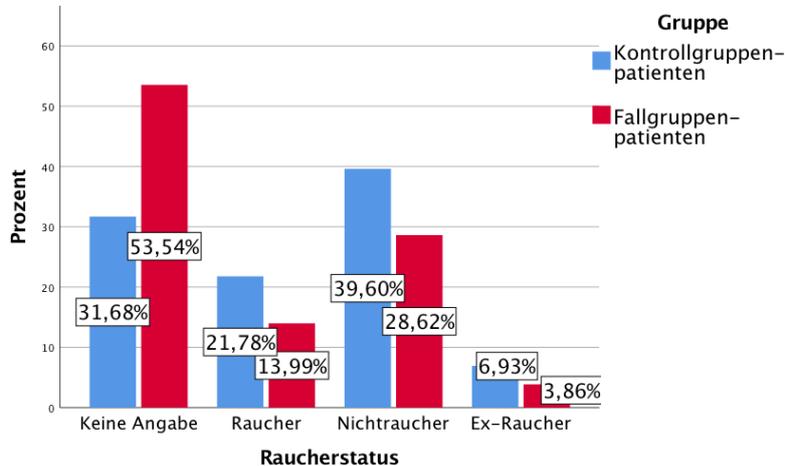


Abbildung 16: Gruppieretes Säulendiagramm, Prozentuale Verteilung des Raucherstatus nach Gruppen

Einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Fallgruppe lässt sich feststellen, wenn die nicht angegebenen Fälle in deskriptive Analyse miteinberechnet werden ( $p=0,000$ ).

21,8 % der Kontrollgruppen- und 14 % der Fallgruppenpatienten outeten sich als Nikotinkonsumenten. Ehemals geraucht zu haben gaben 6,9 % aus der Kontroll- und 3,9 % aus der Fallgruppe an; 39,6 % der Melanompatienten und 28,6 % der Vaskulitispatienten verneinten einen Nikotinkonsum.

Allerdings ist es gut möglich, dass die sich signifikant unterscheidenden geringeren Prozentwerte in der Fallgruppe nur mit der größeren Anzahl an Patienten, bei denen keine Angabe zum Rauchverhalten vorlag, erklären lassen.

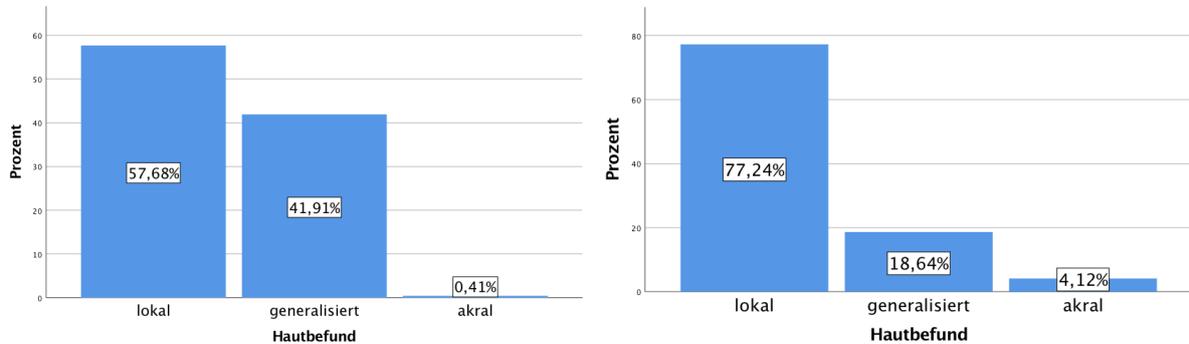
### Häufigkeitsanalyse der Urinwerte

Überhaupt auffällig war der Urin unter 32,5 % der Patienten der Fall- und Kontrollgruppe. Unauffällige oder keine Werte ergab der Datensatz bei 67,5 % der Patienten, bakterielle Verunreinigung bei 4 %, zelluläre Bestandteile bei 6,6 % und sonst pathologische bei 12,5 %. In den Kombinationen waren 1,3 % mit bakteriellen und sonstigen Pathologien sowie 5,5 % mit einem Urin aus zellulären und sonstigen Pathologien aufzuzählen. In jeglicher Einteilungskategorie auffällig war der Urin von 2,1 % der Patienten.

Patienten, deren Urin bakteriell auffällig war, hatten zu 84 % eine primäre und zu 16 % eine sekundäre Vaskulitis.

### Häufigkeitsanalyse des Hautbefunds

Wurde die Kategorie „keine genauere Angabe“ in die Häufigkeitsauswertung mitaufgenommen, so betraf dies 62 Personen in der Kontrollgruppe, was 20,46 % entspricht. Somit verringerten sich die restlichen Prozentwerte von allen Kontrollgruppepatienten auf 45,87 % mit lokalen, ein Drittel mit generalisierten und 0,33 % mit akralen melanozytären oder nävuszellnävusartigen Hautbefunden.



Abbildungen 17 und 18: Säulendiagramme, Häufigkeitsanalyse des Hautbefunds Kontrollgruppe und Fallgruppe

### 4.2.2 Erkrankung und Hautbefund

Unabhängig, von welchem Hautbefund man ausgeht, so war in jeder Unterkategorie die primäre Vaskulitis am häufigsten (lokal 72,7 %, generalisiert 70,1 %, akral 58,8 %). Unter den diagnostizierten Fällen einer primären Vaskulitis ließ sich der Befund bei 78,4 % als lokal und nur bei 18,2 % als generalisiert einstufen. Alle Granuloma faciale Patienten betraf der Befund nur akral. Auch unter den Fällen von sekundären Vaskulitiden war der Hautbefund bei 75,7 % auf lokales Gebiet beschränkt, bei 20 % generalisiert. Eine Signifikanz ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) ist zwischen Patienten mit einem Granuloma faciale gegenüber deren mit primärer oder sekundärer Vaskulitis bei lokalem und akralem Hautbefund festzustellen.

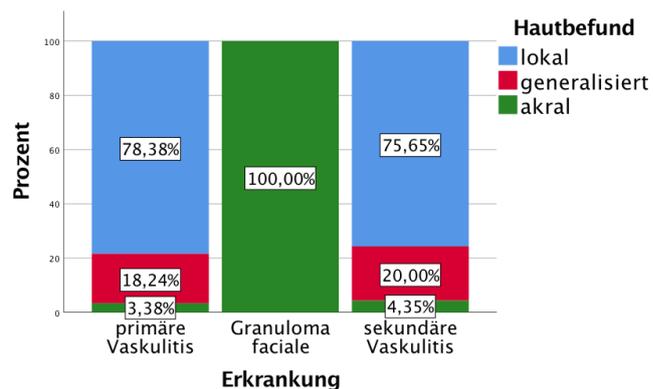


Abbildung 19: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Hautbefund Fallgruppe, FG

### 4.2.3 Erkrankung und Lokalisation der Biopsie

	Erkrankung
Lokalisation Biopsie	

Mithilfe nach diesem Schema erstellter Kreuztabelle ergab sich, dass die Lokalisation der Biopsie abhängig von der Erkrankungsentität der Patienten in der Fallgruppe ist.

In der Auswertung wurde im Chi-Quadrat Test immer die Exakte Signifikanz (2-seitig) berücksichtigt.

Die sich unterscheidenden Spaltenanteile wurden mithilfe des Z-Tests herausgefiltert.

Um die genauen relevanten Prozentwerte nachzuvollziehen, gilt es in den dargestellten geschichteten Balkendiagrammen die Aufmerksamkeit auf die in der Legende rot definierten Bereiche zu richten.

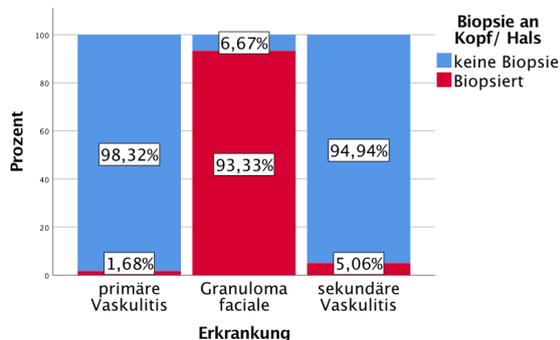


Abbildung 20: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie an Kopf/ Hals, FG

Von den Patienten, die an Kopf und Hals biopsiert wurden, konnte der Großteil einem Granuloma faciale zugeordnet werden. Der Chi-Quadrat Test errechnete eine Exakte Signifikanz (2-seitig) von  $p_{\text{exakt}}=0,000$ . Der Z-Test brachte zum Ausdruck, dass sich der Wert der Granuloma faciale Gruppe signifikant von den anderen beiden Genesen der Vaskulitis Erkrankungen unterschied.

Bei einer Biopsie an Kopf/ Hals war der Anteil an Patienten mit Granuloma faciale (93,3 %) größer als derer mit primärer (1,7 %) oder sekundärer Vaskulitis (5,1 %).

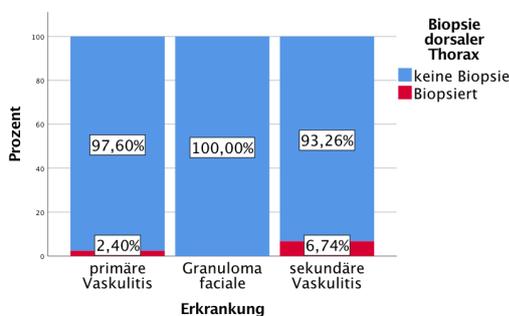


Abbildung 21: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie dorsaler Thorax, FG

Unter den dorsal biopsierten Patienten unterschied sich der Anteil an Patienten mit primärer Vaskulitis signifikant von dem Teil mit sekundärer Vaskulitis ( $p_{\text{exakt}}=0,033$ ).

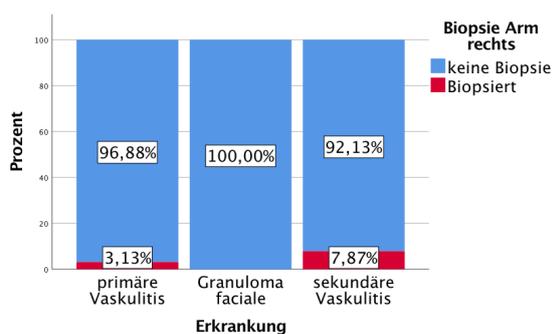


Abbildung 22: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie Arm rechts, FG

Der Anteil von Patienten für eine Biopsie am Arm rechts unterschied sich signifikant zwischen primärer und sekundärer Vaskulitis ( $p_{\text{exakt}}=0,039$ ).

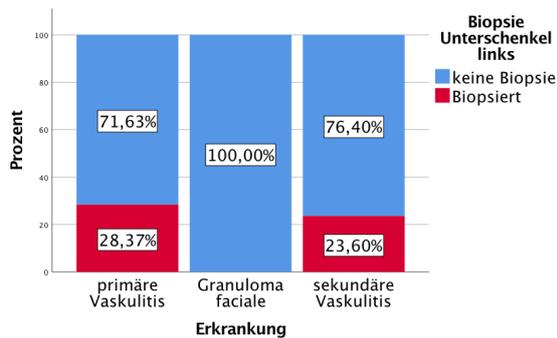


Abbildung 23: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie Unterschenkel links, FG

Die Spaltenanteile von am linken Unterschenkel biopsierten Patienten unterscheiden sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ ) zwischen den Erkrankungsgruppen primärer Vaskulitis und Granuloma faciale.

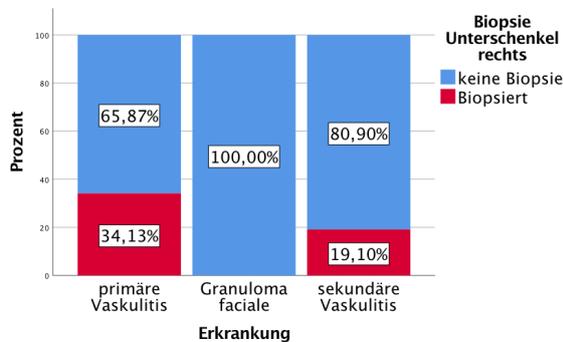


Abbildung 24: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie Unterschenkel rechts, FG

Bei Fällen, die am rechten Unterschenkel biopsiert wurden, unterschieden sich die Anteile von Patienten mit primärer Vaskulitis sowohl signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) von den Granuloma faciale Erkrankungsfällen als auch von Personen mit sekundärer Vaskulitis-Genese.

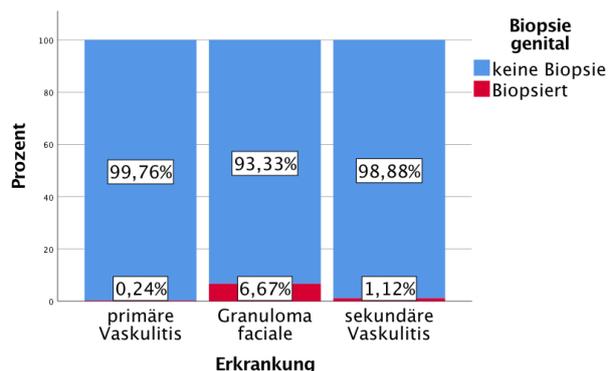


Abbildung 25: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung und Biopsie genital, FG

Genitale Biopsien wurden anteilig signifikant häufiger ( $p_{\text{exakt}}=0,023$ ) bei Patienten mit Granuloma faciale als bei Patienten mit primärer Vaskulitis vorgenommen.

#### **4.2.4 Erkrankung und Lokalisation der Läsion**

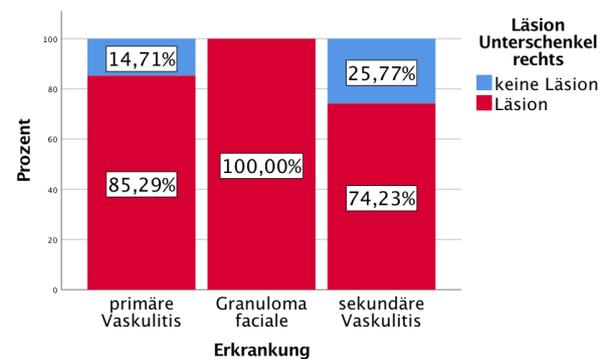
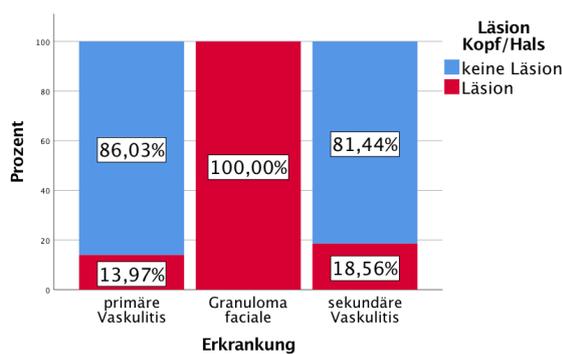
Von Patienten mit Läsionen an Kopf und Hals hatten 65,5 % eine primäre Vaskulitis. Dies galt auch für 68,3 % derer mit Läsionen ventral, für 62,3 % dorsal am Thorax, für 70,9 % derer am linken und 73,3

% am rechten Arm. Eine primäre Vaskulitis wiesen Patienten auf mit Läsionen bei 71,1 % am linken Oberschenkel, 75,7 % am Unterschenkel derselben Seite, 70,8 % am Oberschenkel rechts, 75,8 % am Unterschenkel rechts, 71,2 % in der Hüft- und Glutealregion beidseits und 62,5 % inguinal. Eine je gleiche Verteilung herrschte bei Läsionen plantar und genital zwischen primärer und sekundärer Vaskulitis. Bei Granuloma faciale Patienten konnte man jeweils zu gleichen Teilen an den Unterschenkeln, den Armen beidseits und an Kopf und Hals Läsionen auffinden.

	Erkrankung
Lokalisation Läsion	

Von Patienten mit einem Granuloma faciale wurde bei allen, wie es für das Erkrankungsmuster zu erwarten war, Läsionen an Kopf und Hals festgestellt. Ihr Anteil unterschied sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,009$ ) von dem Teil der Patienten mit primärer oder sekundärer Vaskulitis, bei denen an Kopf und Hals Läsionen dokumentiert wurden.

Der Anteil an Personen mit einer Läsion am rechten Unterschenkel bei primärer Vaskulitis präsentierte sich als signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,049$ ) größer als der Teil an Patienten mit sekundärer Krankheitsgenese bei gleicher Läsionslokalisation.



Abbildungen 26 und 27: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung und Läsion Kopf/ Hals sowie Erkrankung und Läsion Unterschenkel rechts, FG

#### **4.2.5 Altersgruppen und BMI**

Fallgruppe: Die Gruppe der <20-Jährigen galt mit dem größten Prozentwert von 46,7 % repräsentativ als normalgewichtig. In der Gruppe der 21-40-Jährigen fielen definitionsgemäß schon 33,3 % unter Adipositas Grad I (30,8 % normalgewichtig), bei den 41-60-Jährigen 31,2%. In der gleichen Altersgruppe hatten 29,4 % präadipöse Körpermaße und 10,1 % litten unter Adipositas permagna.

Aus der Kohorte der 61-80-Jährigen konnte man 34,7 % einer Adipositas Grad I und 29,3 % einer Präadipositas zuordnen. Allerdings waren bei den >80-Jährigen wieder 42,5 % normalgewichtig und nur noch 32,5 % adipös gemäß Grad I.

Kontrollgruppe: Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ( $p=0,038$ ) bestätigt bei Testung von Altersgruppen und BMI, wie auch der Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben, dass die Nullhypothese „Verteilung von Alter über BMI ist identisch“ abzulehnen ist.

Die Ergebnisse beschrieben nur 2 Fälle <20 Jahren, bei denen die Nullhypothese zutrifft: einen davon ohne Angabe und einen präadipösen Fall.

Innerhalb der Gruppe der 21-40-Jährigen war die Mehrzahl (36,7 %) normalgewichtig und 18,4 % adipös gemäß Grad I. Die Gruppe der 41-60-Jährigen bestand bei 33,6 % aus Patienten mit der Diagnose präadipös, 31 % mit Normalgewicht, und 19,5 % mit Adipositas Grad I.

Waren die Patienten im Alter zwischen 61-80 Jahren, so wurden 27,2 % als normalgewichtig und 11,4 % als adipös nach Grad I eingestuft. Die wenigen Fälle >80-Jähriger waren wieder normalgewichtig (75 %) oder präadipös (25 %).

	Altersgruppen
BMI	

Eine Auswertung dieser Kreuztabelle ergab, dass in der Kontrollgruppe der BMI vom Alter abhängig war.

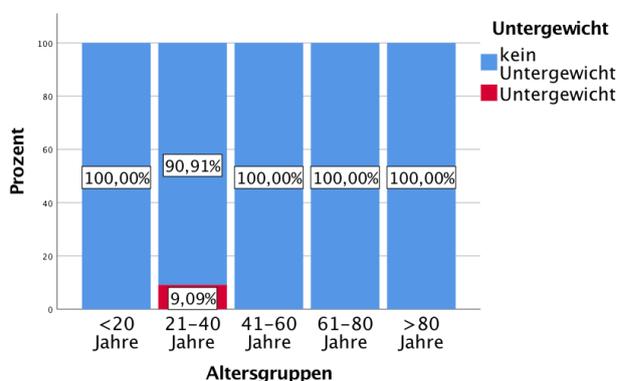


Abbildung 28: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Untergewicht, KG

Untergewicht in der Kontrollgruppe kam nur bei Patienten zwischen 21-40 Jahren vor. Dieser Spaltenanteil unterscheid sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,018$ ) von den Prozentwerten der untergewichtigen Patienten aus den Altersgruppen der 41-60- und der 61-80-Jährigen.

#### **4.2.6 Altersgruppen und Raucherstatus**

In der Fallgruppe fanden sich die meisten Ex-Raucher in der Gruppe der 61-80-Jährigen (50 %).

Raucher waren mit 50,6 % noch stärker unter den 41-60-Jährigen vertreten. In den anderen Altersgruppen war in der Verteilung das Gewicht auf den Nichtraucher gelegt, so wie beispielsweise mit 55,6 % in der Gruppe der <20-Jährigen. Angegebene Nichtraucher häuften sich vor allem in der Kohorte der 61-80-Jährigen (46,6 %). Insgesamt gab es mehr Patienten in den Gruppen „Raucher“ und „Nichtraucher“ als bekennende Ex-Raucher. Dabei gaben 6,7 % der 41-60-Jährigen und sogar 15 % der >80-Jährigen an, ihren ehemaligen Nikotinkonsum ganz eingestellt zu haben.

	Altersgruppen
Raucherstatus	

Die erstellte Kreuztabelle ergab, dass der Raucherstatus in der Fallgruppe vom Alter abhängig war.

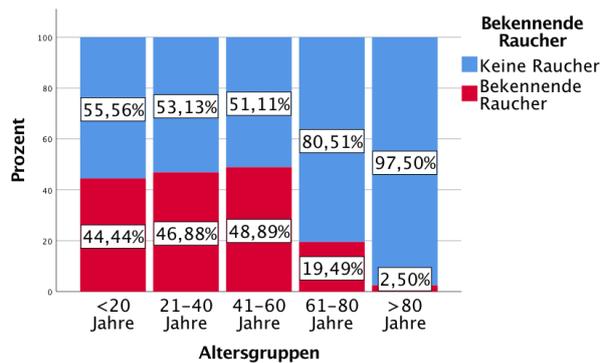


Abbildung 29: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und bekennende Raucher, FG

Die Anteile von rauchenden Patienten zwischen 21 und 60 Jahren unterschieden sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) von dem Anteil an rauchenden Personen über 60 Jahren. Außerdem war der Spaltenanteil an bekennenden Nikotinkonsumenten über achtzig signifikant kleiner als der Teil an Personen unter zwanzig.

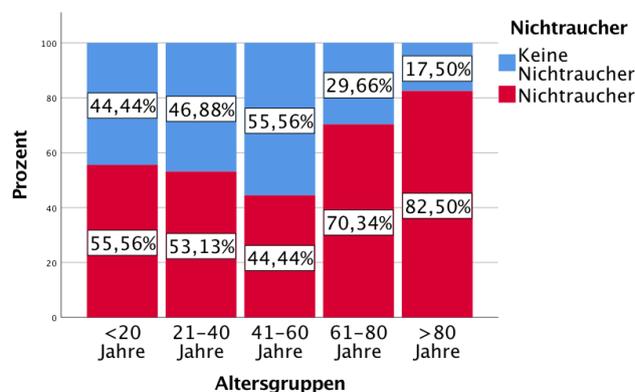


Abbildung 30: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Nichtraucher, FG

Der Anteil an Personen, die jeglichen Nikotinkonsum vermieden, war unter den 41-60-Jährigen signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) kleiner als der unter den Altersgruppen über sechzig.

Ein Test der Kontrollgruppe war nicht signifikant: Unter den Rauchern waren 48,5 % zwischen 41 und 60 Jahren. Innerhalb der Nichtraucher war die Gruppe der 61-80-Jährigen mit 45,8 % rangführend. Auch ehemalige Ex-Raucher waren zu 52,4 % zwischen 61 und 80 Jahren.

Bei Patienten unter 20 Jahren und über 80 Jahren war die Verteilung zwischen Rauchern und Nichtrauchern gleich. In den anderen Altersgruppen war der Anteil der Nichtraucher immer am größten (55,6 % der 21-40-Jährigen, 50,6 % der 41-60-Jährigen, 67,2 % der 61-80-Jährigen).

#### **4.2.7 Altersgruppen und Arzneimittelgruppe**

Fallgruppe:

Antibiotika und Kontrazeptiva wurden am häufigsten in der Gruppe der <20-Jährigen eingenommen.

In der Gruppe der 21-40-Jährigen prägten vor allem Analgetika (29,6 %) und Antazida (25,9 %) die Liste der eingenommenen Arzneimittel.

In der Gruppe der 41-60-Jährigen dominierten Hormone/ Schilddrüsen-/ Osteoporosemedikamente/ Steroide (37,9 %) vor Antazida (32,8 %) und Analgetika (31,9 %).

Die Gruppe der 61-80-Jährigen nahm als Medikation hauptsächlich Diuretika (43,4 %) und Hormone/ Schilddrüsenmedikamente zu sich. Im Alter von > 80 Jahren nahmen sogar 70,8 % Diuretika und 56,3 % Antazida ein.

	Altersgruppen
Arzneimittelgruppe	

Die Auswertung ergab in der Fallgruppe den Zusammenhang von verschiedenen Arzneimittelgruppen in Abhängigkeit von den Altersgruppen.

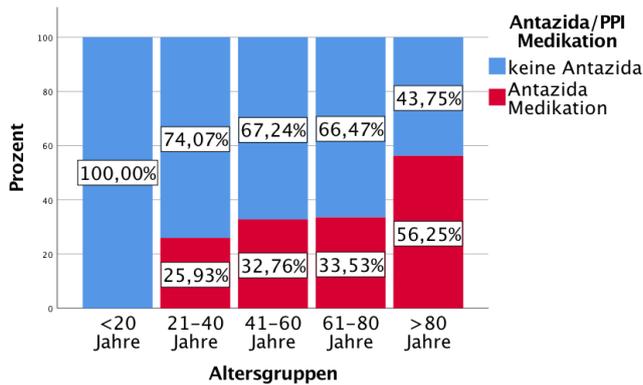


Abbildung 31: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antazida/ PPI, FG

Der Anteil an Patienten mit Antazida/ PPI Verordnungen bei der Generation über achtzig unterschied sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ) von dem Patiententeil unter zwanzig und zwischen 61 und 80 Jahren.

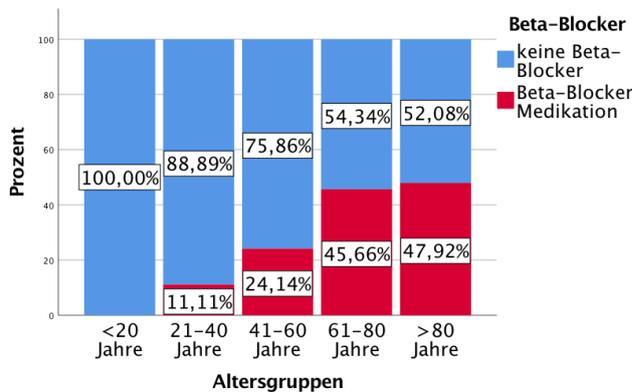


Abbildung 32: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Beta-Blocker, FG

Von den Patienten, die Beta-Blocker einnahmen, war die signifikante ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) Mehrzahl, im Vergleich zu den Altersgruppen zwischen 21 und 60 unter dieser Medikation, über sechzig Jahre alt.

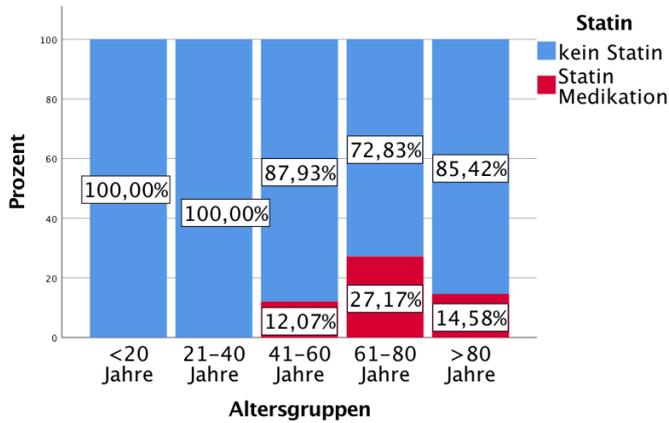


Abbildung 33: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Statin, FG

Der Anteil von Statine einnehmenden Personen zwischen 61 und 80 Jahren war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) größer als der Teil in der Gruppe 21-60-Jähriger.

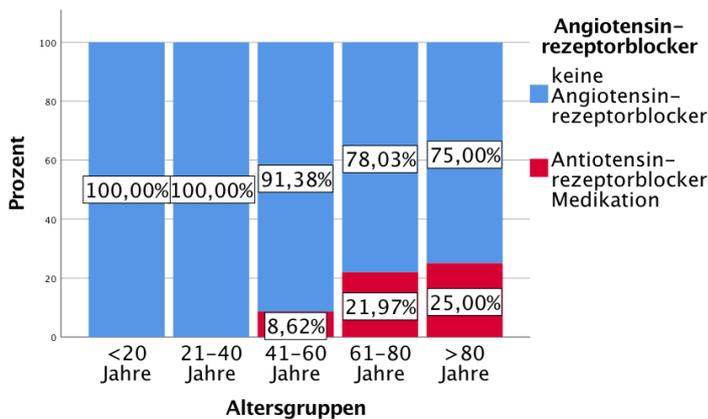


Abbildung 34: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und AT1-Blocker, FG

Patienten unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker-Medikation über achtzig Jahren waren anteilig signifikant ( $p=0,001$ ) häufiger vertreten als jene im Alter von 21 bis 40 Jahre.

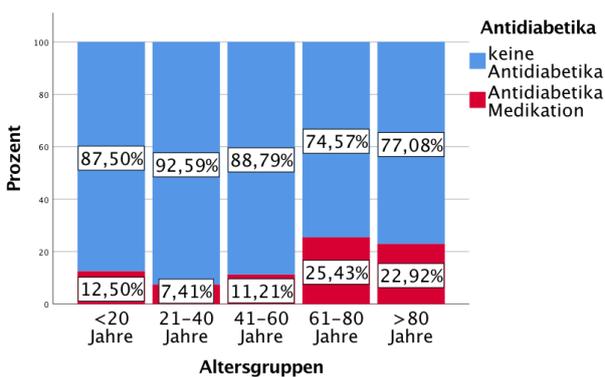


Abbildung 35: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antidiabetika, FG

Bei Antidiabetika-Einnahme war der Anteil der 61-80-Jährigen signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,016$ ) größer als der in der Kohorte 41-60-Jähriger.

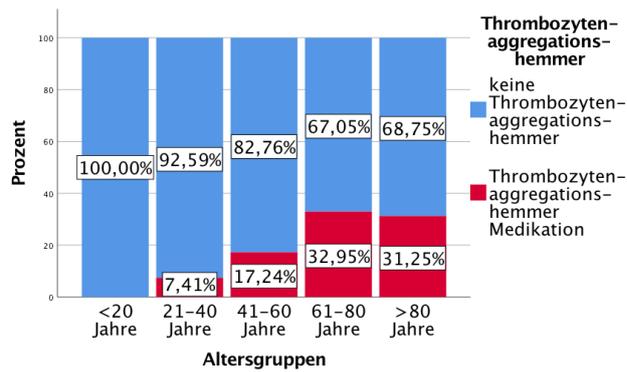


Abbildung 36: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Thrombozytenaggregationshemmer, FG

Der altersbezogene Unterschied in der Thrombozytenaggregationshemmer-Medikation bestand darin, dass signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ) mehr Patienten zwischen 61 und 80 Jahren alt waren als zwischen 41 und 60 Jahren.

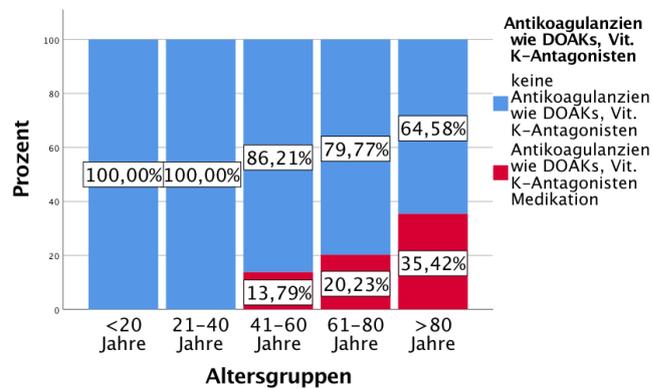


Abbildung 37: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antikoagulanzen, FG

Es profitierten signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) mehr über achtzig Jährige von Antikoagulanzen als Patienten zwischen 21 und 60.

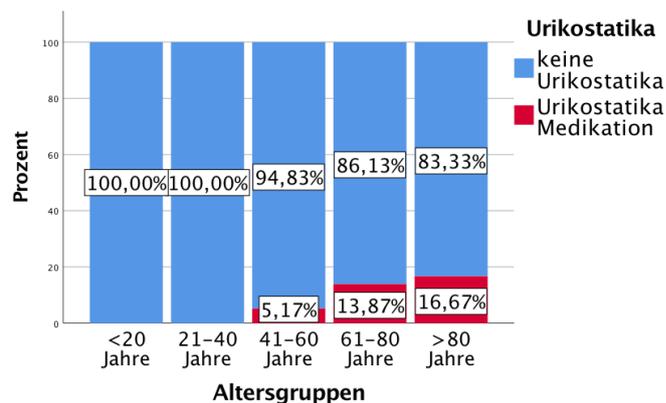


Abbildung 38: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Urikostatika, FG

Harnsäuresenker waren anteilig mehr ( $p_{\text{exakt}}=0,021$ ) den >80-Jährigen als den 41-60-Jährigen verordnet worden.

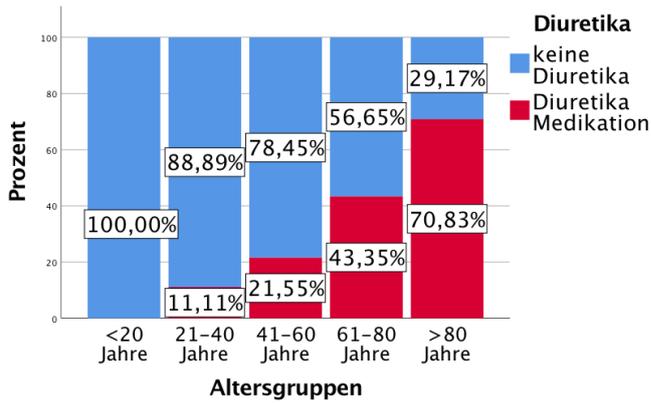


Abbildung 39: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Diuretika, FG

Was die Diuretika-Einnahme betraf, war der Anteil 61-80-Jähriger größer als der 21-40-Jähriger oder der 41-60-Jähriger. Wie vermutet, war hier der Anteil >80-Jähriger im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) am größten.

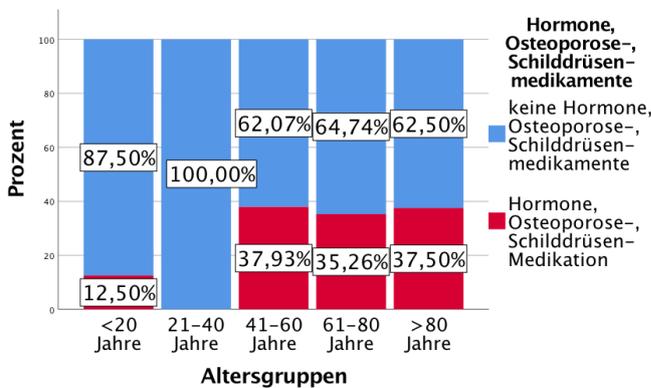


Abbildung 40: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Hormonen, Osteoporose-, Schilddrüsen-Medikamente, FG  
 Präparate aus der Arzneimittelgruppe von Hormonen, Osteoporose- und Schilddrüsen-Medikamenten waren in der Gruppe 21-40-Jähriger im Unterschied zu den älteren Patienten signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ) seltener vonnöten.

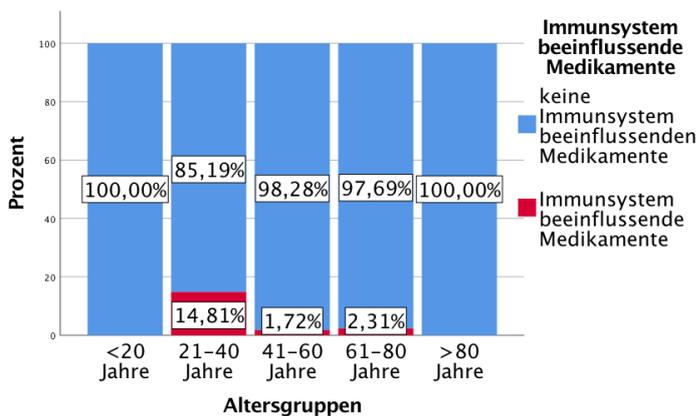


Abbildung 41: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Immunsystem beeinflussende Medikamente, FG

Die Einnahme von Immunsystem beeinflussenden Medikamenten wie Interferonen wurde von der jüngeren Patientengruppe dominiert ( $p_{\text{exakt}}=0,013$ ). Die Kohorte der 21-40-Jähriger hob sich signifikant von der zwischen 41 und 80 ab.

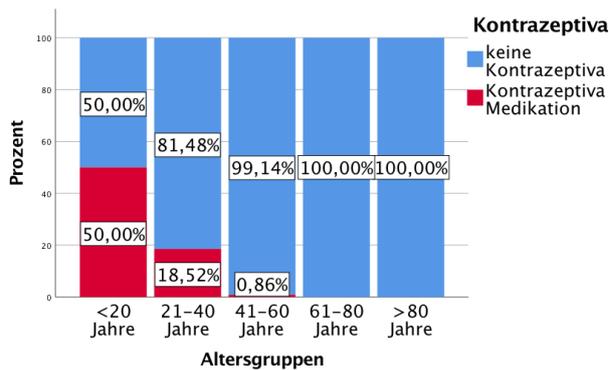


Abbildung 42: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Kontrazeptiva, FG

Wie zu erwarten verwendeten in der Gruppierung unter 20 Jahren die Hälfte der Patienten Kontrazeptiva. Bis 40 Jahre unterschieden sich deren Gruppenanteile ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) signifikant von den anderen Alterskategorien.

#### Kontrollgruppe:

Antazida und Kontrazeptiva wurden ausnahmslos von allen in die Stichprobe miteinbezogenen Personen <20 Jahren verwendet.

Die Gruppe der 21-40-Jährigen führte Antidepressiva und Hormone/ Schilddrüsen-/ Osteoporosemedikamente (22,2 %) an. Letztere Arzneimittel dominierten in der Patientenkohorte der 41-60- und 61-80-Jährigen (35 %).

Im Alter von >80 Jahren profitierten Patienten von Diuretika, Antidiarrhoika/ Laxanzien, Beta-Blockern, ACE-Hemmern, Statinen, Calciumantagonisten, Angiotensinrezeptorblockern, NO-Donatoren, Antikoagulanzen zu je 50 % und Antazida zu 100 %.

Analgetika (47,4 %), Antiazida (44,1 %), Antiarrhythmika (je 100 %), 50 % der Antidepressiva, Antihistaminika und Chemotherapeutika, Immunsystem beeinflussende Medikamente (66,7 %), Antibiotika (33,3 %), Glukokortikoide (37,5 %) und Kontrazeptiva (54,5 %) wurden am häufigsten von Patienten zwischen 41 und 60 Jahren eingenommen. Glukokortikoide stammten zu 37,5 % und Antibiotika zu 33,3 % der Fälle aus den Arzneimittelverordnungen der 21-40-Jährigen, der Rest der Medikamente vor allem aus der Kohorte der 61 bis 80-Jährigen.

	Altersgruppe
Arzneimittelgruppe	

In der Kontrollgruppe waren folgende Arzneimittelgruppen von gewissen Altersklassen abhängig:

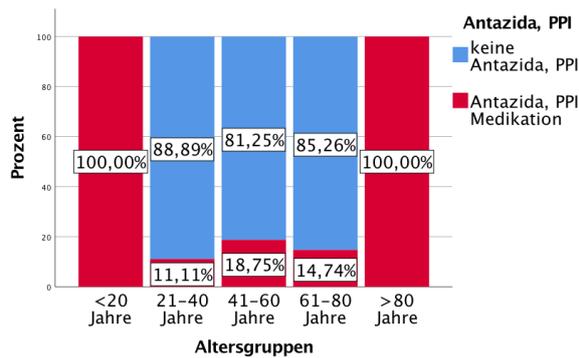


Abbildung 43: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antazida/ PPI, KG

Der Anteil an Patienten mit Einnahme von Antazida oder PPIs über achtzig war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,006$ ) größer als der Teil in den Altersgruppen der 21-40-Jährigen und der 61-80-Jährigen.

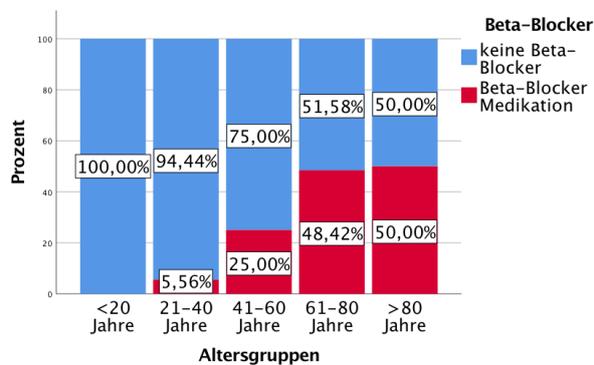


Abbildung 44: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Beta-Blocker, KG

Mit einem  $p_{\text{exakt}}=0,000$  unterschied sich die Kohorte der 61-80-Jährigen Personen unter Beta-Blocker Konsum von jenen Gruppierungen zwischen 21 und 60 Jahren.

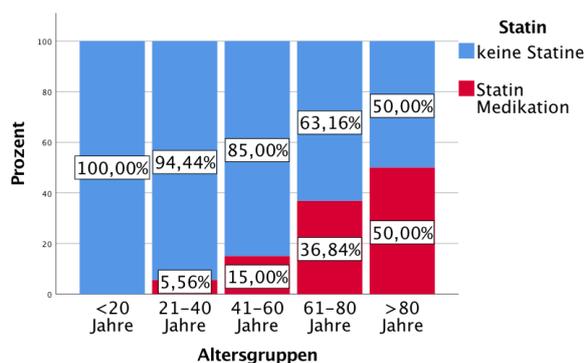


Abbildung 45: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Statin, KG

Der Anteil an 61-80-Jährigen mit verordneten Statinen war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ) größer als jener im Alter von 41 bis 60 Jahren.

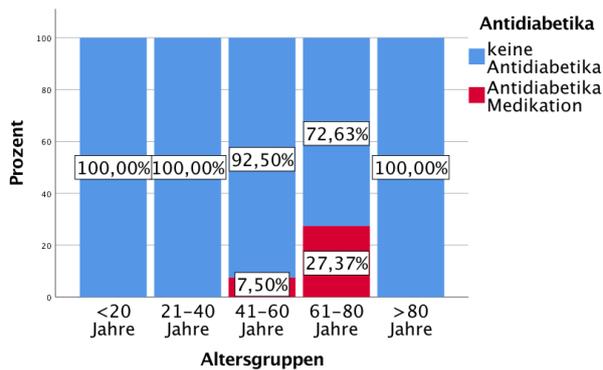
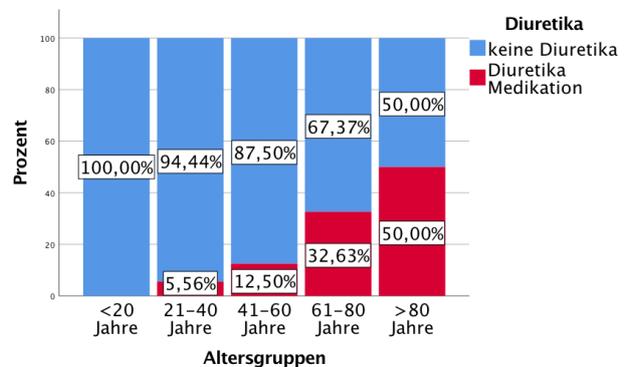
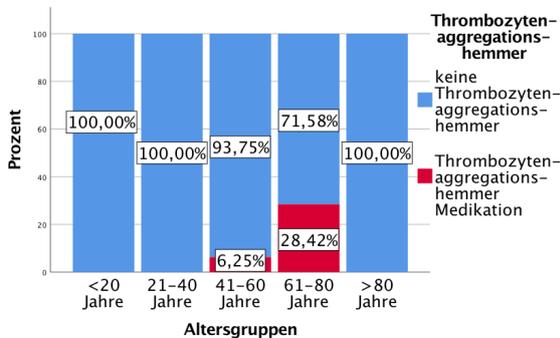


Abbildung 46: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Antidiabetika, KG

Der gleiche Unterschied in der Altersgruppenverteilung ergab sich auch für Antidiabetika ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ) und Thrombozytenaggregationshemmer ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) einnehmende sowie genauso für Diuretika benötigende Patienten ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ).



Abbildungen 47 und 48: Gestapelte Säulendiagramme, Altersgruppen und Thrombozytenaggregationshemmer/ Diuretika, KG

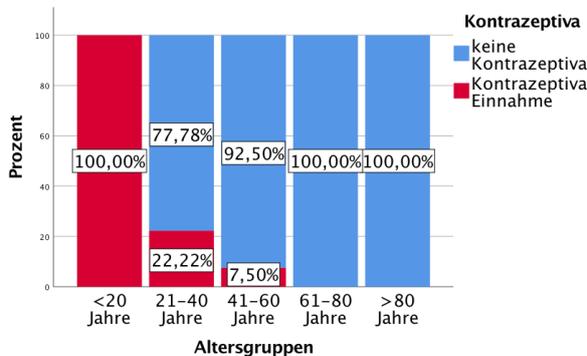


Abbildung 49: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Kontrazeptiva, KG

Alle Patienten der Kontrollgruppe unter zwanzig nahmen Kontrazeptiva ein und stellten demnach im Vergleich zu den Altersklassen der 41-80-Jährigen anteilig die Mehrzahl dar. Außerdem unterschieden sich die Prozentzahlen der 21-40-Jährigen unter Empfängnisverhütung signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) von denen der 61-80-Jährigen.

#### 4.2.8 Altersgruppen und Lokalisation der Läsion

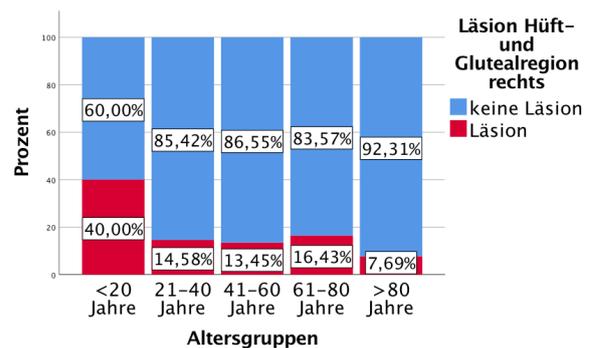
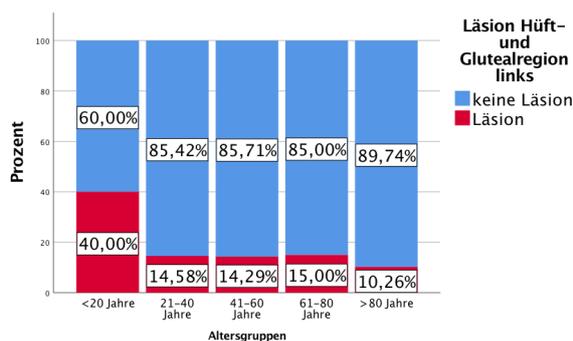
In der Fallgruppe der <20-Jährigen hatten alle Vertreter Läsionen am rechten Unterschenkel, 96 % am linken Unterschenkel, und je 60 % an den Oberschenkeln beidseits, gefolgt von 56 % an den Armen.

Bei den 21-40-Jährigen betragen die Prozentwerte abtufend aufgezählt am Unterschenkel links 83,3 %, am Unterschenkel rechts 79,2 %, am Oberschenkel links 37,5 %, am Oberschenkel rechts 35,4 %, am Arm links 35,4 % und an der kontralateralen Extremität 33,3 %.

Unter den 41-60-Jährigen wurden 84 % Läsionen am Unterschenkel links, 81,5 % am Unterschenkel rechts, 49,6 % am Oberschenkel links, 48,7 % am Oberschenkel rechts errechnet, danach folgten die Arme. Patienten im Alter zwischen 61-80 Jahren hatten vaskulitische Hautveränderungen zuhauf am Unterschenkel rechts (82,1 %), am Unterschenkel links (78,6 %), am Oberschenkel rechts (37,1 %) sowie beidseits der oberen Extremitäten. 79,5 % der >80-Jährigen klagten über Läsionen an den Unterschenkeln und 46,2 % an den rechten Oberschenkeln.

	Altersgruppen
Lokalisation Läsion	

Die Lokalisation der Läsion war teilweise vom Alter abhängig ( $p=0,000$ ).



Abbildungen 50 und 51: Gestapelte Säulendiagramme, Altersgruppen und Läsion Hüft- und Glutealregion links/ rechts

In der Fallgruppe mit Vaskulitiden war der Anteil an <20-Jährigen, bei denen links in der Hüft- und Glutealregion Läsionen auftraten, signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,016$ ) größer als der Anteil an 41-60-Jährigen, der 61-80-Jährigen oder >80-Jährigen, die dort Läsionen hatten.

Außerdem war der Anteil der <20-Jährigen (40 %) mit aufgefundenen Läsionen rechts in Hüft- und Glutealregion größer ( $p_{\text{exakt}}=0,009$ ) als der Anteil der 41-60-Jährigen (13,4 %) oder der >80-Jährigen mit Läsionen im selben rechten Bereich.

In der Kontrollgruppe ergaben die Analysen bezüglich eines Zusammenhangs von Alter und Lokalisation akzessorischer Hautbefunde keine signifikanten Ergebnisse.

#### 4.2.9 Altersgruppen und Komorbiditäten

Fallgruppe: Unter 20 Jahren tauchten am häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (GIT), des Urogenitalsystems, dermatologische Auffälligkeiten und infektiöse Erkrankungen mit je 21,1 % auf.

Die 21-40-Jährigen litten vielfach unter Erkrankungen des GIT (36,5 %) und Erkrankungen des Muskel-Skelett-Gelenk-Apparats (23,1 %).

Die 41-60-Jährigen Patienten kämpften zu 46,9 % mit Erkrankungen des Verdauungssystems, 41,3 % mit Herz-Kreislauf- sowie 37,5 % mit Muskel-Skelett-System-Erkrankungen.

In den Jahren zwischen 61-80 kumulierten Herz-Kreislauf- (67,6 %), dahinter 46,9 % Urogenitalsystem- und 45,9 % Muskel-Skelett-System-Komorbiditäten.

Mit >80 Jahren prägten 77,8 % Beschwerden rund um Herz-Kreislauf- oder Urogenitalsystem (57,4 %). Bezogen auf die Erkrankungen ergab sich der häufigste Prozentsatz aller Komorbiditäten in der Gruppe der 61-80-Jährigen. Ausnahme waren die Prozent-Gipfel in der Gruppe der 41-60-Jährigen, in die 75 % der gutartigen Neoplasien, 44 % Erkrankungen der Psyche und 41,2 % systemische Erkrankungen eingeordnet wurden.

	Altersgruppen
Komorbiditäten	

Die Datenlage lässt schlussfolgern, dass einige Komorbiditäten abhängig vom Alter waren.

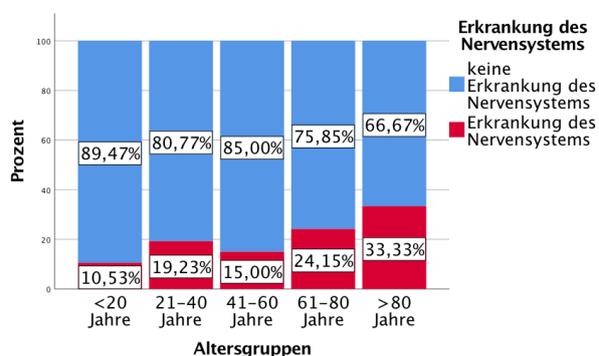


Abbildung 52: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Nervensystems

Der Anteil an Patienten mit einer Erkrankung des Nervensystems über achtzig war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,026$ ) größer als der 41-60-Jähriger.

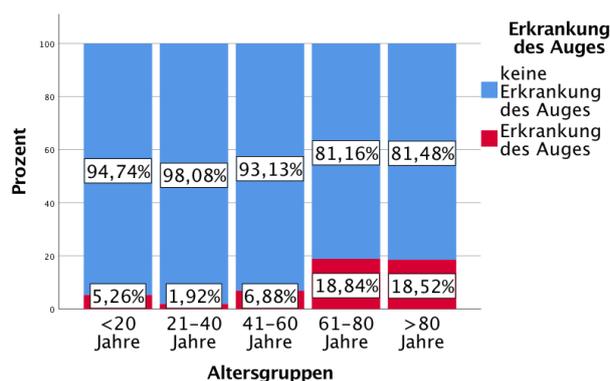


Abbildung 53: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Auges

Der Anteil 61-80-Jähriger mit einer Erkrankung des Auges war größer ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) als der Anteil 21-40-Jähriger (1,9 %) und der 41-60-Jähriger mit dieser Komorbidität.

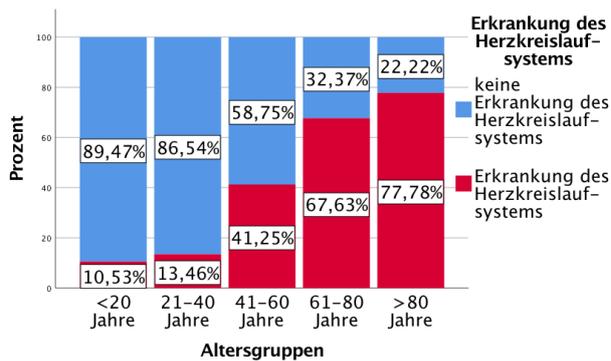


Abbildung 54: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems

Die Anzahl an Patienten < 20- bis 60-Jähriger, bei denen eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems diagnostiziert wurde, war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) kleiner als die Anzahl der 61- bis >80-Jährigen. Für die gleiche Komorbidität war festzustellen, dass der Anteil 41-60-Jähriger größer als der 21-40-Jähriger war.

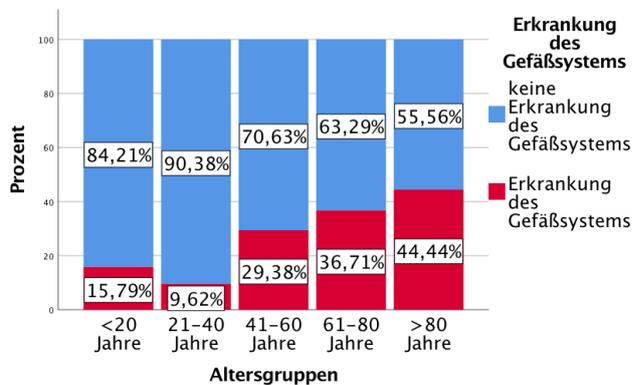


Abbildung 55: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Gefäßsystems

Die Quote 21-40-Jähriger, die laut Anamnese Probleme mit ihren Gefäßen hatten, war kleiner ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) als die der 41-60-Jährigen, der 61-80-Jährigen und der >80-Jährigen.

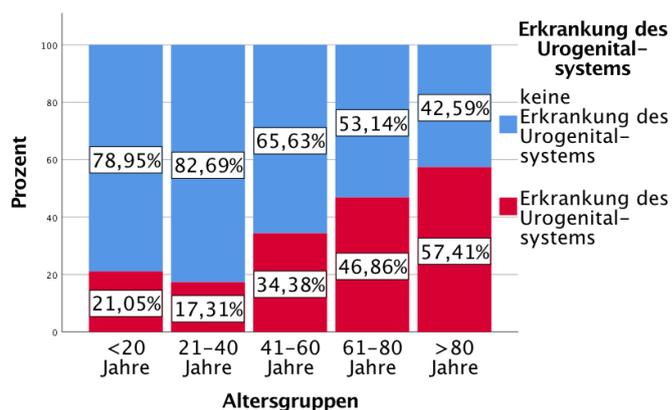


Abbildung 56: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Urogenitalsystems

Für die Testreihe „Erkrankung des Urogenitalsystems“ gab es signifikante Unterschiede ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Der Anteil 21-40-Jähriger war sehr viel geringer als der 61-80-Jähriger und der >80-Jähriger. In dieser Kategorie war der Anteil >80-Jähriger auch kleiner als der 41-60-Jähriger mit Urogenitaltrakt-Erkrankungen.

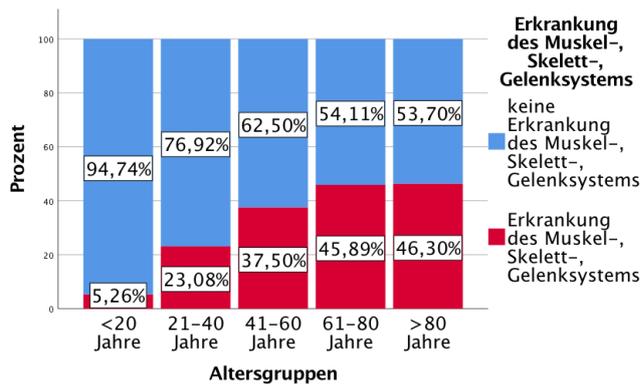


Abbildung 57: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems  
 Bei Komorbiditäten des Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebesystems war der Anteil <20-Jähriger signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) geringer als der Anteil 61-80-Jähriger und >80-Jähriger. Der Prozentsatz in der Altersklasse der 61-80-Jährigen übertraf den der 21-40-Jährigen deutlich.

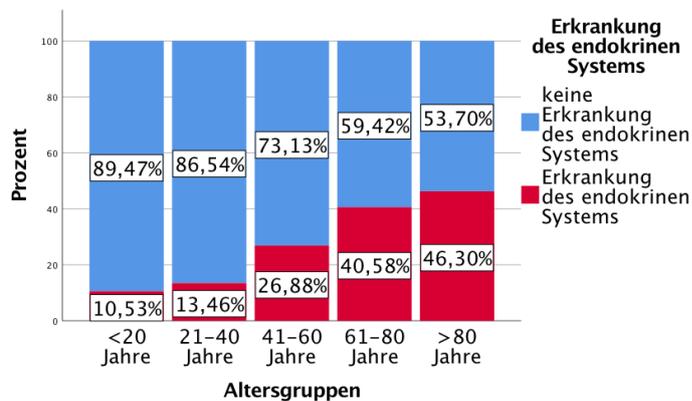


Abbildung 58: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des endokrinen Systems  
 Die Gruppe der 21-40-Jährigen Patienten, deren endokrines System aus dem physiologischen Gleichgewicht geraten war, lag in der vorliegenden Datenaufarbeitung anteilig signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) unterhalb der Gruppe von 61-80-Jährigen und >80-Jährigen Patienten.

**Kontrollgruppe:**

Anfangen mit den <20-Jährigen lagen eine Erkrankung des Nervensystems, des HNO-Trakts und dermatologische Auffälligkeiten bei 50 % von ihnen vor. Dermatologische Auffälligkeiten gab es auch in der Kohorte 21-40-Jähriger zu 43,5 %. Im gleichen Altersbereich tauchten zudem Erkrankungen des Urogenitalsystems (26,1 %) sowie des Muskel-, Skelett- und Bindegewebssystems (23,9 %) auf.

Im Alter von 41-60 Jahren dominierten gastrointestinale (44,2 %) neben kardiovaskulären (35,4 %) Erkrankungen. Unter noch älteren Patienten stieg der Prozentsatz 61-80-Jähriger auf 65 % mit Herz-Kreislaufsystemerkrankungen, auf 52,1% mit Muskel-, Skelett-, Bindegewebe- und auf 38,5 % mit vaskulären Komorbiditäten. Getoppt wurden die Werte bei den >80-Jährigen: Bei allen Personen dieser Altersgruppe wurden Herz-Kreislauf- (100 %), bei Dreiviertel (75 %) von ihnen urogenitale und bei der Hälfte (50 %) gastrointestinale Diagnosen gestellt.

Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankungen lag in der Gruppe der 61-80-Jährigen. Ausnahmen betrafen die Rubriken Erkrankung des Auges, des Verdauungssystems, der Psyche/ Verhaltensstörungen, hämatologische, HNO-, lymphatische, infektiöse Erkrankungen, sowie maligne Neoplasien und dermatologische Auffälligkeiten.

	Altersgruppen
Komorbiditäten	

Auch in der Kontrollgruppe bestätigte sich eine Abhängigkeit gewisser Komorbiditäten vom Alter.

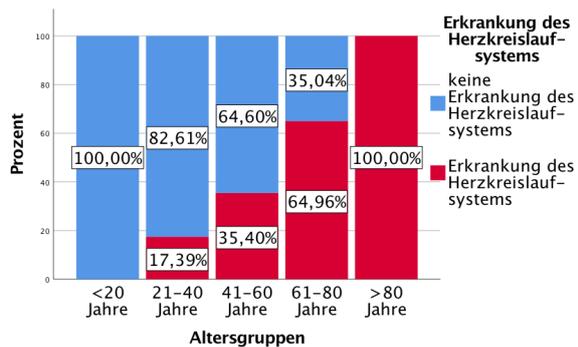


Abbildung 59: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Herzkreislaufsystems, KG

Der Anteil der 61-80-Jährigen mit kardiovaskulären Problemen war größer ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) als bei den 21-40-Jährigen oder den 41-60-Jährigen.

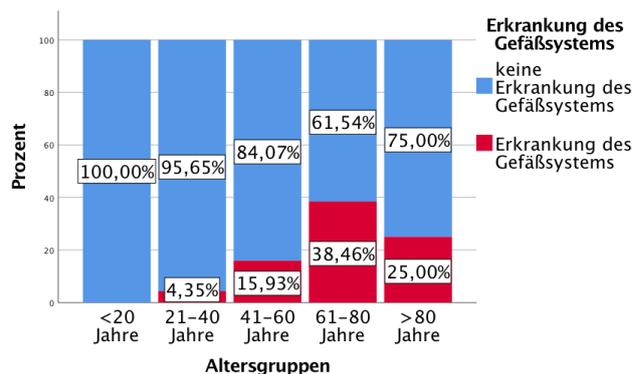


Abbildung 60: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Gefäßsystems, KG

Genauso galt das für die Rubrik „Erkrankung des Gefäßsystems“, worin die 61-80-Jährigen stärker ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) vertreten waren als die Gruppe der 21-40-Jährigen und der 41-60-Jährigen.

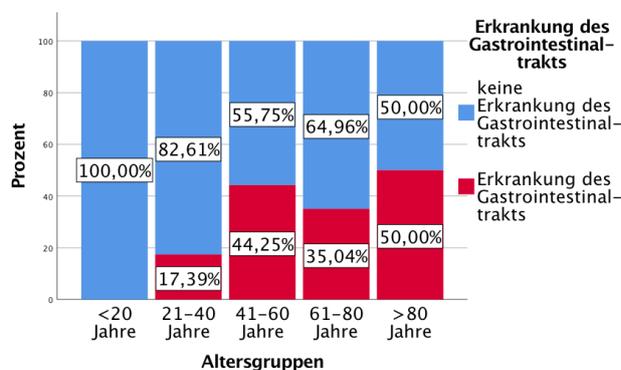


Abbildung 61: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, KG

Für die Testreihe „Erkrankung des Gastrointestinaltrakts“ war der Anteil der 21-40-Jährigen signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,013$ ) geringer als der der 41-60-Jährigen.

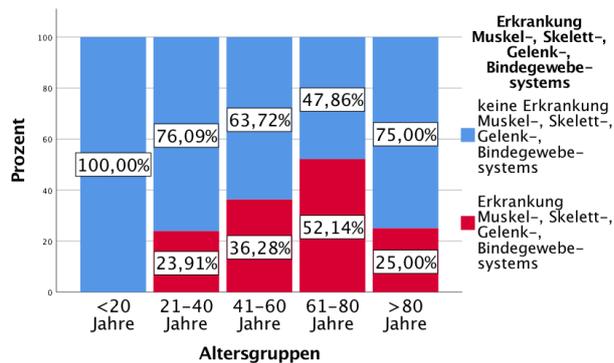


Abbildung 62: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems, KG  
Mit 52,1 % Spaltenanteil für Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebe-Erkrankungen dominierte die Kohorte der 61 bis 80-Jährigen ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) über den Teil der Kohorte 21-40-Jähriger.

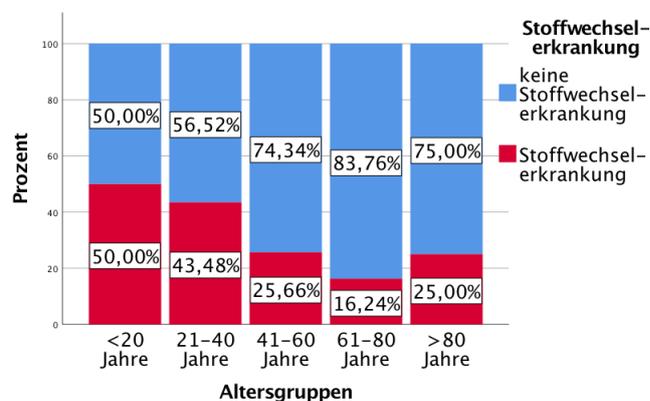


Abbildung 63: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und Stoffwechselerkrankung, KG  
Stoffwechselerkrankungen äußerten sich unter den 21-40-Jährigen signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ) häufiger als unter Patienten zwischen 61 und 80 Jahren.

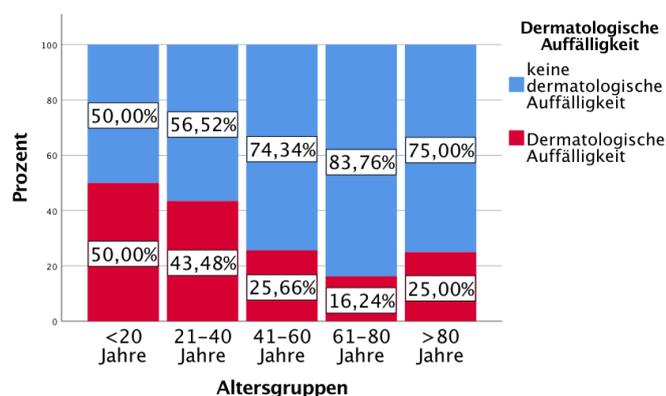


Abbildung 64: Gestapeltes Säulendiagramm, Altersgruppen und dermatologische Auffälligkeit, KG  
Genauso verhielt es sich mit dermatologischen Auffälligkeiten. Der Anteil 21-40-Jähriger unterschied sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ) von dem der 61-80-Jährigen.

#### 4.2.10 Altersgruppen und Urinwerte

Die Verteilung Alter über auffälligen Urin ist identisch in der Kontrollgruppe.

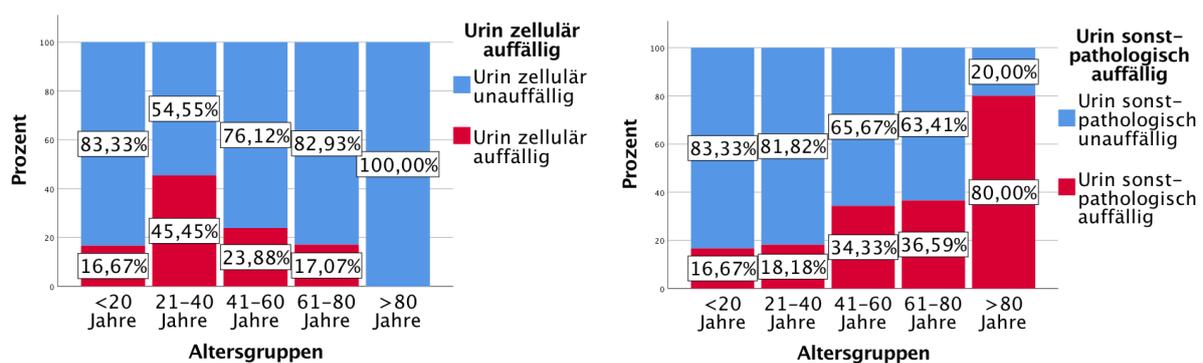
In der Fallgruppe sind die Analysedaten allerdings signifikant. Somit gilt es, die Nullhypothese abzulehnen ( $p=0,009$ ) und im Gegenzug anzunehmen, ein auffälliger Urin sei abhängig vom Alter.

Ein Alter von  $<20$  Jahren ging vor allem bei 33,3 % mit bakteriell auffälligen Befunden einher. Zwischen 21-40 Jahren war der Urin zu 4,5 % zellulär auffällig, zwischen 41 und 60 Jahren zu 23,9 % auch zellulär. Noch höher waren die Werte in der Kategorie sonstige Pathologie (34,3 %). Zwischen 61-80 Jahren dominierte der zuletzt genannte Sektor mit 36,6 % und  $>80$  Jahren mit 80 %.

Die häufigsten Prozentwerte für zellulär, zellulär-und-sonstige und bakteriell-und-zelluläre Auffälligkeiten prägten die Gruppe der 41-60-Jährigen. Urin der Rubriken bakteriell, sonstige-Pathologie, bakteriell-und-sonstige und bakteriell-zellulär-und-sonstige Pathologie, fand man vor allem bei Untersuchungen der 61-80-Jährigen.

	Altersgruppen
Urin auffällig	

Signifikante Unterschiede des Urins in Abhängigkeit des Patientenalters wurden für folgende beiden Kategorien herausgearbeitet:



Abbildungen 65 und 66: Gestapelte Säulendiagramme, Altersgruppen und Urin zellulär auffällig/ Urin sonst-pathologisch auffällig, FG

Der Anteil an Patienten über achtzig mit zellulär auffälligem Urin war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ) geringer als der 21-40-Jähriger. Für die Testreihe von Urin unter der Rubrik „sonstige Pathologie“ war der Anteil  $>80$ -Jähriger (mit 80 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) größer als die Spaltenanteile der anderen Altersgruppen (16,7 % der Gruppierung  $<20$  Jahre; 18,2 % der 21-40 Jahre; 34,3 % der 41-60 Jahre und 36,6 % der 61-80 Jahre).

#### 4.2.11 Geschlecht und BMI

Fallgruppe:

80 % der Untergewichtigen ließen sich dem weiblichen Geschlecht zuordnen. Dasselbe galt für 57,3 % der Normalgewichtigen, 51,3 % derer mit Adipositas Grad I, 77,8 % derer mit Adipositas Grad II und 60,9 % derer mit Grad III. Eine männliche Überzahl gab es in der Gewichtsklasse Präadipositas (50,5%). Männer (34,8 %) und Frauen (30,2 %) waren am häufigsten in der Kategorie „Adipositas Grad I“ vertreten.

In der Literatur wird formuliert, dass gerade adipöse weibliche Personen von einer Nodarvaskulitis mit tiefen, knotigen, teils ulzerierenden Läsionen betroffen sind <sup>vgl. 3(p6)</sup>. Übereinstimmend, wenn auch ohne signifikanten Unterschied zu den anderen BMI-Gruppen, hatte die Mehrzahl der Fallgruppen-Patientinnen einen als übergewichtig einzustufenden BMI zwischen 30 und 34,9.

Kontrollgruppe:

Frauen waren häufiger untergewichtig (75 %), normalgewichtig (70 %), oder zählten als adipös gemäß Grad II (70 %). In der Gruppe der Präadipösen führten die Männer mit 55,6 %, genauso wie mit 56,8 % in der Kohorte mit Adipositas Grad I. Unter den Männern waren 48,7 % präadipös. Unter den Frauen zählten 44,5 % als normalgewichtig, sowie 30,21 % als präadipös.

	Geschlecht
BMI	

Die Werte der Kontrollgruppe waren signifikant im Chi-Quadrat-Test. Damit zeigt die Konstellation, dass der BMI aus den ermittelten Daten abhängig vom Geschlecht ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) ist.

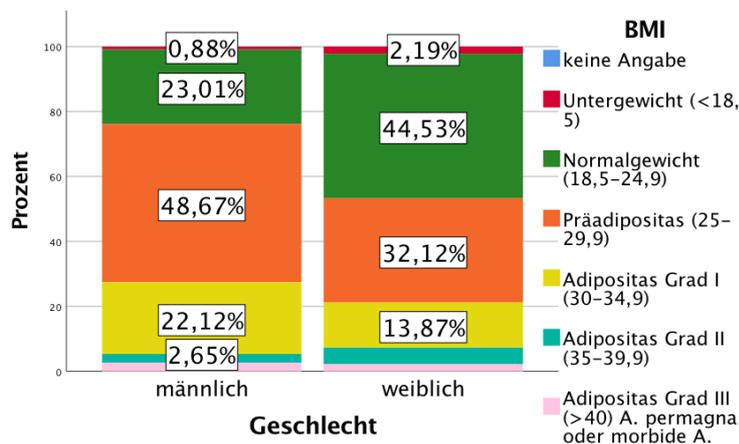


Abbildung 67: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und BMI, KG

Der Anteil normalgewichtiger weiblicher Patienten war im Vergleich zum männlichen Geschlecht signifikant größer. Außerdem war der Teil männlicher Patienten mit Präadipositas signifikant größer als jener der Patientinnen.

#### **4.2.12 Geschlecht und Raucherstatus**

Dieser Zusammenhang „Ausprägung Geschlecht auf den Raucherstatus“ war in beiden Untersuchungsgruppen im Chi-Quadrat-Test signifikant.

	Geschlecht
Raucherstatus	

Fallgruppe:

Bei den Männern gab es mehr Nichtraucher (51,2 %). Dasselbe galt für die Frauen mit 70,9 %. Innerhalb der Raucher waren 57,6 %, unter den Ex-Rauchern 58,3 % männlich, innerhalb der Nichtraucher 62,9 % weiblich.

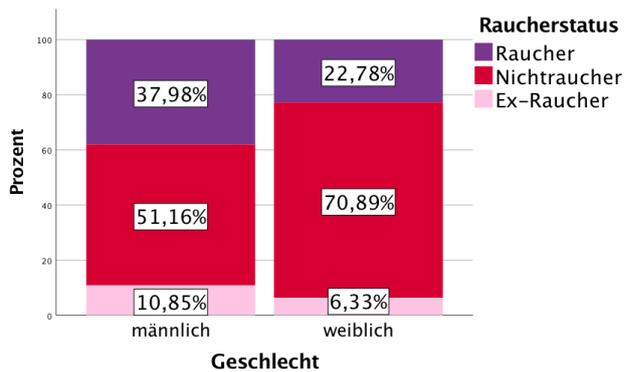


Abbildung 68: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Raucherstatus, FG

Die Personen mit fehlenden Angaben zum Raucherstatus außer Acht gelassen, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern sowohl unter Rauchern als auch unter Nichtrauchern mit  $p_{\text{exakt}}=0,003$ . Diese Patienten miteingerechnet wurde ein exakter 2-seitiger p-Wert von 0,006 errechnet. In beiden Analyseergebnissen lag für die Testreihe der Raucher der Anteil an Männern höher als der an Frauen. Unter Nichtrauchern waren weniger männliche Patienten als weibliche vertreten.

Kontrollgruppe:

Unter den männlichen Patienten waren 50,8 % Nichtraucher, unter den weiblichen 56,7 %. Allerdings waren in der Kohorte der Raucher 60,6 % weiblich. Unter den Nichtrauchern gehörten 59,2 % und unter den Ex-Rauchern 76,2 % zum männlichen Geschlecht.

Weibliche Patienten gaben signifikant eher ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) keine explizite Angabe zu ihrem Raucherstatus. Bei Männern war dieser Spaltenanteil mit 25,4 % geringer. Der Anteil männlicher Ex-Raucher (11,6 %) war größer als der weiblicher.

Unter Herausrechnung der fehlenden Angaben ergaben die Daten folgende Prozentwerte:

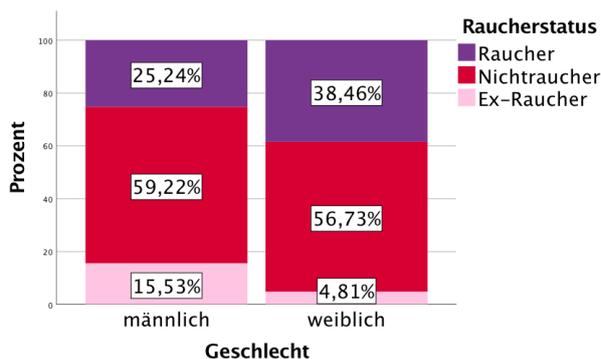


Abbildung 69: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Raucherstatus, KG

Mit einem  $p_{\text{exakt}}=0,013$  unterschied sich nun nicht nur der geschlechtliche Anteil an Ex-Rauchern, sondern auch der Teil der Raucher signifikant.

#### **4.2.13 Geschlecht und Arzneimittelgruppe**

Fallgruppe:

Männer nahmen vor allem Beta-Blocker (37,5 %), Diuretika (37,5 %), ACE-Hemmer (30,4 %), Antazida/ PPI (29,2 %) und Thrombozytenaggregationshemmer (27,4 %) ein.

Frauen nahmen Hormone/ Schilddrüsen-/ Osteoporosemedikamente zu 43,6 %, Antazida zu 40,1 %, Diuretika zu 36,6 % sowie Beta-Blocker und Analgetika zu 33,2 % ein.

Aufgeteilt nach Medikamenten wurden Männern mehr Antiarrhythmika/ -hypertensiva, Antibiotika (52,3 %), Harnsäuresenker (57,9 %), Antitussiva/ Bronchodilatoren (60,6 %), Parkinsonmedikamente (61,5 %), Prostaglandin-Analoga/ Parasympatholytika, 5-alpha-Reduktasehemmer/ Muskarinantagonisten (60 %), Spasmolytika/ das motorisches System betreffende Medikamente (70,8 %) oder Statine (51,5 %) verordnet. Die restlichen kategorisierten Arzneimittel wurden prozentanteilig mehr von weiblichen Patienten eingenommen.

	Geschlecht
Arzneimittelgruppe	

Diverse Arzneimittelgruppen waren abhängig vom Geschlecht:

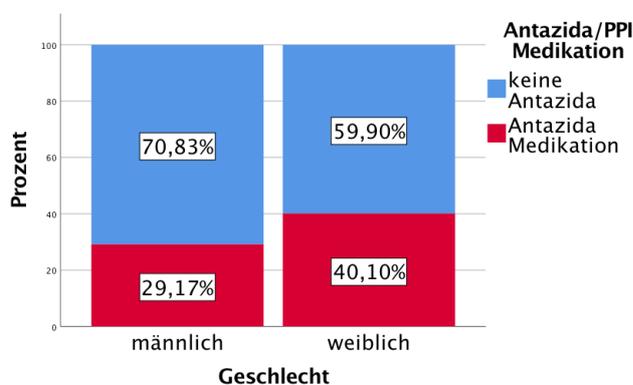


Abbildung 70: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Antazida/ PPI, FG

Innerhalb der Antazida/ PPI-Konsumenten war der Anteil männlicher Patienten signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,029$ ) kleiner (29,2 %) als der weiblicher (40,1 %).

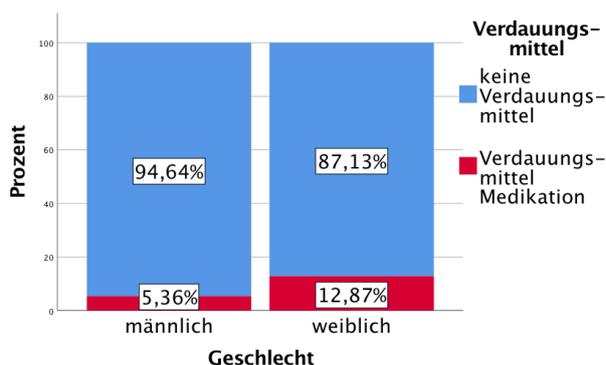


Abbildung 71: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Verdauungsmittel, FG

Der Anteil Frauen mit Antidiarrhoika/ Carminativa/ Laxanzienbedarf war mit  $p_{\text{exakt}}=0,019$  größer (12,9 %) als der der Männer (5,4 %).

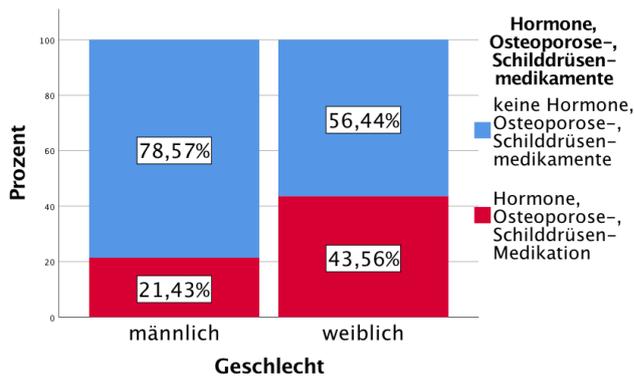


Abbildung 72: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Hormone, Osteoporose-, Schilddrüsenmedikamente, FG  
 Anteilig genauso ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) verhielt es sich bei Patienten mit verschriebenen Hormonen/ Enzymen/ Osteoporose-/ Schilddrüsenmedikamenten (43,6 % weiblich, 21,4 % männlich).

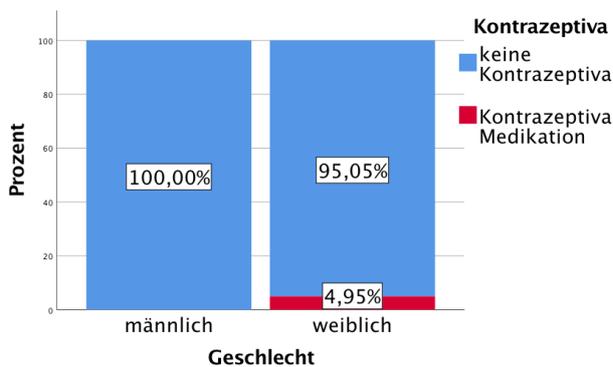


Abbildung 73: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Kontrazeptiva, FG  
 Kaum verwunderlich ist das Ergebnis, dass die Kontrazeptiva einnehmenden Personen ausschließlich weiblich waren ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ).

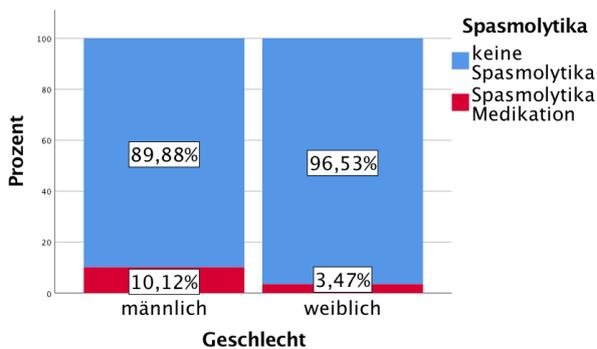


Abbildung 74: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Spasmolytika, FG  
 Allerdings war der Spasmolytika-Gebrauch anteilig ( $p_{\text{exakt}}=0,011$ ) bei mehr Männern (10,1 %) vorhanden (Frauen 3,5 %).

#### Kontrollgruppe:

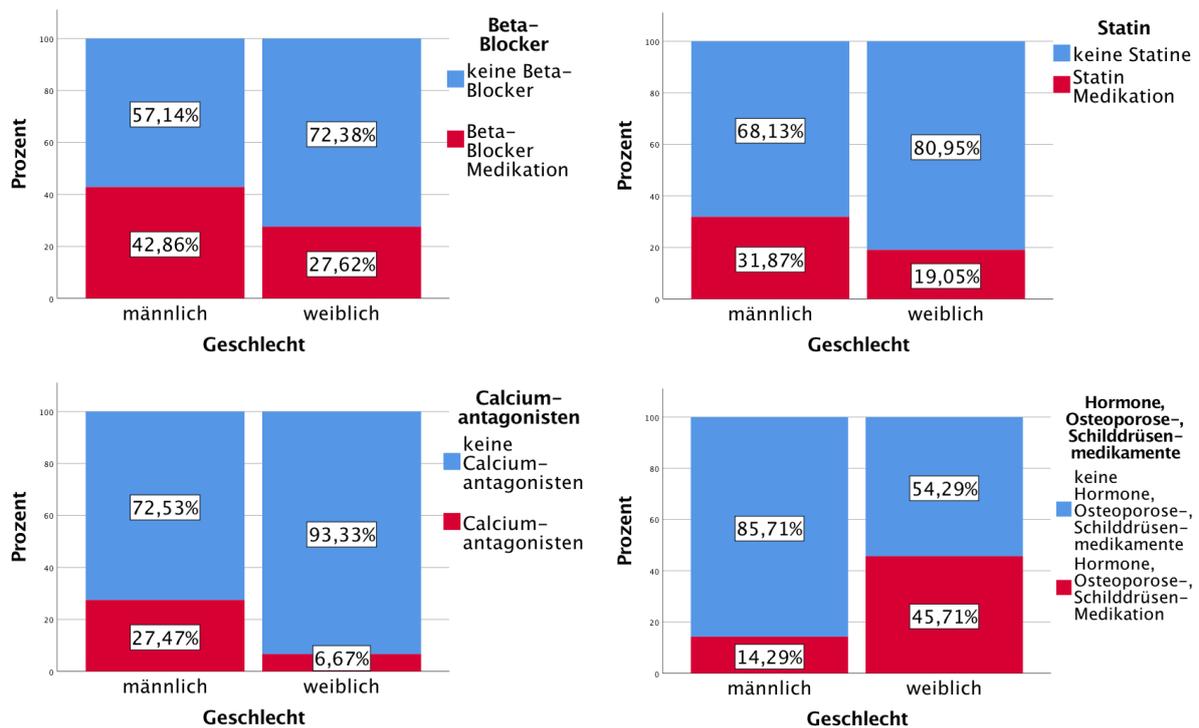
Männer nahmen häufig ACE-Hemmer (35,2 %). Auch Frauen gebrauchten vielfach ACE-Hemmer und Diuretika (je 22,9 %), sowie von Antazida/ PPI (21,9 %). Aufgeteilt nach Medikamenten wurden weiblichen Patienten prozentual mehr Antazida/ PPI (67,6 %), Antidepressiva (55,6 %), Antidiabetika, Insulinpräparate/ Adipositas-Behandlungen (56,3 %), Antitussiva/ Bronchodilatoren (63,6 %), alle

Chemotherapeutika, Hormone/ deren Hemmstoffe/ Enzyme/ Osteoporose- /Schilddrüsenmedikamente (78,7 %), Diuretika (55,8 %), Homöopathika/ Vitamine (81,8 %) verordnet.

Das galt auch für Kontrazeptiva (81,8 %), Parkinsonmedikamente, Spasmolytika, Vasokonstringenzen/-dilatoren (zu je 100 %) und Angiotensinrezeptorblocker (54,1 %).

Kreuztabellen ermittelten verschiedenste geschlechtliche Unterschiede in der Arzneimittelaufnahme.

Die männliche Fraktion hatte bei Beta-Blockern ( $p_{\text{exakt}}=0,035$ ) (42,9 %), Statinen ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ) (31,9 %) und Calciumantagonisten ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) (27,5 %) den größeren Spaltenanteil. Im Vergleich dazu, in gleicher Aufzählungsreihenfolge, ließen sich bei der weiblichen Fraktion Prozentwerte von 27,6 %, 19 % und 6,7 % nennen.



Abbildungen 75-78: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Beta-Blocker/ Statin/ Calciumantagonisten/ Hormone, Osteoporose-, Schilddrüsenmedikamente, KG

Der Anteil von eingenommenen Hormonen/ Enzymen/ Osteoporose-/ Schilddrüsenmedikamenten war bei Patientinnen mit 45,7 % größer ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) als bei männlichen Patienten mit 14,3 %.

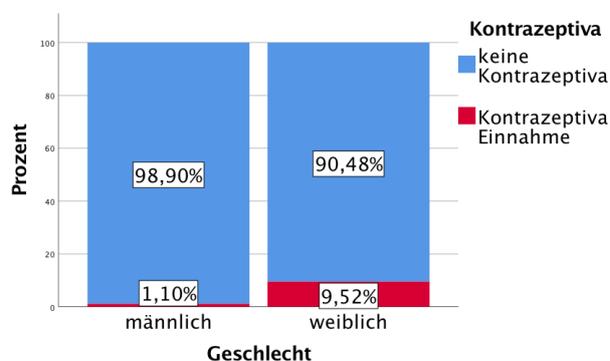


Abbildung 79: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Kontrazeptiva, KG

Kontrazeptiva wurden erwartungsgemäß nur von Frauen eingenommen ( $p_{\text{exakt}}=0,012$ ).

#### 4.2.14 Geschlecht und Lokalisation der Biopsie

Die Fallgruppenergebnisse waren nicht signifikant.

Aus der Gruppe der Männer wurden am häufigsten Unterschenkel rechts (26,6 %) und links (24,8 %), sowie der Oberschenkel rechts biopsiert. Aus der Gruppe der Frauen betragen die führenden Werte 30 % am Unterschenkel rechts, links 26,7 % und 12,7 % am Oberschenkel rechts.

An Kopf/ Hals (53,3 %), ventral am Abdomen (56 %), am Arm rechts (51,9 %), am Oberschenkel links (53,8 %) und in der Hüft- und Glutealregion rechts (57,1 %) wurden mehr Männer biopsiert.

Allerdings war in der Kontrollgruppe signifikant die Lokalisation der Biopsie vom Geschlecht abhängig.

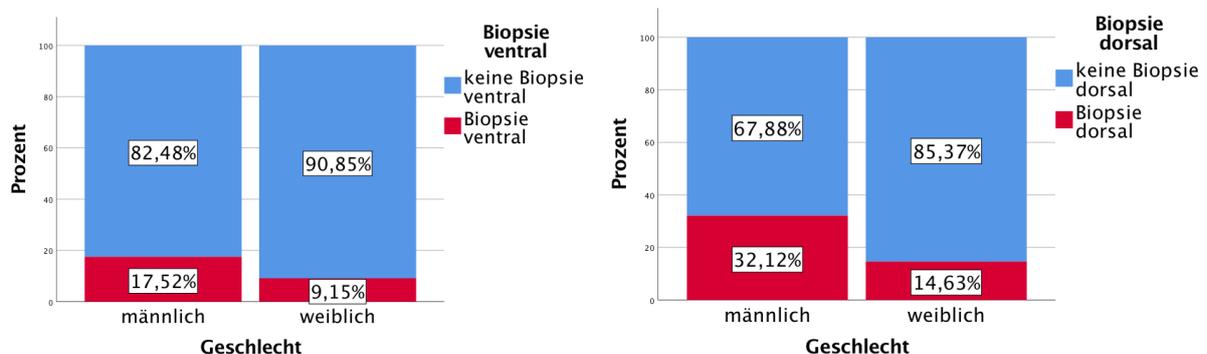
	Geschlecht
Lokalisation Biopsie	

Aus der Gruppe der Männer sind 32,1 % dorsal am Rücken biopsiert worden, sowie 17,5 % ventral am Thorax/ Abdomen, gefolgt vom Arm rechts. In der Gruppe der Frauen fand eine Biopsie am rechten Unterschenkel bei 15,2 %, dorsal am Thorax/ Rücken bei 14,6 % und mit gleicher Prozentzahl am Unterschenkel links statt.

Bezogen auf die Zeilenprozent der Biopsie-Lokalisation wurden Männer eher ventral am Thorax/ Abdomen, dorsal am Thorax/ Rücken und am rechten Arm biopsiert. In den anderen Kategorien dominierten die Frauen.

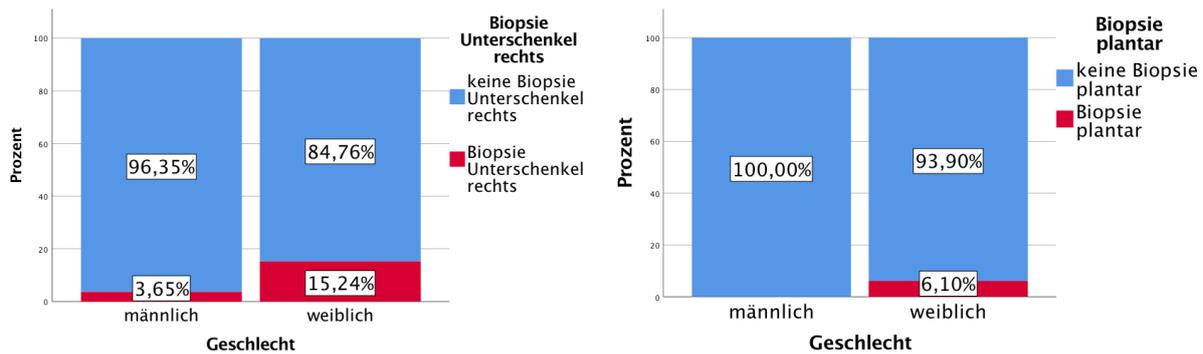
Möglicherweise führt das Sonnen mit entblößtem Oberkörper als Risikofaktor der Melanompatienten konkret zu einem vermehrten Auftreten in diesen veränderten Hautarealen.

Anhand des Z-Tests konnte konkretisiert werden, welche Biopsieregionen relevant geschlechtsabhängig waren:



Abbildungen 80 und 81: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Biopsie ventral/ Biopsie dorsal, KG

Der Anteil ventral am Thorax biopsierter Männer (17,5 %) war deutlich ( $p_{\text{exakt}}=0,038$ ) größer als selbiger Anteil an Frauen (9,1 %). Das Gleiche ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) galt für dorsal am Thorax biopsierte Männer (32,1 %, Frauen 15,2 %).



Abbildungen 82 und 83: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Biopsie Unterschenkel rechts/ Biopsie plantar, KG. Jedoch war der Anteil an Männern (3,6 %) bei einer Biopsie am Unterschenkel rechts geringer ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) als der an Frauen (15,2 %). Plantare Gewebeentnahmen wurden nur bei Frauen vorgenommen ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ).

#### **4.2.15 Geschlecht und Lokalisation akzessorischer Hautbefunde**

Eine Region akzessorischer Hautbefunde war abhängig vom Geschlecht.

Nur in der Kontrollgruppe wurde ein signifikanter Unterschied ( $p_{\text{exakt}}=0,034$ ) zwischen Männern und Frauen mit akzessorischen Läsionen am Oberschenkel rechts festgestellt.

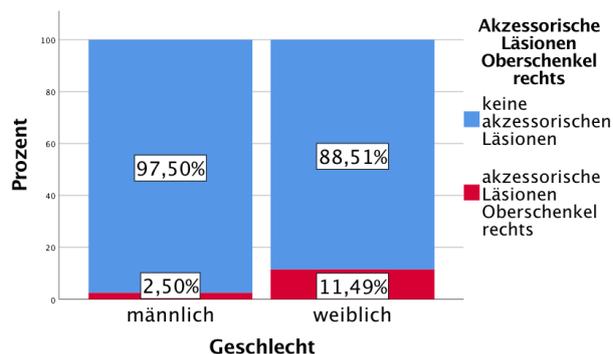


Abbildung 84: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und akzessorische Läsionen Oberschenkel rechts, KG

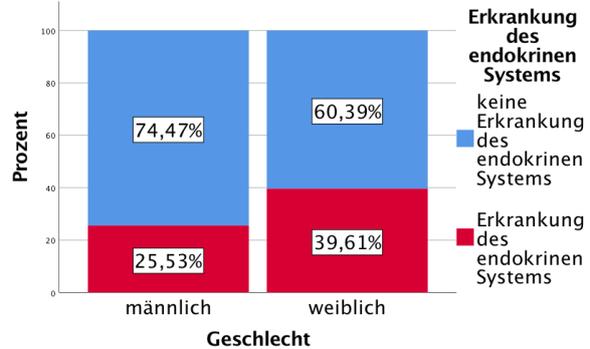
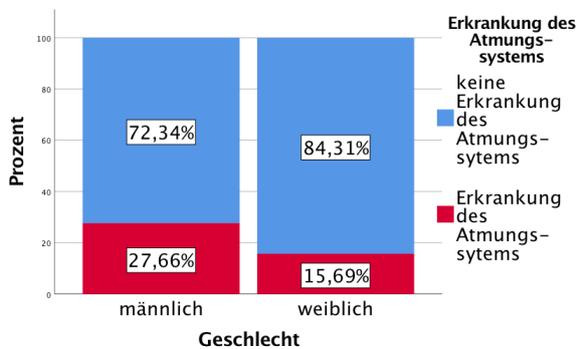
#### **4.2.16 Geschlecht und Komorbiditäten**

Unter den Männern der Fallgruppe ( $p=0,006$ ) waren vor allem kardiovaskuläre (51,1 %) gastrointestinale (39,1 %) und muskulo-skelettale (38,7 %) Erkrankungen in den Diagnosen vermerkt. Das weibliche Geschlecht war in gleicher Reihenfolge der Aufzählung zu 53,7 %, 44,7 % und 40 % von solcherlei Komorbiditäten betroffen.

Von folgenden Erkrankungen waren im Vergleich zum anderen Geschlecht mehr Männer betroffen: Bei einer Erkrankung des Nervensystems (54,4 %), des Atmungssystems (61,9 %), hämatologischen Erkrankungen (52,5 %), sonstigen/ schwer zu kategorisierenden Erkrankungen (57,1 %), infektiösen Erkrankungen (51,4 %), gutartigen (75 %) und bösartigen Neoplasien (58,6 %), sowie bei Stoffwechselerkrankungen (55,6 %).

	Geschlecht
Komorbidityäten	

Einige Komorbidityäten sind vom Geschlecht abhängig.



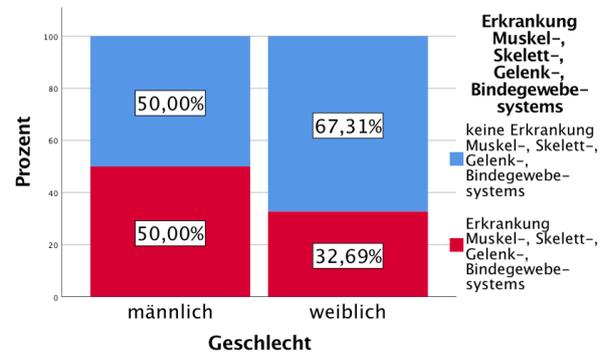
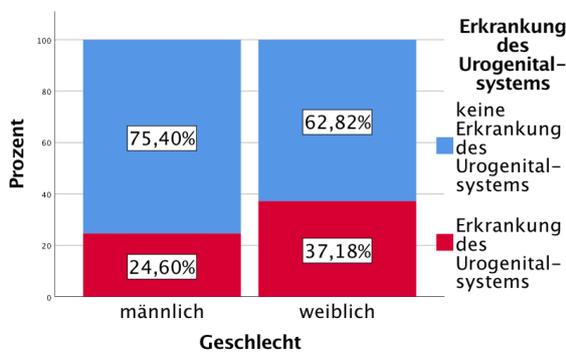
Abbildungen 85 und 86: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Erkrankung des Atmungssystems/ Erkrankung des endokrinen Systems, FG

Der schwerpunktmäßig männliche Patiententeil mit einer Erkrankung des Atmungssystems unterschied sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) vom weiblichen. Mit gleichem exakten p-Wert, aber umgekehrter Verteilung der Geschlechter (männlich 25,5 % zu weiblich 39,6 %), präsentierten sich die Ergebnisse der Untersuchung von endokrinen Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ).

Aus der Kontrollgruppe ( $p=0,009$ ) hatten Männer gehäuft Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (50,8 %), des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems (50 %), des Verdauungssystems (35,7 %), und zu je 24,6 % des urogenital- oder endokrinen Systems.

Auch Frauen litten mehrfach an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (41 %) und des Urogenitalsystems (37,2 %).

In Geschlechterverteilung dominierten Männer schwerpunktmäßig unter infektiösen Erkrankungen (59,3 %), sonstiges/ schwer zu kategorisierenden (58,3 %), respiratorischen (57,8 %), MKG-Erkrankungen (55,6 %), Komorbidityäten des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems (55,3 %) und gleichauf unter Herz-Kreislaufsystem- sowie HNO-Krankheiten (je 50 %).



Abbildungen 87 und 88: Gestapelte Säulendiagramme, Geschlecht und Erkrankung des Urogenitalsystems/ Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems, KG

Bei einer Erkrankung des Urogenitalsystems war der Anteil der Männer signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ ) geringer (24,6 %) als der der Frauen (37,2 %). Umgekehrt verhielten sich die Verhältnisse bei einer Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebes, von der mehr männliche (50 %) als weibliche (32,7 %) Patienten betroffen waren ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ).

Spannenderweise beschreiben Literaturdaten, dass die von einem malignen Melanom betroffenen Geschlechter zu gleichen Teilen vorkommen, wobei eine erhöhte Mortalität den männlichen Patienten zugeschrieben wird vgl. 57(p1).

#### 4.2.17 Geschlecht und Urinwerte

Die Analysewerte der Fallgruppe auf eine Abhängigkeit der Urin-Auffälligkeiten vom Geschlecht zeigten Signifikanz. Die Spalte „sonstige Pathologie“ war unter beiden Geschlechtern am häufigsten vertreten. Von den Männern traf das auf 45,7 % der pathologischen Urinwerte und von den Frauen auf 32,4 % zu. Auf die weiblichen Studienteilnehmer lassen sich 80 % der bakteriellen, 53,7 % der zellulären, 62,5 % der bakteriell-und-sonstigen-Pathologien, alle bakteriell-und-zellulären-Pathologien, sowie 69,2 % der dreifach kombinierten Auffälligkeiten im Urin zurückführen.

	Geschlecht
Urin auffällig	

Eine kategorische Untergruppe der Urin-Auffälligkeiten war abhängig vom Geschlecht.

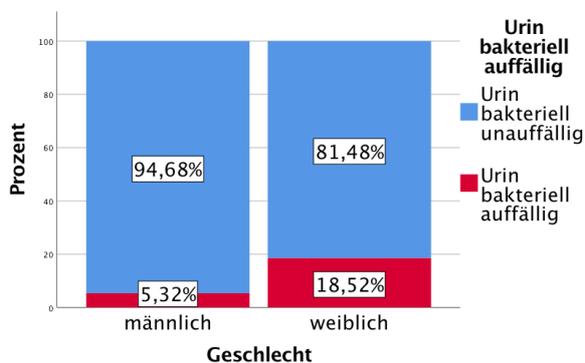


Abbildung 89: Gestapeltes Säulendiagramm, Geschlecht und Urin bakteriell auffällig, FG

Unter der Rubrik „bakteriell auffälliger Urin“ war der Anteil betroffener Männer (5,3 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,005$ ) kleiner als der Frauen (18,5 %).

Eine Urinauswertung der Kontrollgruppe war nicht signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,784$ ).

Die häufigsten nennenswerten Prozentwerte unspezifischer Pathologie unter Männern lagen bei 55,6 % und unter Frauen bei 45 %. Es kristallisierte sich im Vergleich zu männlichen Personen ein weiblicher Überhang bei bakteriell (66,7 %), zellulärem (75 %) und sonstig pathologischem Urin (50 %) heraus. Im Unterschied dazu betraf das Vollbild aller drei kombinierten Kontaminationsformen mit 66,7 % mehr Männer.

#### 4.2.18 BMI und Komorbiditäten

Mit SPSS durchgeführte Tests ergaben, dass bestimmte Komorbiditäten in der Kontrollgruppe vom BMI abhängig waren. Für die Fallgruppe konnten keine Korrelationen errechnet werden.

	BMI
Komorbiditäten	

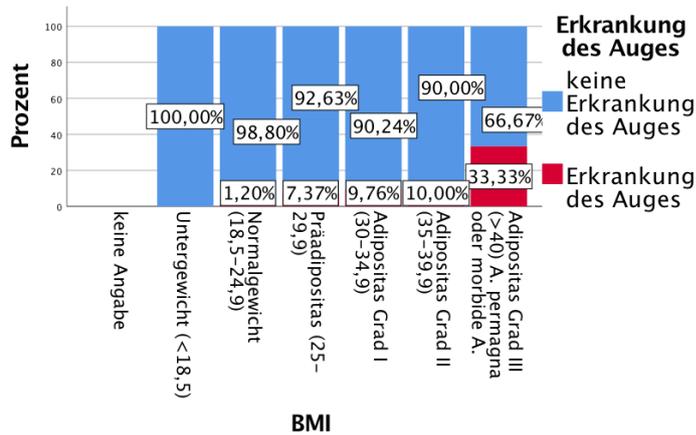


Abbildung 90: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Erkrankung des Auges, KG

Von den Patienten mit einer Erkrankung des Auges war der Anteil an Personen mit einer Adipositas permagna (33,3 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ) größer als mit Normalgewicht.

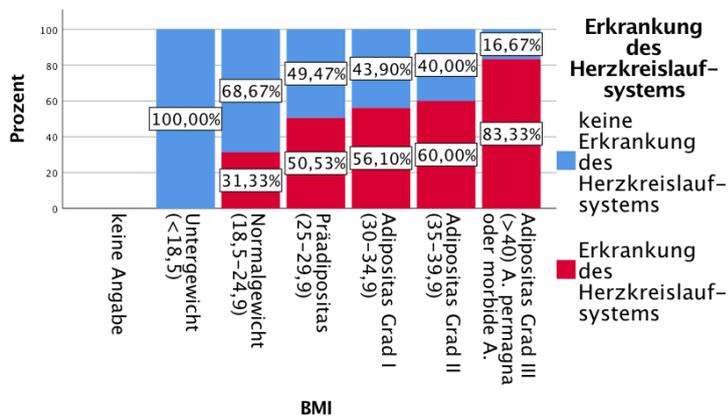


Abbildung 91: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems, KG

Für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde ein  $p_{\text{exakt}}=0,002$  errechnet, allerdings konnten dem Z-Test nach zu urteilen keine Unterschiede in den Spaltenanteilen gefunden werden.

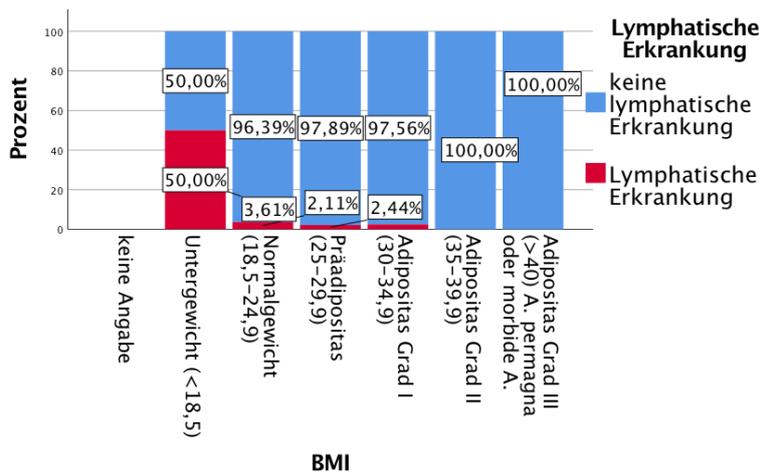


Abbildung 92: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und lymphatische Erkrankung, KG

Der Anteil an Personen mit Untergewicht in Kombination mit lymphatischen Erkrankungen (50 %) war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,006$ ) größer als der Teil der normalgewichtigen Patienten (3,6 %), sowie der Adipösen gemäß Grad I (2,1 %) oder II (2,4 %).

#### **4.2.19 BMI und Lokalisation der Läsion/ akzessorischer Hautbefunde**

Bei Untergewichtigen der Fallgruppe wurden 66,7 % der Läsionen an Kopf/ Hals beschrieben, bei den Normalgewichtigen 82,5 % am rechten Unterschenkel, 79,4 % am linken Unterschenkel und zu je 50,8 % an den Oberschenkeln beidseits. Auch in den Gruppen der Präadipösen (85,7 % rechts, 82,1 % links) und Adipositas Grad I-III (I beidseits 83,8 %, II rechts 85,7 % und links 92,9 %, III je 92,3 %) kamen Läsionen gehäuft an den Unterschenkeln vor. In der Gruppe Adipositas Grad I wurden dann zuhauf Läsionen an den Armen (40,5 % rechts, 43,2 % links und Adipositas Grad II je 42,9 %) sichtbar. Bei Präadipösen wurden die Läsionen reichlicher an den Oberschenkeln (rechts 50 %, links 48,2 %) und auch bei Adipositas Grad III zu je 61,5 % eher an den Oberschenkeln beschrieben.

27,8 % der Läsionen von Kopf und Hals wurden bei Normalgewichtigen gefunden und 36,1 % der ventralen Läsionen bei Adipositas Grad I Patienten. Patienten, die der zuletzt genannten BMI-Klassifikation zugeordnet worden sind, beschrieben vaskulitisartige Auffälligkeiten primär dorsal am Rücken (32,2 %), am Arm links (36,4 %), am Arm rechts (34,1 %), am Unterschenkel links (33,7 %) oder Unterschenkel rechts (33,2 %). Plantare Läsionen gab es zu je 42,9 % sowohl bei präadipösen als auch bei Adipositas Grad I Patienten. Solche an den Genitalien wurden zu je 50 % zwischen den beiden aufgezählten Gruppen dokumentiert. Die restlichen Läsionslokalisationen konnten am reichlichsten unter Normalgewichtigen aufgefunden werden.

Die eigentliche Signifikanz lag in der Kontrollgruppe ( $p=0,006$ ):

In der Spalte „Untergewicht“ wurden akzessorische Hautbefunde an Kopf/ Hals, sowie ventral und dorsal am Thorax zu je 50 % beschrieben. In der Einheit der Normalgewichtigen fanden sich Befunde ventral am Thorax/ Abdomen bei 41,5 %, dorsal bei 22,6 % und Kopf/ Hals 28,3 %. Von den präadipösen Patienten hatten 31,9 % akzessorische Hautbefunde am Unterschenkel rechts, 25,5 % ventral am Thorax/ Abdomen und 27,7 % am Kopf/ Hals.

Bei der Adipositas Grad I-Fraktion hatten 39,3 % akzessorische Hautbefunde am Arm rechts, 35,7 % links, und je 28,6 % am dorsal/ ventral Thorax. Von Patienten mit diagnostizierter Adipositas Grad II fiel bei 57,1 % eine Hautveränderung am Unterschenkel links auf, bei 42,9 % am Arm links sowie am Unterschenkel rechts. Aus dem Patientenblock morbidier Adipositas ergab eine körperliche Untersuchung zu 60 % ventral am Thorax/ Abdomen und zu 40 % an Kopf/ Hals akzessorische Befunde. Akzessorische Hautbefunde am Unterschenkel der rechten Seite waren zu 50 % bei Präadipösen zu finden und in derselben Gewichtsklasse an Hüft- und Glutealregion links zu 66,7 %. Nävuszellnävusartige oder melanozytäre Erhebungen wuchsen zu 40 % am linken Arm und zu 45,8 % kontralateral bei adipösen Personen gemäß Grad I. Befunde plantar dominierten 50 % der morbiden Adipositasfälle. Alle anderen Lokalisationen wie an Kopf/ Hals (39,5 %) waren bei Normalgewichtigen prozentual gehäuft.

	BMI
Lokalisation akzessorischer Hautbefunde	

Die Lokalisation mehrerer akzessorischer Hautbefunde war abhängig vom BMI.

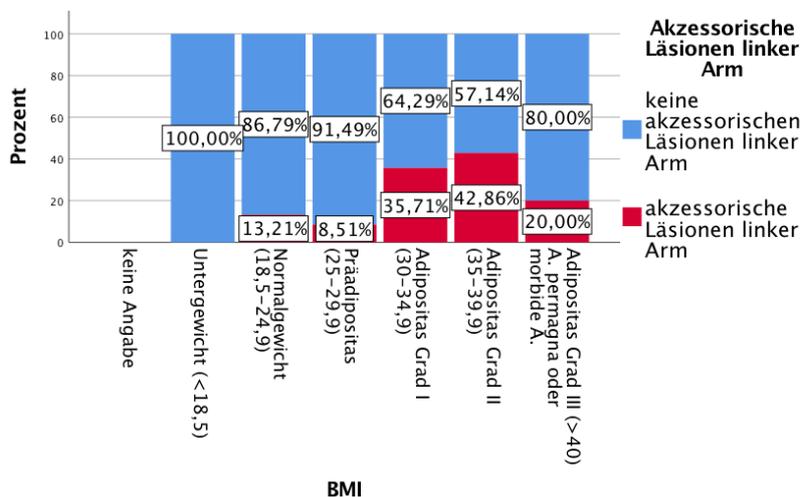


Abbildung 93: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und akzessorische Läsionen linker Arm, KG

Für eine Testreihe, die akzessorische Hautbefunde am linken Arm in Betracht zog, war der Anteil präadipöser Patienten (8,5 %) geringer ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ) als derer mit kategorisierter Adipositas Grad I (35,7 %).

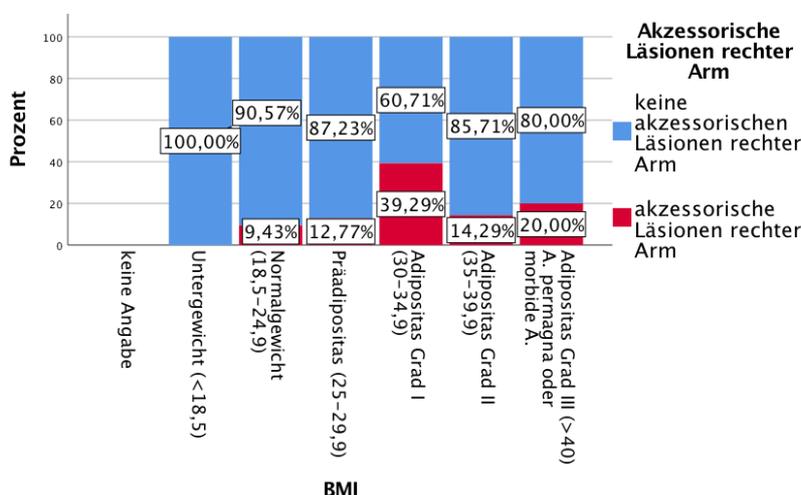


Abbildung 94: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und akzessorische Läsionen rechter Arm, KG

Am kontralateralen rechten Arm war der Anteil an Patienten mit Adipositas Grad I (39,3 %) größer ( $p_{\text{exakt}}=0,029$ ) als an Patienten unter Normalgewicht (9,4 %).

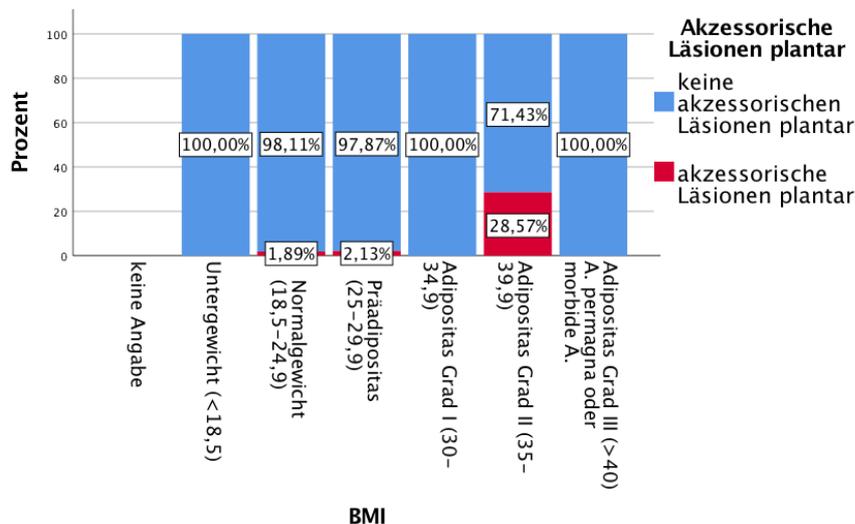


Abbildung 95: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und akzessorische Läsionen plantar, KG

Bei plantar gefundenen akzessorischen Hautbefunden lag die Quote Adipöser Grad II signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,045$ ) (mit 28,6 %) über der Normalgewichtiger (1,9 %) oder Präadipöser (2,1 %).

#### **4.2.20 BMI und Labor**

In der Kontrollgruppe hatten 86,1 % der Präadipösen ein auffälliges Blutbild, bei 5,6 % waren die Entzündungsparameter erhöht. In der Fallgruppe waren 54,7 % dieser Gewichtskategorie kombiniert auffällig und 43,8 % hatten ein auffälliges Blutbild.

Bei Adipositas Grad I Kontrollgruppenpatienten fielen 80 % auf ein auffälliges Blutbild und sogar 13,3 % auf auffällige Entzündungsparameter. Mit steigendem BMI waren bei Kontrollgruppenpatienten mit Adipositas Grad II als Spaltenanteil der Laborwerte zu 80 % Blut- und zu 20 % Entzündungswerte auffällig. Weiterhin verschob sich mit Eintritt in die Gewichtsklasse Grad III das Verhältnis sogar zu einem Drittel erhöhter Entzündungswerte und 2/3 auffälligen Blutbildes.

Im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollgruppenpatienten (77,3 % Blutbild und 13,6 % Entzündungsparameter auffällig), stieg der Anteil erhöhter Entzündungswerte bei den Labordaten mit zunehmender Gewichtsklasse.

Auch in der Fallgruppe konnte der Anstieg erhöhter Entzündungswerte mit dem BMI beobachtet werden, allerdings nicht ganz so deutlich: In den Spaltenprozentwerten Normalgewichtiger dokumentierte das medizinische Personal bei 60 % ein kombiniertes Labor und bei 40 % ein ausschließlich pathologisches Blutbild. Unter den Präadipösen waren mit 54,7 % die laboratorische Kombination und zu 1,6 % nur die Entzündungswerte auffällig. Bei Adipositas Grad I verteilten sich die Werte unter den Patienten zu 33 % als inflammatorisch und zu 66,6 % inklusive eines pathologischen Blutbildes. Zudem war in der Kohorte der Patienten mit Adipositas Grad II vor allem beides (61,5 %) pathologisch, sowie zu 7,7 % die Entzündungsparameter erhöht. Abschließend überschritten sich 82,4 % der Personen mit Adipositas Grad III mit isolierter Blutbild-Auffälligkeit.

	BMI
Labor	

Einige Labordaten der Fallgruppe erwiesen sich als signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,019$ ) abhängig vom BMI.

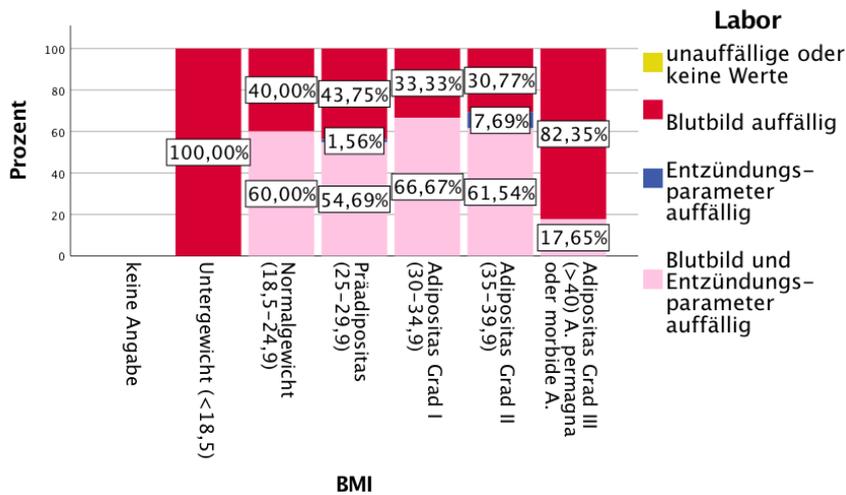


Abbildung 96: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Labor, FG

Für den Fall eines auffälligen Blutbildes war der Spaltenanteil an Patienten mit Adipositas permagna (82,4 %) deutlich größer als für Patienten mit Normalgewicht (40 %) und Adipositas Grad I (33,3 %). Für Fälle, bei denen ein kombiniert auffälliges Blutbild mit Entzündungswerten die Labordaten prägten, war der Anteil an Patienten mit morbidem Adipositas (17,6 %) geringer als derer mit Adipositas Grad I (66,7 %) oder Normalgewicht (60 %).

#### 4.2.21 BMI und Mikrobiologie

	BMI
Mikrobiologie	

Signifikante Unterschiede wurden in beiden Gruppen festgestellt.

Fallgruppe:

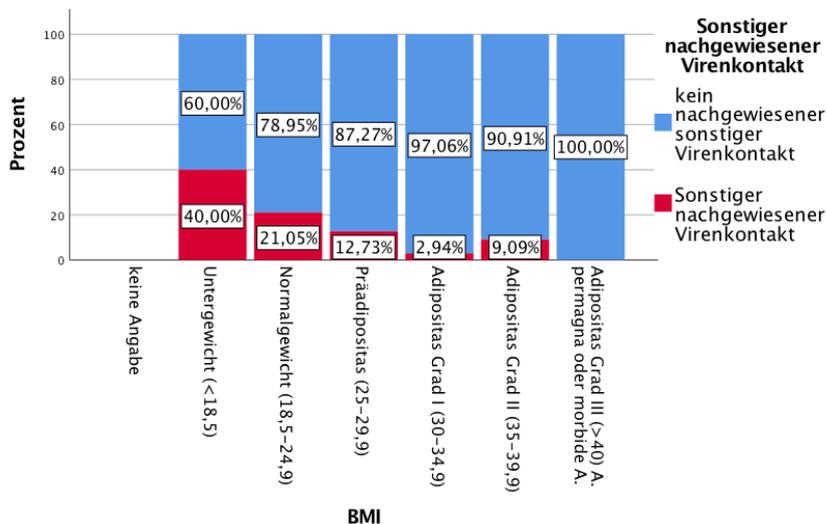


Abbildung 97: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und sonstiger nachgewiesener Virenkontakt in der Mikrobiologie, FG

Mit einer exakten Signifikanz von  $p_{\text{exakt}}=0,010$  wurde bei Patienten mit sonstigem nachgewiesenen Virenkontakt in der Mikrobiologie ein signifikanter Unterschied zwischen der BMI-Gruppe Adipositas Grad I und Normalgewicht und Untergewicht errechnet.

Ein Z-Test der Mehrfachvariable Mikrobiologie mit Vergleich der BMI-Spaltenanteile ergab außerdem, dass weniger normalgewichtige (7 %) als adipöse (29,4 %) Personen mit positiven Yersinen-Antikörpern ( $p=0,023$ ) vertreten waren. Signifikant mehr Adipöse Grad I als Normalgewichtige ( $p=0,014$ ) oder Untergewichtige ( $p=0,004$ ) mit einem nachgewiesenen Kontakt zu Viren außerhalb der HPV-Spezies wurden erfasst.

Kontrollgruppe:

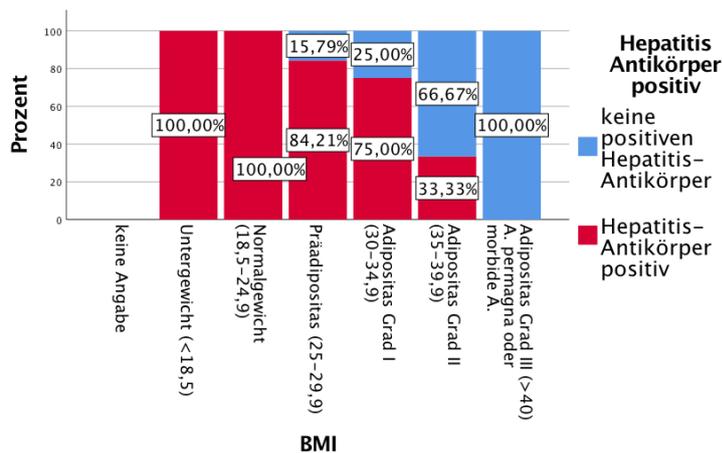


Abbildung 98: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und Hepatitis Antikörper positiv, KG

Generell gab es wenig beschriebene Fälle mit auffälliger Mikrobiologie. Unter diesen waren bei ausnahmslos allen Untergewichtigen und Normalgewichtigen positive Hepatitis-Antikörper vertreten.

Anteilig unterschieden sich die Werte normalgewichtiger Patienten von jenen adipöser Patienten gemäß Grad II und III ( $p_{\text{exakt}}=0,006$ ).

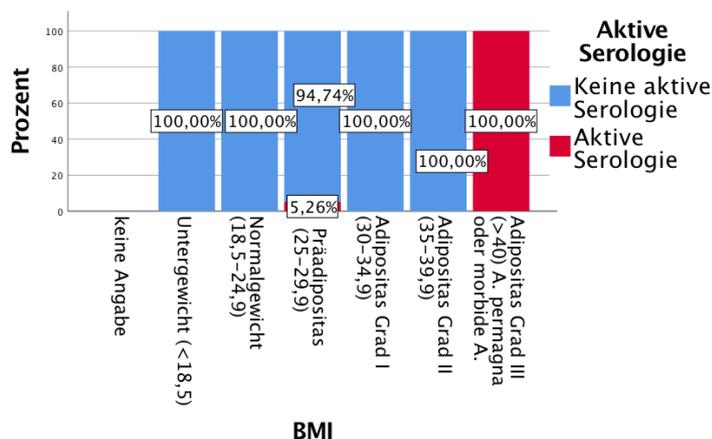


Abbildung 99: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und aktive Serologie, KG

Eine aktive Serologie wurde auffällig oft in Zusammenhang mit Adipositas Grad III festgestellt, was sich von den Spaltenanteilen der Patienten mit BMI-Werten zwischen 18,5 und 34,9 abhob ( $p_{\text{exakt}}=0,040$ ).

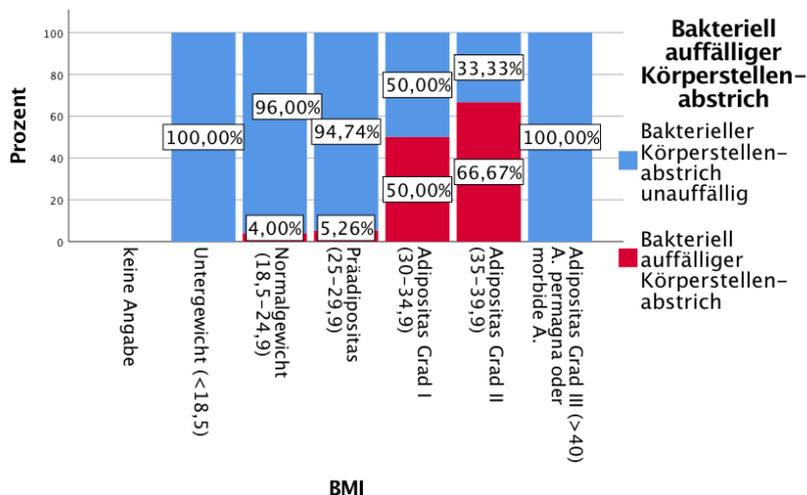


Abbildung 100: Gestapeltes Säulendiagramm, BMI und bakteriell auffälliger Körperstellenabstrich, KG

Unter den Fällen, in denen im Abstrich einer Körperstelle Bakterien gefunden wurden, war der Anteil an Patienten mit Adipositas Grad I und II deutlich ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ) größer als der Normalgewichtiger.

#### 4.2.22 Raucherstatus und Rezidiv-Vermerk

Eine genauere Beschreibung der Daten erfolgt innerhalb des Abschnittes der spezifischen Fragestellungen. Von den Rauchern aus der Fallgruppe ( $p=0,288$ ) hatten 13,8 % ein Rezidiv, von den Nichtrauchern 9,6 % und von den Ex-Rauchern nur 4,2 %. Die Gruppe der Rezidiv-Patienten bestand zu 56,7 % und die der Patienten ohne Rezidiv zu 62,2 % aus Nichtrauchern.

In der Kontrollgruppe gab es im Auftreten eines Rezidivs abhängig vom Raucherstatus signifikante Unterschiede ( $p_{\text{exakt}}=0,013$ ). Der Unterschied lag vor allem darin, dass unter Patienten mit wiederkehrenden Melanomen bei signifikant mehr Patienten keine Angabe zum Rauchverhalten vorlag, als unter Rauchern oder Nichtrauchern.

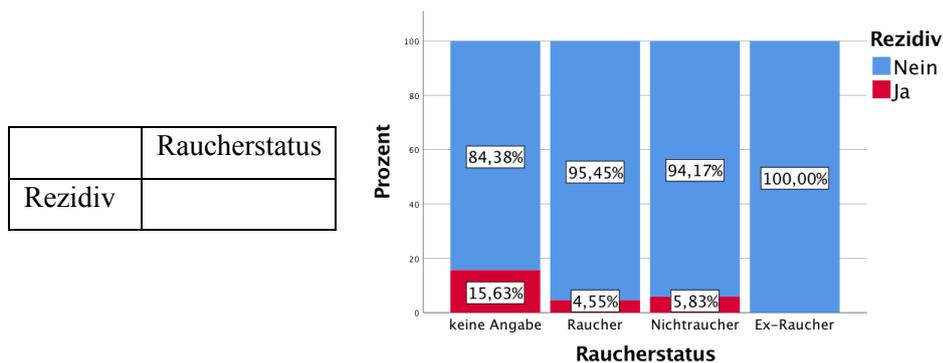


Abbildung 101: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Rezidiv, KG

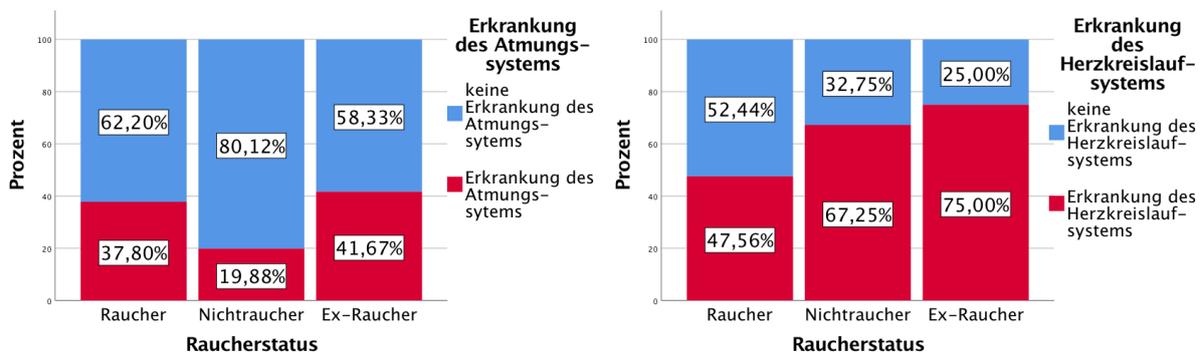
Unter jenen mit vermerkttem Rezidiv waren 70 % Nichtraucher. Patienten, die rezidivfrei blieben, waren zu 57,4 % keine Nikotinkonsumenten.

#### 4.2.23 Raucherstatus und Komorbiditäten

Der Chi-Quadrat Test errechnete eine Signifikanz für die Fallgruppe. Mit Ausnahme der hämatologischen Erkrankungen, bei denen 50 % der Patienten mit dieser Komorbidität einen gleichzeitigen Nikotinkonsum angaben, betraf die Mehrzahl der Erkrankungen Nichtraucher. Die primär auftretenden Erkrankungen waren unabhängig vom Nikotinkonsum kardialer (Prozentsätze im Diagramm) oder gastraler (42,7 % der Raucher, 46,8 % der Nichtraucher und 41,7 % der Ex-Raucher) Genese.

	Raucherstatus
Komorbiditäten	

Die Auftretenshäufigkeit von Patienten mit Komorbiditäten war teilweise abhängig vom Raucherstatus, wie der Z-Test bestätigte:



Abbildungen 102 und 103: Gestapelte Säulendiagramme, Raucherstatus und Erkrankung des Atmungssystems/ Erkrankung des Herzkreislaufsystems, FG

Ein Vergleich der Spaltenanteile analysierte, dass der Anteil an Nikotinkonsumenten mit einer pulmonalen Erkrankung (37,8 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) größer war als der Teil an Nichtrauchern. Nur 19,9 % der Nichtraucher klagten über Atmungsschwierigkeiten. Außerdem ergab sich, dass der Raucheranteil kardialer Komorbidität kleiner ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ) war (47,6 Spaltenprozent) als unter den Nichtrauchern (67,3 Spaltenprozent).

Auch die Analyse der Kontrollgruppe zeigte eine signifikante Datenverteilung.

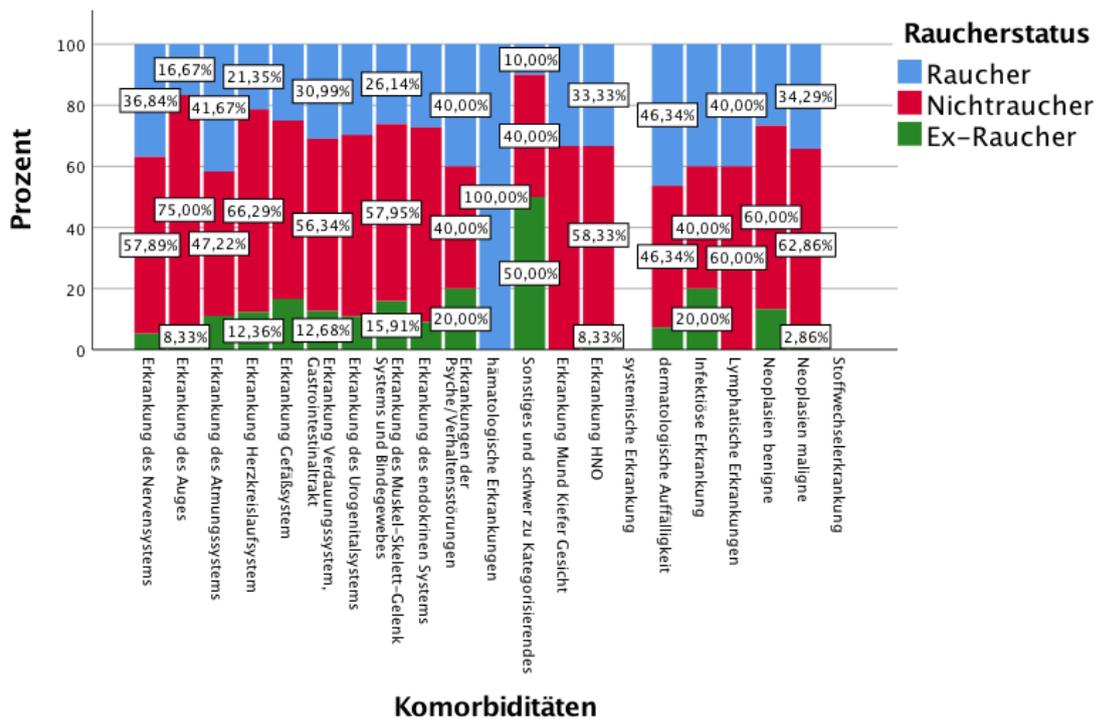
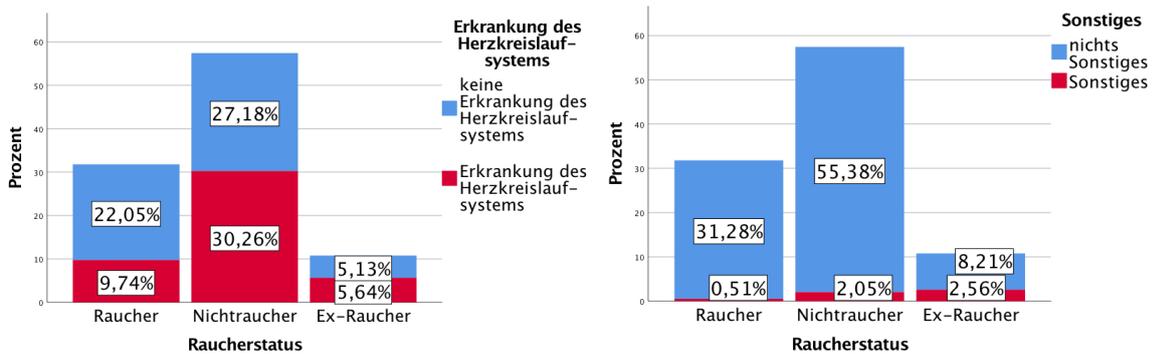


Abbildung 104: Gestapeltes Säulendiagramm, Komorbiditäten und Raucherstatus, KG

Grundsätzlich war bei jeder betrachteten Komorbidität die Anzahl betroffener Nichtraucher verglichen am Nikotinkonsumstatus am größten, die der Ex-Raucher am geringsten. Nur unter infektiösen Erkrankungen teilten sich die Prozentwerte unter Rauchern und Nichtrauchern. Die meisten Nikotinkonsumenten litten unter muskel-skelettalen, kardialen, gastrointestinalen sowie urogenitalen Erkrankungen. Die beiden erst genannten häuften sich auch bei Nichtrauchern und Ex-Rauchern.



Abbildungen 105 und 106: Gestapelte Säulendiagramme, Raucherstatus und Erkrankung des Herzkreislaufsystems/ Sonstiges, KG

Der Teil an Nichtrauchern mit kardinaler Komorbidität war größer ( $p_{\text{exakt}}=0,017$ ) als der an Rauchern. Der Z-Test konkretisierte, dass der Anteil an Ex-Rauchern (23,8 %), die eine Komorbidität der Kategorie „Sonstiges oder schwer zu kategorisierendes“ diagnostiziert hatten, signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) größer war, als der Teil in den zu vergleichenden Nikotingruppen. Es hatten 3,6 % der Nichtraucher und 1,6 % der Raucher anamnestisch eine solche schwer einordbare Erkrankung.

#### 4.2.24 Raucherstatus und Labor

Innerhalb der auffälligen Laborwerte der Fallgruppe ( $p_{\text{exakt}}=0,906$ ) waren Blutbild und Entzündungsparameter auffällig bei 56,3 % der Raucher, bei 56,1 % der Nichtraucher und bei 66,7 % der Ex-Raucher. Blutwerte außerhalb des Normbereichs waren mit 66,2 % am ehesten bei Nichtrauchern auffällig.

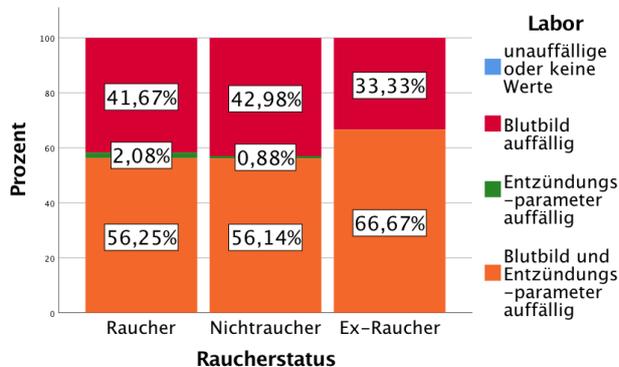


Abbildung 107: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Labor, FG

Eine isolierte Erhöhung der Entzündungsparameter verteilte sich unter Rauchern und Nichtrauchern. Eine Kombination von Blutbild- und Entzündungsparameter-Auffälligkeiten kam zu 63,4 % bei Nichtrauchern vor.

Die Werte der Kontrollgruppe waren signifikant ( $p=0,008$ ): Bei 72,2 % der Raucher, 85,4 % der Nichtraucher und 70 % der Ex-Raucher war nur das Blutbild auffällig. Alleinig pathologische Entzündungsparameter konnten bei 27,8 % der Raucher und 9,8 % der Nichtraucher, sowie in Kombination mit hämatologischen Befunden bei den verbleibenden 30 % der Ex-Raucher laboratorisch festgestellt werden.

63,6 % der auffälligen Blutbilder wurden bei Nichtrauchern getestet und 23,6 % bei Rauchern. 55,6 % der auffälligen Entzündungsparameter ließen sich Rauchern zuschreiben, die restlichen 44,4 % den Nichtrauchern. Bei Ex-Rauchern waren gleichzeitig Blutbild und Entzündungsparameter bei unter 60 % der Laborwerte auffällig, die restlichen 40 % waren Werte von Nichtrauchern.

	Raucherstatus
Labor	

Waren sowohl Blutbild als auch Entzündungsparameter außerhalb des Normbereichs, so war der Anteil an Nichtrauchern (4,9 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,009$ ) geringer als der Ex-Raucher (grün).

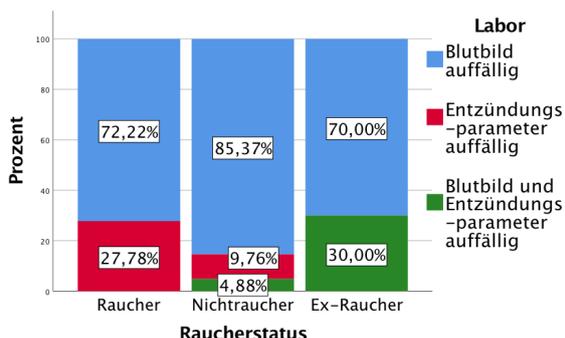


Abbildung 108: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Labor, KG

Unter den Rauchern war der Anteil an Patienten mit auffälligem Blutbild im Labor 23,6 % und mit isoliert erhöhten Inflammationsparametern 55,6 %. Innerhalb der Ex-Raucher Kohorte lag der Anteil an Patienten mit auffälligem Blutbild bei 12,7 % unter dem der kombinierten Parameter bei 60 %. Bei Nichtrauchern war das Labor zu 85,4 % nur im Blutbild auffällig.

#### 4.2.25 Hautbefund und Lokalisation der Läsion

Fallgruppenpatienten mit lokalen Hautbefunden hatten zu 81,3 % am Unterschenkel rechts und zu 80,3 % links, die mit generalisiertem zu 91,5 % am linken und 89,4 % am rechten Unterschenkel, die akraler Genese am Unterschenkel links, Kopf/ Hals und am Arm rechts zu 88,2 % Läsionen.

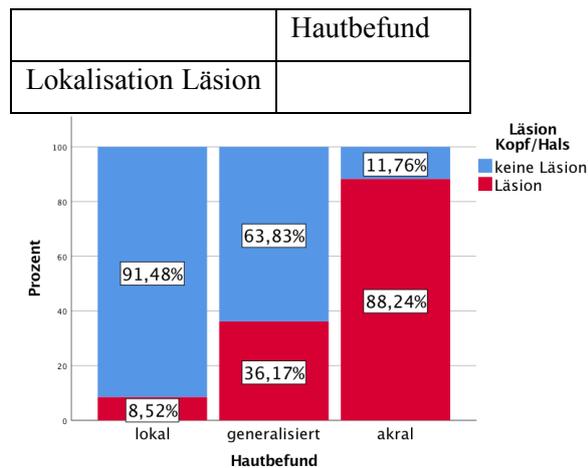
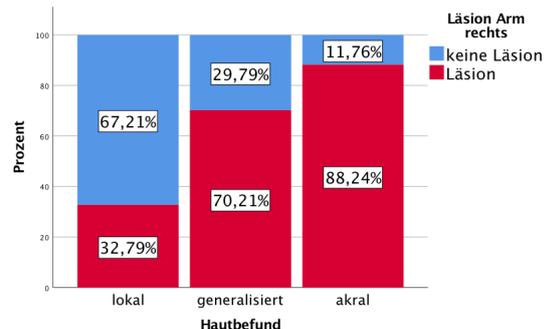
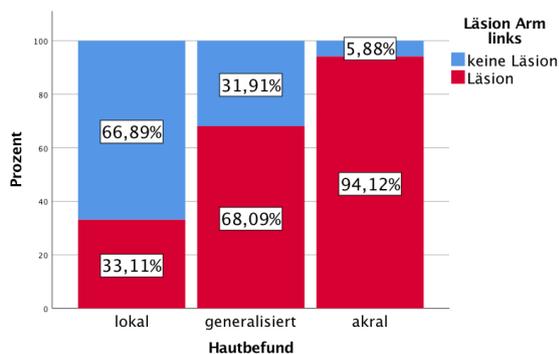


Abbildung 109: Gestapeltes Säulendiagramm, Hautbefund und Läsion Kopf/ Hals, FG

Waren Läsionen primär an Kopf und Hals lokalisiert, so unterschieden sich alle Unterkategorien signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ).



Abbildungen 110 und 111: Gestapelte Säulendiagramme, Hautbefund und Läsion Arm/ Läsion Arm rechts, FG

Ausschließlich lokale Erscheinungsformen einer Vaskulitis traten deutlich ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) seltener an den Armen auf.

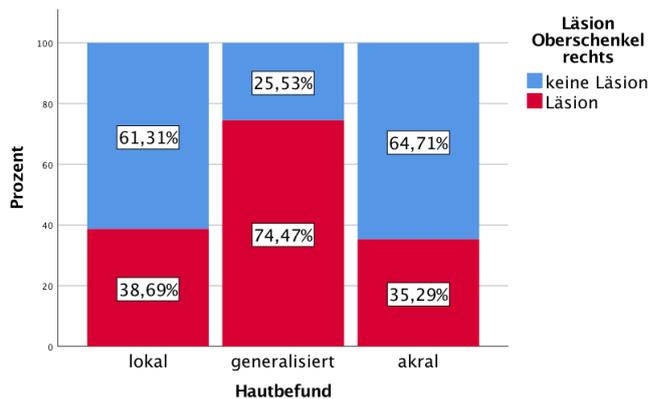


Abbildung 112: Gestapeltes Säulendiagramm, Hautbefund und Läsion Oberschenkel rechts, FG

Die Signifikanz von jeweils  $p_{\text{exakt}}=0,000$  lässt sich genauso für alle Effloreszenzen-Lokalisationsorte, abgesehen von den Unterschenkeln, auführen.

Der generalisierte Befund hob sich in Zusammenhang mit Läsionen ventral, dorsal, an den Oberschenkeln, in Hüft- und Glutealregion und inguinal von den anderen beiden gegenübergestellten Formen ab. Beispielhaft dient hier die Grafik des rechten Oberschenkels zur darstellenden Verdeutlichung. Die anderen prozentualen Zusammenhänge werden anschließend wörtlich beschrieben.

Unter Patienten mit ventral am Thorax lokalisierten Läsionen war der Spaltenanteil von 66 % bei aufgetretenem generalisiertem Hautbefund größer als bei 23,6 % lokalem oder akralem (17,6 %). Das Gleiche galt auch für dorsal: generalisiert war der Prozentsatz von 66 % Spaltenanteil größer als der lokaler (23,6 %) und akraler (17,6 %) Befunde.

Der Anteil an Läsionen am linken Oberschenkel ging bei 78,7 % mit einem generalisiertem, bei 37,4 % mit lokalem und bei 35,3 % mit akralem Befund einher.

Für folgende Läsionslokalisationen war der Anteil generalisierter Hautbefunde durchgehend größer als der lokaler: Hüft- und Glutealregion links (63,8 % und 9,2 %), Hüft- und Glutealregion rechts (63,8 % und 9,2 %), plantar (14,9 % und 1 %), genital (12,8 % und 0,7 %), inguinal (53,2 % und 2,6 %) sowie bei letzterem zusätzlich noch größer als bei akralem Hautbefund (5,9 %).

	Lokalisation Läsion
Hautbefund	

Der Hautbefund stand in signifikanter Verbindung mit der Lokalisation der Läsion.

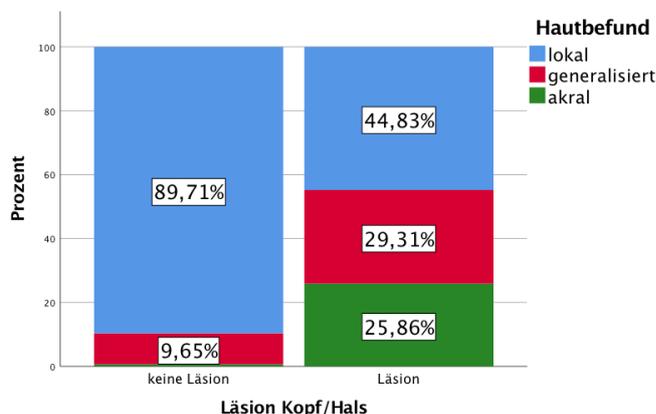


Abbildung 113: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Kopf/ Hals und Hautbefund, FG

Der Anteil an Personen mit generalisiertem Hautbefund und einer Läsion an Kopf und Hals war signifikant größer als der ohne Läsion. Gleiches galt bei akralem Hautbefund. Allerdings war der Teil an Personen mit lokalisiertem Befund ohne Ausprägung an Kopf und Hals signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) größer als die Kohorte, bei der die lokalen Efferenzen dort zu finden waren.

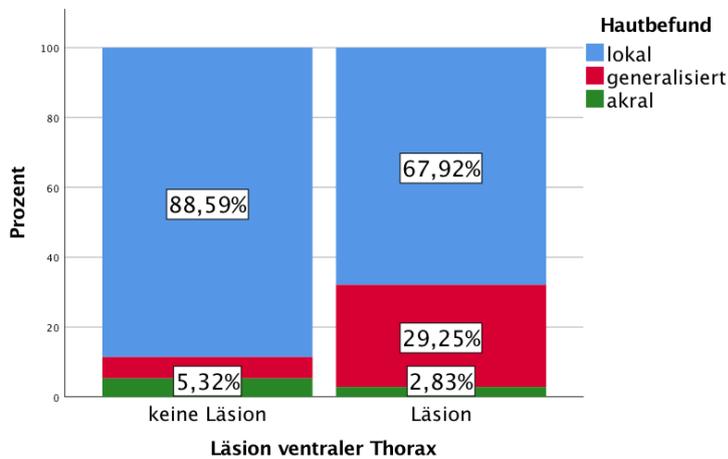
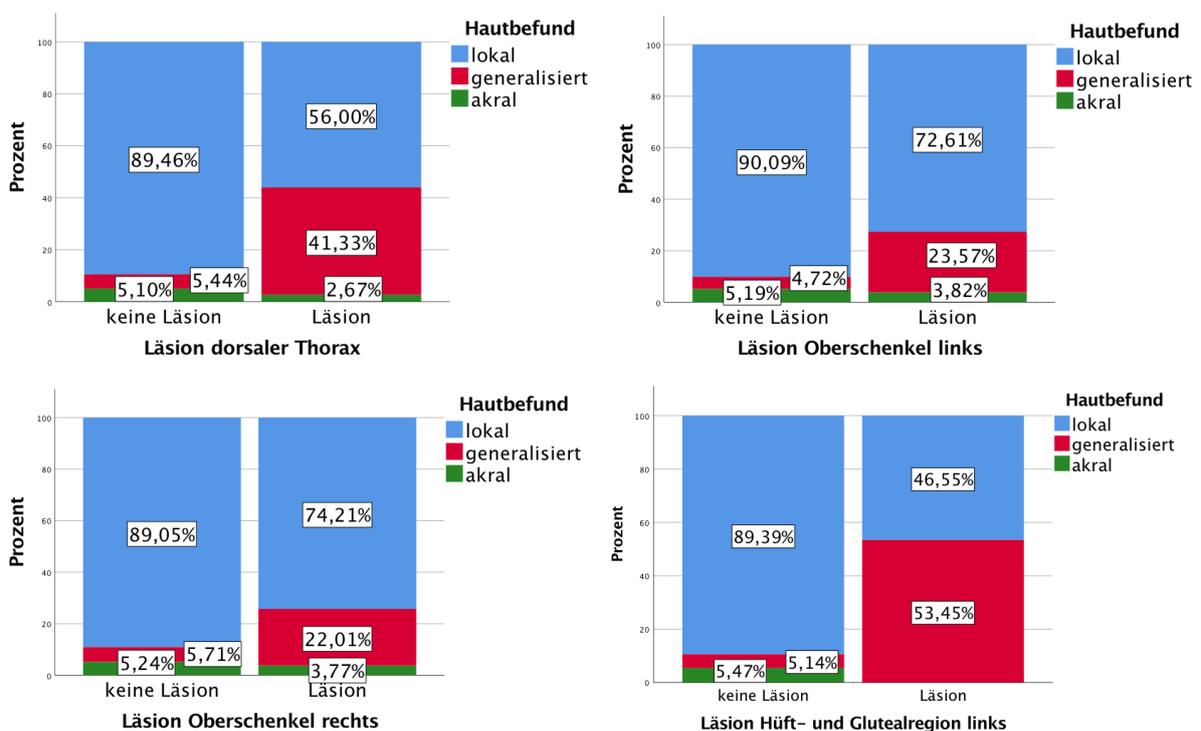
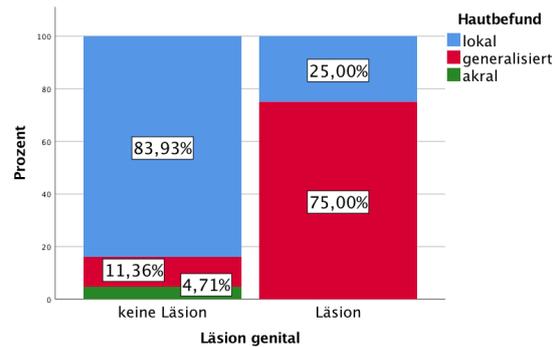
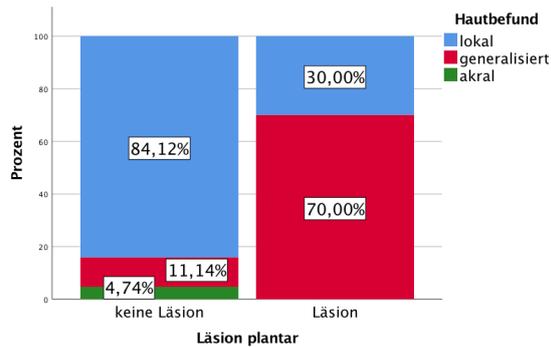
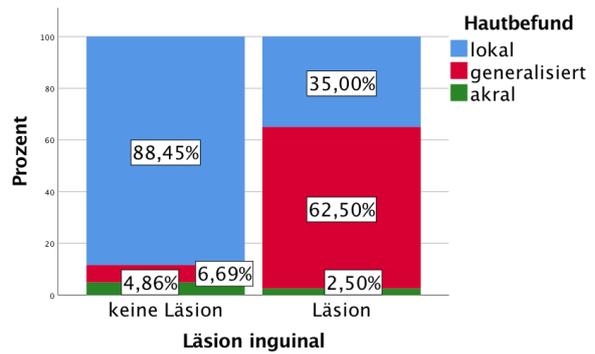
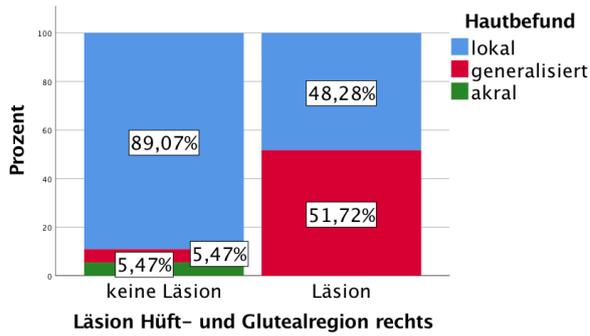


Abbildung 114: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion ventraler Thorax und Hautbefund, FG

Der Patientenanteil mit lokalem Hautbefund und der Läsionslokalisierung ventral war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) niedriger als der Teil mit lokalem Befund, aber an anderer Körperstelle. Dermatologische Patienten mit generalisiertem Befund jedoch waren anteilig häufiger zusammen mit ventralen Befunden anzutreffen als ohne Manifestation an der Vorderseite des Körpers.

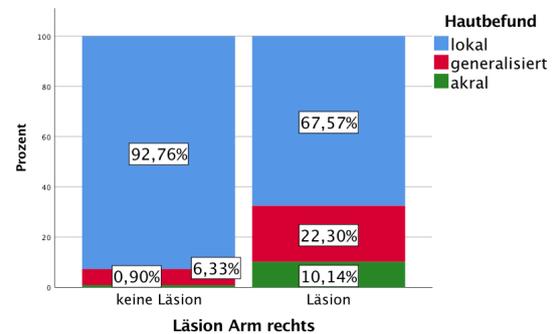
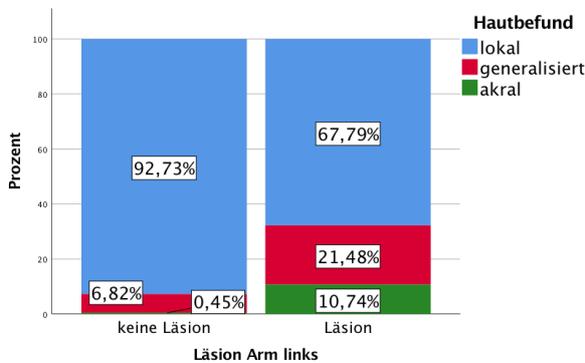
Mit anderer anteiliger prozentualer Verteilung galt die Interpretationsweise zwischen Hautbefunden und Läsions-Lokalisationen mit  $p_{\text{exakt}}=0,000$  genauso dorsal, an den Oberschenkeln, in Hüft- und Glutealregionen, inguinal, genital und plantar.





Abbildungen 115-122: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion dorsaler Thorax/ Läsion Oberschenkel links/ Läsion Oberschenkel rechts/ Läsion Hüft- und Glutealregion links/ Läsion Hüft- und Glutealregion rechts/ Läsion inguinal/ Läsion plantar/ Läsion genital und Hautbefund, FG

Die Anteile zwischen Patienten mit und ohne Läsionen an den Armen beidseits unterschieden sich signifikant in allen Hautbefund-Unterkategorien ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ).



Abbildungen 123 und 124: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Arm links/ Läsion Arm rechts und Hautbefund, FG

Bei Patienten, deren Vaskulitisbefund auf der Dermis lokal begrenzt auftrat, war der Anteil von Läsionen in Hüft- und Glutealregion links (46,6 %) und inguinal (35 %) kleiner als ventral am Thorax (67,9 %), an der linken Extremität (67,8 %) und an der rechten (67,6 %). Für die obere Extremität war jeweils der Anteil an Kopf und Hals (44,8 %) noch geringer.

Auch für Läsionen am Oberschenkel links galt mit 72,6 % ein größerer Anteil als an der Hüft- und Glutealregion rechts (48,3 %). Auf der kontralateralen Seite war der Anteil noch größer als dorsal am Thorax/ Rücken (67,8 %).

Der Anteil beider Unterschenkel (links 80,9 %, rechts 81,6 %) war signifikant größer als alle anderen Läsionsbereiche, ausgenommen der unteren Extremitätenwerte (beidseits Ober- und Unterschenkel).

Fiel der Hautbefund generalisiert auf, so war nun logischerweise der Anteil an Läsionen lokalisiert am linken (14,2 %) und rechten (13,8 %) Unterschenkel geringer als ventral (29,2 %) oder links am Oberschenkel (23,6 %). Nur die Prozentwerte am rechten Unterschenkel waren geringer als am gleichseitigen Oberschenkel (22 %). Zusätzlich war die Quote dorsal am Rücken mit 41,3 % Anteil größer als jene der unteren Extremität, sowie der Arme (rechts 22,3 %, links 21,5 %). Zusätzlich verglichen war der Anteil an Läsionen in Hüft- und Glutealregion mit 53,4 % links und 51,75 % rechts größer als der ventral. Zudem war er inguinal mit 62,5 % größer als an Kopf/ Hals (29,3 %) sowie plantar mit 70 % größer als jener der Arme und der rechten unteren Extremität inklusive des linken Unterschenkels. Genauso verhielten sich die Werte für Genitalien (75 %).

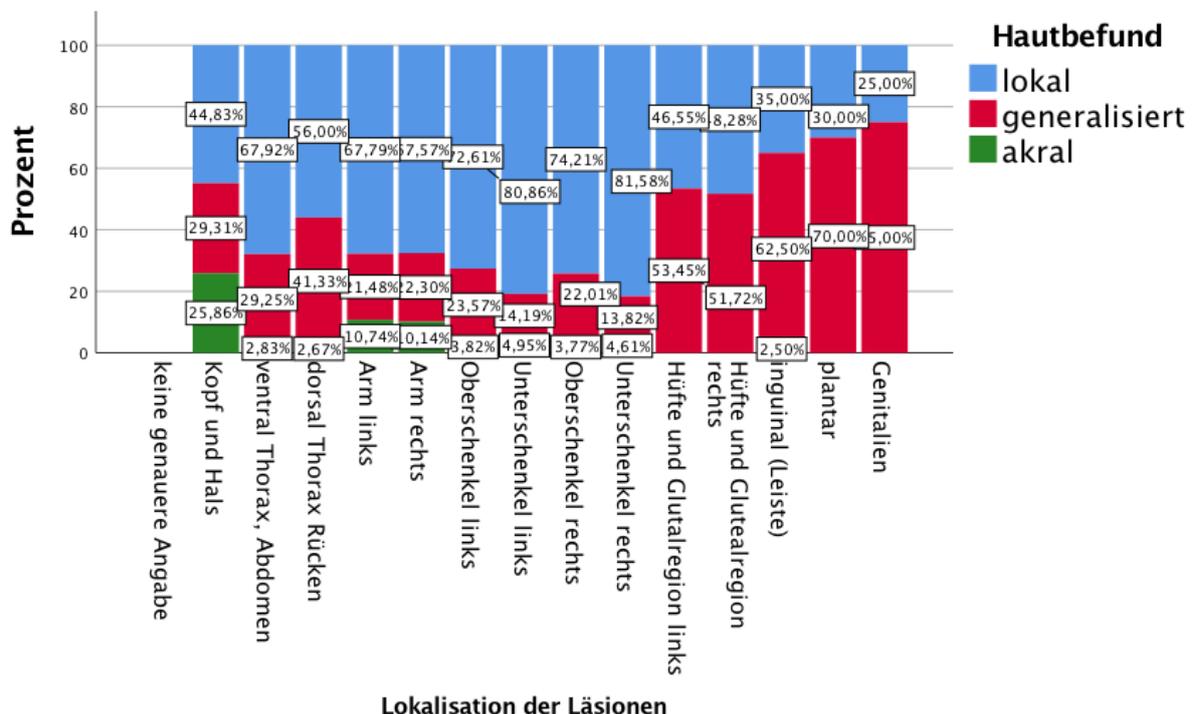


Abbildung 125: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Läsionen und Hautbefund, FG

Abschließend bleibt zur Analyse von Vaskulitispatienten mit einem akralen Hautbefund folgendes festzuhalten: Der Anteil an Patienten mit Läsionen an Kopf/ Hals (25,9 %) war größer als der Anteil ventral (2,8 %) und dorsal (2,7 %) am Thorax, sowie am rechten Arm (10,1 %), Oberschenkel beidseits (je 3,8 %), Unterschenkel links (5 %), rechts (4,6 %) und inguinal (2,5 %). Außerdem war der Anteil an Läsionen am linken Arm mit 10,7 % größer als der ventral, zusammen mit der unteren Extremität. Im gleichen Schema am rechten Arm war der Prozentsatz 10,1 % größer als ventral, zusammen mit den Oberschenkeln beidseits und mit rechtem Unterschenkel.

Unabhängig davon, ob der hauptsächliche Hautbefund in der Kontrollgruppe lokal oder generalisiert war, fand man akzessorische Hautbefunde vor allem ventral am Thorax/ Abdomen, an Kopf/ Hals und dorsal am Thorax/ Rücken bei zwischen 20 und 30 % aller Patienten. Akrale Hautbefunde fielen noch mit den akzessorischen Hautbefunden der Unterschenkel oder des Arms zusammen. Egal wo

akzessorische Hautbefunde auftraten, so war die Prozentzahl derer mit lokalem Hautbefund am höchsten.

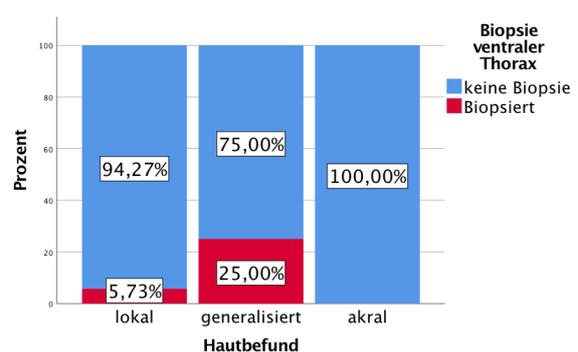
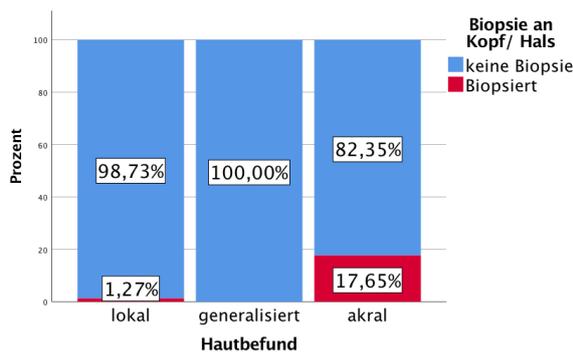
#### 4.2.26 Hautbefund und Lokalisation der Biopsie

Die Lokalisation der Biopsie ist abhängig vom Hautbefund. Dieser Zusammenhang ist schlüssig, da sich lokalisierte Hautbefunde am ehesten mit der Lokalisation der Biopsie filtern lassen, weil eine Biopsie logischerweise aus der betroffenen Hautregion entnommen wurde.

Eine Datenanalyse der Fallgruppe ergab signifikante Ergebnisse ( $p=0,000$ ): Bei lokalem Hautbefund wurden vor allem die Unterschenkel biopsiert (rechts 35,4 %, links 29,9 %), bei generalisiertem Hautbefund die rechte Seite der unteren Extremität (Oberschenkel 18,4 %, Unterschenkel 19,7 %) und bei akralem der linke Unterschenkel (41,2 %). Ventral am Abdomen biopsierte Patienten hatten zu 51,4 % einen generalisierten Hautbefund. Bezogen auf die sonstigen Biopsieregionen, überwogen insgesamt lokale Hautbefunde.

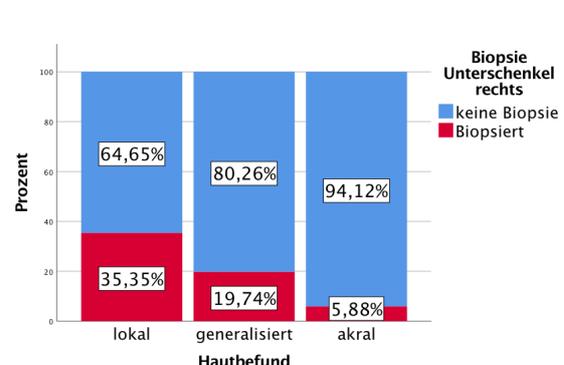
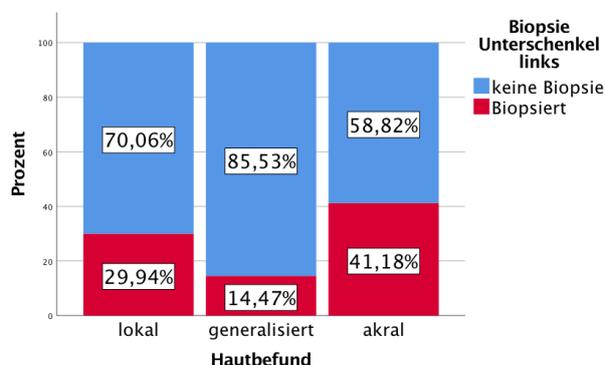
	Hautbefund
Lokalisation Biopsie	

Der Anteil an Patienten, die an Kopf/ Hals biopsiert wurden, konnte signifikant öfter mit einem akralem (17,6 %) als mit einem lokalen Hautbefund (1,3 %) in Verbindung gebracht werden.



Abbildungen 126 und 127: Gestapelte Säulendiagramme, Hautbefund und Biopsie an Kopf/ Hals und Hautbefund und Biopsie ventraler Thorax, FG

Für die Testreihe der Gewebeentnahmen ventral am Thorax war der Befund zu 25 % generalisiert, lokal nur zu 5,7 %.



Abbildungen 128 und 129: Gestapelte Säulendiagramme, Hautbefund und Biopsie Unterschenkel links/ Biopsie Unterschenkel rechts, FG

Allerdings war der Teil an Patienten mit generalisiertem Hautbefund (14,5 %) innerhalb der am linken Unterschenkel Biopsierten kleiner als der Teil mit lokalem (29,9 %) oder akralem (41,2 %) Befund. Nur in Zusammenhang mit einer Gewebeprobeentnahme des rechten Unterschenkels waren lokalisierte Hautbefunde (35,4 %) im Vergleich zu generalisierten (19,7 %) oder akralen (5,9 %) anteilig vermehrt aufzufinden.

War in der Kontrollgruppe ein lokaler Hautbefund festzustellen, so konnte man auswerten, dass bei 13,19 % der betroffenen Patienten ventral und bei 15,28 % links am Arm eine Biopsie entnommen worden war. Für den generalisierten Befall fanden Gewebeentnahmen zu 26,17 % dorsal, zu 13,08 % am rechten Arm und für den akralen Fall am rechten Unterschenkel statt.

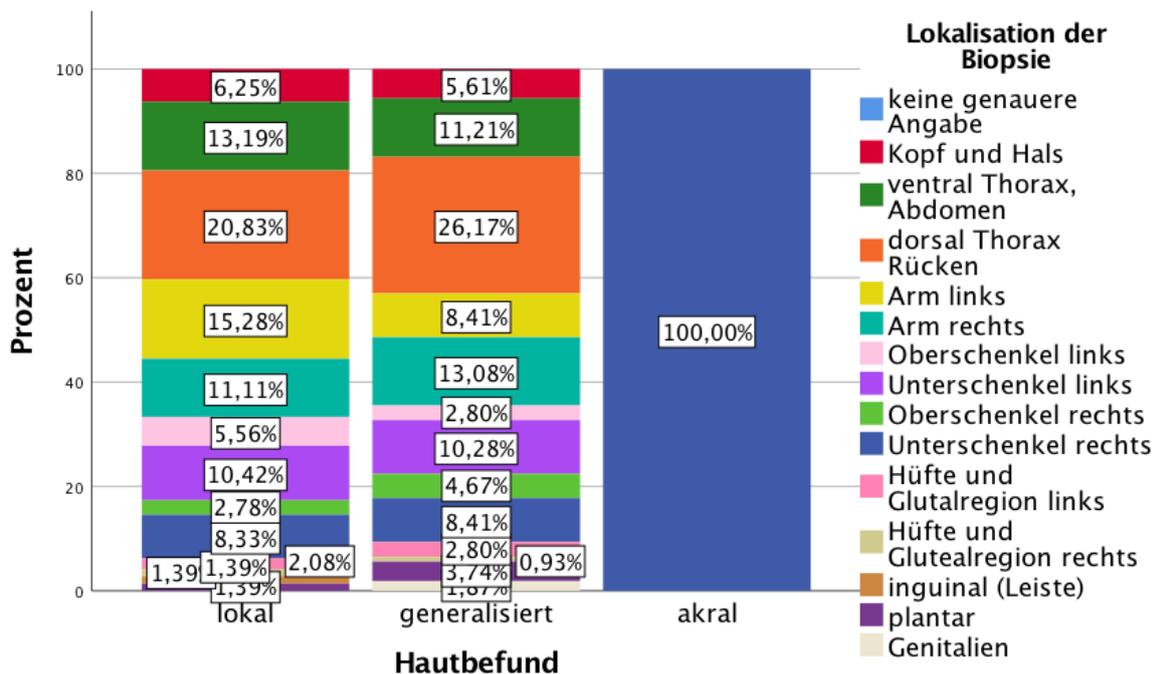


Abbildung 130: Gestapeltes Säulendiagramm, Hautbefund und Lokalisation der Biopsie, KG

Patienten mit Biopsien am rechten Unterschenkel waren zu 54,55 %, in Hüft- und Glutealregion zu 50 %, plantar zu 66,7 % und bei allen mit an den Genitalien generalisiertem Befall anzutreffen. Die restlichen ließen sich mit lokalem Hautbefund in Verbindung bringen.

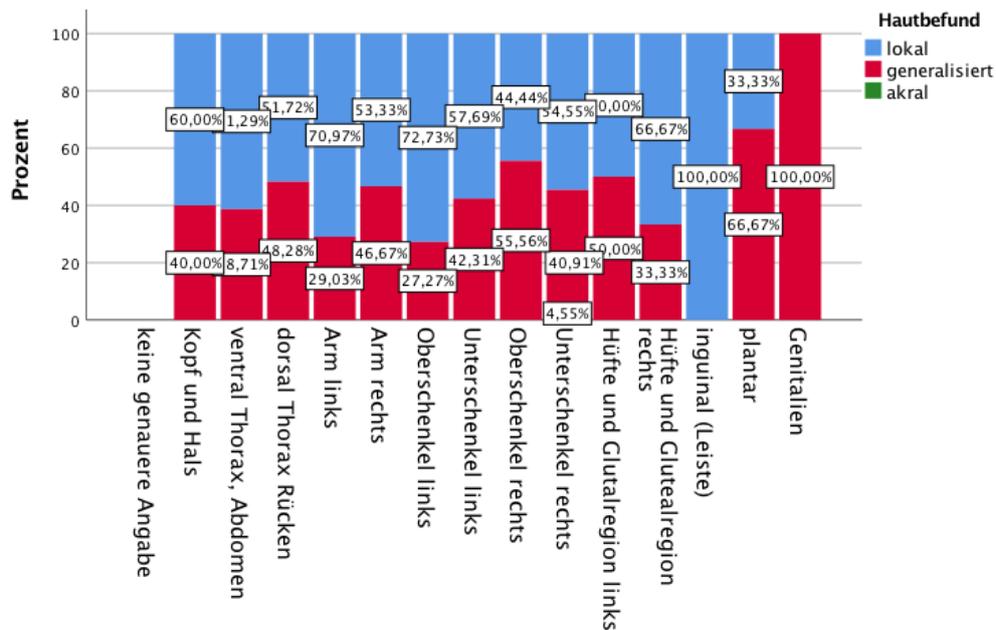


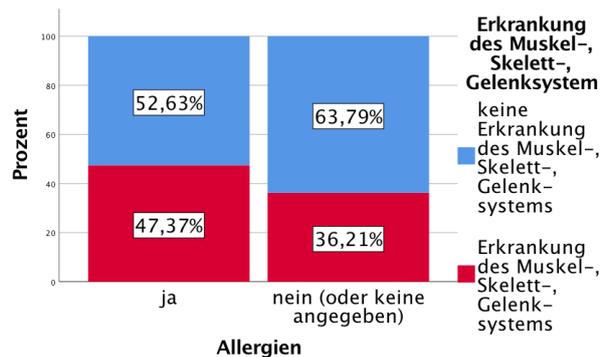
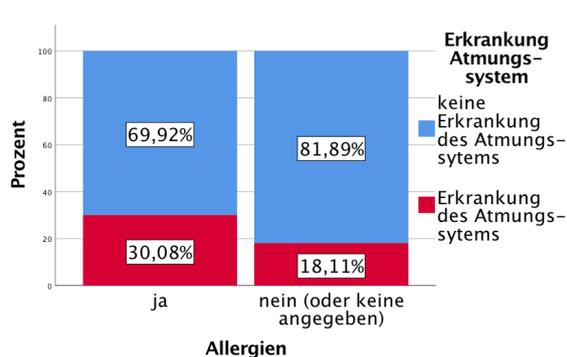
Abbildung 131: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Hautbefund, KG

#### **4.2.27 Allergien und Komorbiditäten**

Es ergab sich signifikant das Ergebnis, dass Komorbiditäten abhängig von den Allergien eines Patienten in der Fallgruppe waren ( $p=0,015$ ): Eine Überschneidung von Allergien und Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems ergab sich bei 51,9 % sowie für eine Erkrankung des Verdauungssystems und des Muskel-Skelett-Gelenk-Systems bei 47,4 %, für den Urogenitaltrakt bei 38,3 % und für eine endokrine Erkrankung bei 33,1 %. Keine Allergie in Kombination mit einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems war bei 52,9 % der Personen, mit gastrointestinaler Erkrankung bei 39,8 %, mit Erkrankung des Muskel-Skelett-Gelenk-Systems bei 36,2 %, für den Urogenitaltrakt bei 40,4 % und für eine Erkrankung des endokrinen Systems bei 32,6 % der Patienten vermerkt. Insofern waren die Prozentsätze von der Reihenfolge her unterschiedlich. Bei allen Erkrankungen war die Anzahl der Betroffenen ohne anamnestisch angegebene Allergie größer.

	Allergien
Komorbiditäten	

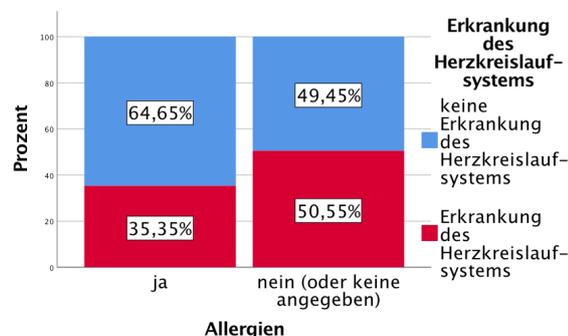
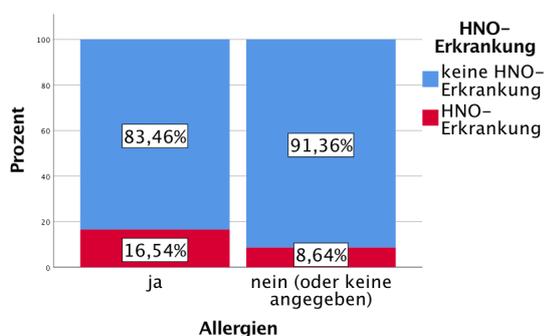
Signifikante Unterschiede in der Verteilung von Personenanteilen anhand der allergischen Vorbelastung konnten in der Fallgruppe bei Patienten mit pulmonalen, muskulo-skelettalen und HNO-Erkrankungen errechnet werden.



Abbildungen 132 und 133: Gestapelte Säulendiagramme, Allergien und Erkrankung des Atmungssystems/ Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems, FG

Von Patienten mit einer Erkrankung des Atmungssystems hatten 30,1 % eine angegebene Allergie und repräsentierten damit einen größeren Spaltenanteil als die 18,1 % ohne ( $p_{\text{exakt}}=0,005$ ).

Dies galt für Erkrankungen des Muskel-Skelett-Gelenk-Bindegewebe-Systems ( $p_{\text{exakt}}=0,029$ ) mit einem Anteil von 47,4 %. Mit selbiger Erkrankung gaben 36,2 % Allergiefreiheit an.



Abbildungen 134 und 135: Gestapelte Säulendiagramme, Allergien und HNO-Erkrankung/ Erkrankung des Herzkreislaufsystems, FG

Eine Erkrankung des HNO-Bereichs ging bei 16,5 % anteilig ( $p_{\text{exakt}}=0,014$ ) mit einer Allergie einher. 8,6 % verneinten ein allergisches Bestehen.

In der Kontrollgruppe waren bei Allergikern führend Erkrankungen des Muskel-Skelett-Gelenk-Systems (42,4%), des Urogenitalsystems (38,4%), des Herzkreislaufsystems (35,4%) und dermatologische Auffälligkeiten (31,3%) vertreten.

Der Anteil nicht-allergischer Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung unterschied sich als signifikant kleiner ( $p_{\text{exakt}}=0,017$ ) als der an Allergikern. Wie in der Fallgruppe war der Personenteil mit HNO-Erkrankung bei Allergie signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,031$ ) größer als der ohne allergische Beschwerden.

Die folgenden Prozentsätze nicht-allergischer Personen waren mit 39,6 % für das Muskel-, Skelett-, Gelenk-System, 38,5 % für das Verdauungssystem und 30,2 % für das endokrine System analysiert worden.

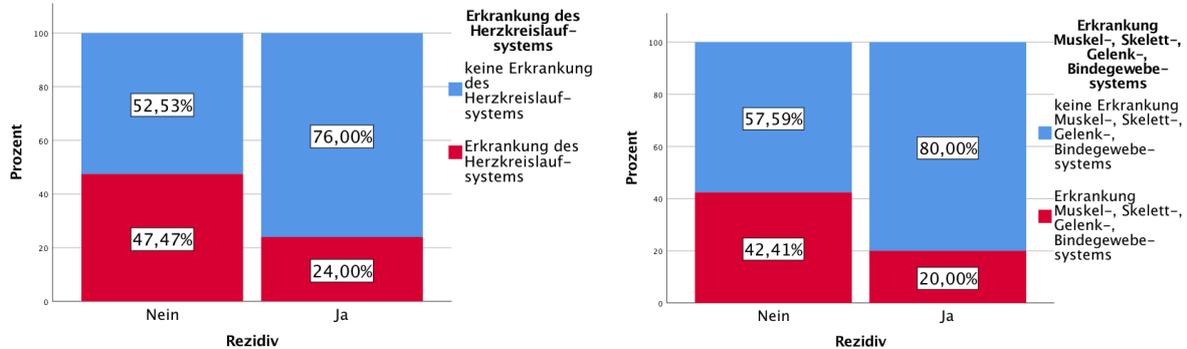
#### 4.2.28 Rezidiv-Vermerk und Komorbiditäten

Fallgruppenpatienten, bei denen kein Rezidiv vermerkt wurde, hatten als häufigste Erkrankungen solche des Herzkreislaufsystems (51,9 %), des Verdauungssystems (41,6 %), des Urogenitalsystems (40,8 %) oder des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems (39,4 %) diagnostiziert. Diejenigen mit vermerktem Relaps der Vaskulitis klagten zu 55,8 % über Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu 44,2 % über gastrointestinale und

zu 37,2 % über muskulo-skelettale Erkrankungen. Bei jeder Komorbidität gab es anteilig mehr verzeichnete Patientenfälle ohne Rezidiv als mit.

	Komorbiditäten
Rezidiv-Vermerk	

Die eigentliche Signifikanz spiegelt sich in den Ergebnissen der Kontrollgruppe ( $p=0,000$ ):



Abbildungen 136 und 137: Gestapelte Säulendiagramme, Rezidiv und Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems/ Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenksystems, KG

Bei rezidivlosen Patienten unterschied sich der Anteil der Kohorte bei vorliegenden Herz-Kreislauf- ( $p_{\text{exakt}}=0,034$ ) und muskulo-skelettalen ( $p_{\text{exakt}}=0,033$ ) Erkrankungen signifikant von jenen mit Rezidiv.

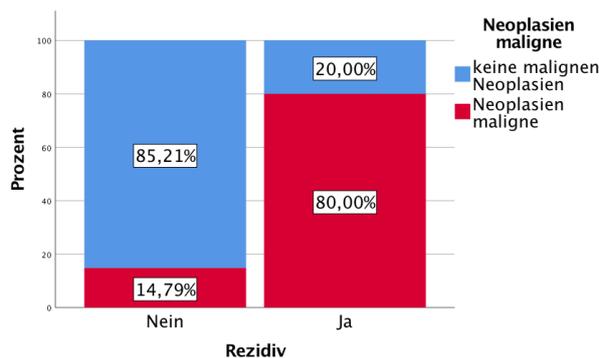
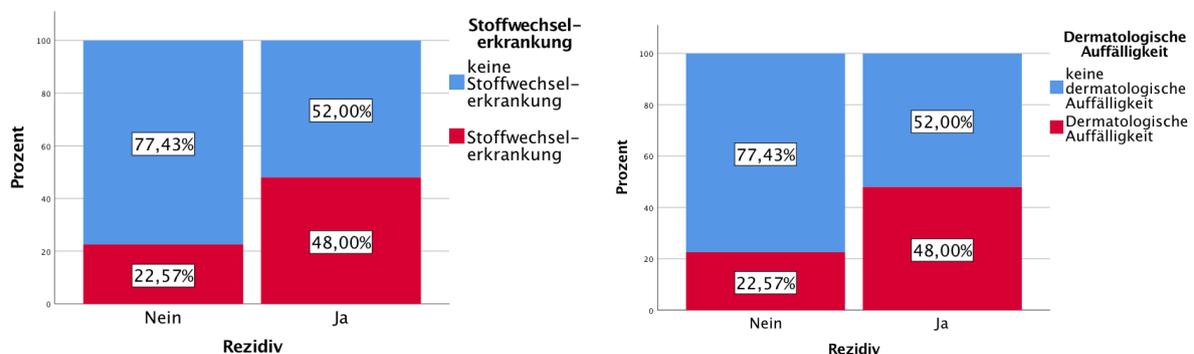


Abbildung 138: Gestapeltes Säulendiagramm, Rezidiv und Neoplasien maligne, KG

Ein deutlicher Unterschied fällt auch bei Rezidiv-Patienten verbunden mit Krebserkrankungen auf. Unter ihnen war der Anteil mit malignen Neoplasien deutlich ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) größer als der Teil an Patienten mit maligner Neoplasie ohne ein Relaps des diagnostizierten Melanoms.



Abbildungen 139 und 140: Gestapelte Säulendiagramme, Rezidiv und Stoffwechselerkrankung/ dermatologische Auffälligkeit, KG

Genauso traf dies auf die prozentuale Verteilung von Personen mit dermatologischen Auffälligkeiten ( $p_{\text{exakt}}=0,008$ ) in Zusammenhang mit einer Stoffwechselerkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,008$ ) zu.

Der Z-Test ergab, dass ein Rezidiv-Auftreten abhängig von den vorherrschenden Komorbiditäten war. Bei Patienten ohne vermerkten Rezidivs war der Anteil mit malignen Neoplasien (65,5 %) geringer als der Anteil mit Erkrankungen des endokrinen Systems (94,1 %), des Muskel-Skelett-Gelenk-Bindegewebe-Systems (95,6 %), des Urogenitalsystems (94,4 %), des Verdauungssystems (92,1 %), des Gefäßsystems (95,5 %), des Herzkreislaufsystems (95,3 %) und schlussendlich des Atmungssystems (95,6 %). Logischerweise waren somit den Patienten mit Rezidiv mehr Personen mit gleichzeitig diagnostizierter maligner Neoplasie (34,5 %) zuzuordnen. Die restlichen Anteile betragen: 5,9 % endokrine, 4,4 % muskulo-skeletale, 5,6 % Urogenital-, 7,9 % Verdauungs-, 4,5 % Gefäß-, 4,7 % Herzkreislauf- und 4,4 % Atemwegssystemerkrankungen.

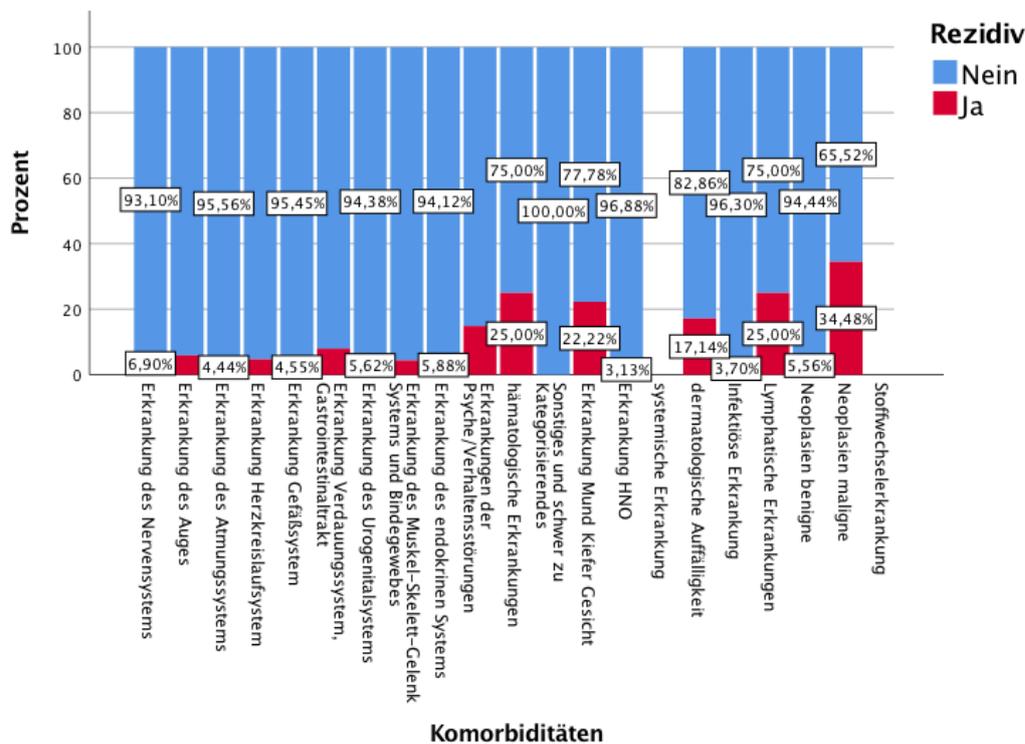


Abbildung 141: Gestapeltes Säulendiagramm, Komorbiditäten und Rezidiv, KG

#### 4.2.29 Arzneimittelgruppe und Komorbiditäten

Diese Analyse wurde vorrangig durchgeführt, um herauszufinden, ob sich die Daten untereinander deckten.

	Komorbiditäten
Arzneimittelgruppe	

Lässt man sich in der Kreuztabelle der Arzneimittel und Komorbiditäten die gültigen Fallzahlen als Zeilenprozent berechnen, kann man herausfinden, welche Arzneimittel je nach Erkrankung am ehesten verordnet wurden.

Fallgruppe:

Ohne jede Komorbiditätengruppe einzeln zu nennen, konnte man deutlich sehen, dass vor allem Antazida/ PPIs, Diuretika, Hormone/ Enzyme/ Osteoporose-/ Schilddrüsenmedikamente/ Steroide, Beta-Blocker und ACE-Hemmer sowie Analgetika die Arzneimittelgruppen waren, die am häufigsten von den Patienten eingenommen wurden.

Die meisten Arzneimittelgruppen waren abhängig von zugrundeliegenden Komorbiditäten.

Für die Antibiotikastreife war der Anteil einnehmender Patienten mit hämatologischer Erkrankung (30 %) größer als der mit urogenitaler Erkrankung ( $p=0,037$ ). Der Anteil an Patienten mit bestehender Antidiarrhoika-/ Laxanzieninnahme bei hämatologischen Erkrankungen (26,7 %) war größer ( $p=0,042$ ) als der Anteil mit dermatologischer Auffälligkeit (4,3 %). Beim Konsum von Antiepileptika (20,7 %) war der Teil an Patienten mit einer Erkrankung des Nervensystems (20,7 %) größer, als derer mit Erkrankung des Herzkreislauf- (5,9 %) ( $p=0,000$ ) oder Urogenitalsystems (6,8 %) ( $p=0,010$ ). Die Verschreibung von Antidepressiva ging anteilig vermehrt (42,2 %) mit einer Erkrankung der Psyche einher als mit einer Erkrankung des Auges (8,2 %) ( $p=0,016$ ), des Atmungssystems (16,9 %) ( $p=0,034$ ), des Herzkreislaufsystems (11,9 %) ( $p=0,000$ ), des Gefäßsystems (13,4 %) ( $p=0,001$ ), des Verdauungssystems (15,9 %) ( $p=0,002$ ), des Urogenitalsystems (11,1 %) ( $p=0,000$ ), des Muskel-, Skelett-, Bindegewebe- (13,1 %) ( $p=0,000$ ), des endokrinen Systems (12,9 %) ( $p=0,000$ ), des HNO-Trakts (7,1 %) ( $p=0,010$ ), sowie mit dermatologischen Auffälligkeiten (10 %) ( $p=0,002$ ) und infektiösen Erkrankungen (11,1 %) ( $p=0,002$ ).

Die Testreihe zur Beschreibung von Fällen mit Antidiabetika-Einnahme ergab einen erhöht auffälligen Prozentwert an Patienten mit einer Erkrankung des endokrinen Systems (42,1 %) ( $p=0,000$ ). Verglichen dazu war der Anteil an Fällen mit Erkrankung des Atmungssystems (15,7 %) ( $p=0,000$ ), des Herzkreislaufsystems (23,7 %) ( $p=0,000$ ), des Verdauungssystems (19,4 %) ( $p=0,000$ ), des Urogenitalsystems (21,6 %) ( $p=0,000$ ), des Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebesystems (22,5 %) ( $p=0,000$ ), dermatologischer Auffälligkeit (18,6 %) ( $p=0,017$ ) oder infektiöser Erkrankung (16 %) ( $p=0,001$ ) kleiner.

Unter Thrombozytenaggregationshemmer-Konsum war der Anteil an Erkrankungen des Gefäßsystems (38,6 %) größer ( $p=0,023$ ) als der gastrointestinaler Komorbiditäten (22,9 %).

Wie erwartet war begleitend zur Antitussiva-Verordnung in 30,1 % der Fälle in den Arztbriefen eine Atemwegserkrankung vermerkt. Seltener begleiteten nervale (8 %) ( $p=0,004$ ), herzkreislaufsystemische (9,7 %) ( $p=0,000$ ), vaskuläre (11,2 %) ( $p=0,004$ ), gastrointestinale ( $p=0,000$ ) urogenitale (8,6 %) ( $p=0,000$ ), muskulo-skelettale (8,8 %) ( $p=0,000$ ), endokrine (10,7 %) ( $p=0,002$ ) und infektiöse Komorbiditäten (9,9 %) ( $p=0,030$ ) die Medikation. Bei der Einnahme von Arzneimitteln aus der Oberkategorie „Hormone/ Enzyme/ Osteoporose-/ Schilddrüsenmedikamente“ war der Anteil zugrundeliegender Komorbiditäten des endokrinen Systems mit 52,9 % größer als der des Herzkreislauf- (36,4 %) ( $p=0,000$ ), des Verdauungs- (35,3 %) ( $p=0,006$ ), des Urogenital- (35,3 %) ( $p=0,003$ ), und des Muskel-, Skelett-, Gelenk-, Bindegewebesystems (34,4 %) ( $p=0,007$ ). Der Konsum von Diuretika ging

zu 49,6 % anteilig häufiger mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen ( $p=0,004$ ) einher als mit einem gastrointestinalen Beschwerdebild (35,3 %). Unter verordneten Immunsystem-beeinflussenden-Medikamenten war der Anteil einer unspezifischen Erkrankung unter der Kategorie „Sonstiges“ (11,8 %) größer ( $p=0,024$ ) als der einer Erkrankung kardialer Genese (35,3 %). Es überschritten sich weniger muskulo-skelettale (0,6 %) ( $p=0,003$ ) oder kardiale (1,3 %) ( $p=0,014$ ) als MKG- (16,7 %) Erkrankungen mit dem Gebrauch von Kontrazeptiva.

Passend zur logischen Annahme bestanden bei Patienten mit benötigten Psychopharmaka auch eher Erkrankungen der Psyche (24,4 % Spaltenanteil) als dass bei ihnen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (8,1 %) ( $p=0,032$ ) oder des Urogenitaltrakts (6,2 %) ( $p=0,015$ ) beschrieben wurden.

Bei der Einnahme von Beta-Blockern hob sich der Anteil an Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems signifikant (50,4 %) von urogenitalen (38,3 %) ( $p=0,037$ ) und muskulo-skelettalen (36,3 %) ( $p=0,006$ ) Beschwerde-Symptomaten ab.

Unter ACE-Hemmer-Bedarf dominierte ( $p=0,042$ ) der Teil kardialer (37,7 %) den der gastrointestinaler (25,9 %) Komorbiditäten. Das gleiche galt im Falle eines Statin-Bedarfs. Hier waren 25,4 % kardiale und 15,3 % ( $p=0,048$ ) gastrointestinale Beschwerden aufgezählt.

#### - Analgetika

Der Patientenanteil mit einer Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Bindegewebesystems, der mit Analgetika behandelt wurde, war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ ) größer (36,3 % der Patienten mit muskulo-skelettaler-Erkrankung) als der Teil mit Analgetika-Medikation ohne Beschwerden (25,1 %).

Mit einem  $p_{\text{exakt}}=0,047$  wurde der Zusammenhang errechnet, dass sich unter den Analgetika einnehmenden Patienten der Anteil an Personen mit maligner Neoplasie (17,6 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ) von dem Teil unterschied, der Schmerzmittel ohne vorherrschende Krebserkrankung (32,1 %) einnahm.

#### - Antazida

Mit 46 % der Antazida/ PPI einnehmenden Patienten neurologischer Komorbidität unterschied sich jener Anteil signifikant  $p_{\text{exakt}}=0,021$  von dem Teil an Patienten unter Antazida-Medikation und fehlender Erkrankung des Nervensystems (32,2 %). Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung war der Einsatz von Antazida deutlich größer (41,9 %) als unter kardial gesunden Patienten (23,6 %). In dieser arzneimittelkonsumierenden Kohorte galt ein ähnliches Interpretationsschema für eine gastrointestinale Erkrankung mit ( $p_{\text{exakt}}=0,021$ ) 41,8 % im Vergleich zu 30,1 % der Personen ohne Bezug zu einer Verdauungserkrankung. Selbiges ( $p_{\text{exakt}}=0,013$ ) galt für Patienten mit endokriner Erkrankung (43,6 %) im Vergleich zu den 30,5 % ohne.

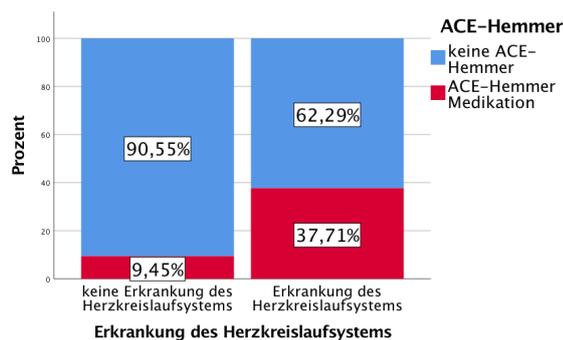
#### - Beta-Blocker

Beta-Blocker standen ganz klar ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) in Zusammenhang mit kardialen Komorbiditäten (50,4 %). Nur 9,4 % nahmen Beta-Blocker ohne anamnestisch dokumentierte Herz-Kreislauf-Erkrankung ein. Aber auch zur Behandlung vaskulärer Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) wurden sie großteils (48,8 %)

eingesetzt. Bei 29,2 % der Patienten war der Einsatz unabhängig von einer Erkrankung des Gefäßsystems.

#### - ACE-Hemmer

Die Medikation mit ACE-Hemmern begleitete 37,3 % der Personen mit einer Erkrankung des Atmungssystems. Dies stand in signifikanter ( $p_{\text{exakt}}=0,036$ ) Diskrepanz zur Medikation ohne pulmonale Beschwerden (25 %). Die Verbindung der Arzneimittelgruppe konnte auch zu endokrinen Erkrankungen hergestellt werden ( $p_{\text{exakt}}=0,008$ ), bei denen 35,7 % der Patienten damit therapiert wurden. Bei 22,9 % der Patienten gab es bei gleicher Medikation keine Überlappung mit endokrinen Funktionsstörungen. Wichtiger jedoch schienen ACE-Hemmer bei kardialen Erkrankungen zu sein



( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ).

Abbildung 142: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems und ACE-Hemmer, FG

#### - Statin

Eine Einnahme von einem Statin überschneidet sich bei kardial vorbelasteten Patienten zu 25,4 %. Diese Berechnung stand in signifikantem ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) Unterschied zu 6,3 % der Medikamente einnehmenden Personen ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung. Genauso relevant ( $p_{\text{exakt}}=0,011$ ) war die Statin-Verordnung bei Erkrankungen des Gefäßsystems (26 %). Verordnungen fanden nur bei 14,8 % des vaskulär intakten Patientenanteils statt.

#### - Calciumantagonist

Die Verschreibung von Calciumantagonisten basierte bei 22,5 % der Patienten auf einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Nur 5,5 % wurden damit ohne kardiale Befunde behandelt ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ). In Zusammenhang mit den das endokrine System des Körpers betreffenden Erkrankungen wurden Calciumantagonisten signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,006$ ) häufiger (23,6 %) eingesetzt als ohne betreffende Störung (12,1 %).

#### - Kalium-, Natriumkanalblocker

Mit  $p_{\text{exakt}}=0,040$  wurde die Medikation von Kalium- und Natriumkanalblockern als vermehrt mit kardialer Komorbidität (6,8 %) übereinstimmend befundet als ohne (1,6 %).

#### - AT1-Blocker

Der Anteil von Patienten mit AT1-Blocker-Einnahme unterscheidet sich als signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,041$ ) geringer unter pulmonal erkrankten Personen (8,4 %) als unter Atemwegsgesunden (18,6 %).

Außerdem lagen Verschreibungen größtenteils (22,5 %) bei Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) vor als bei Herzgesunden.

### - NO-Donatoren

Der Anteil an Personen mit NO-Donatoren-Medikation war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,039$ ) größer unter kardial belasteten Patienten (5,1 %) als unter dem gesunden Teil, der das Arzneimittel einnahm (0,8 %).

### - Weitere Antiarrhythmika

Dasselbe wurde für „weitere Antiarrhythmika“ errechnet ( $p_{\text{exakt}}=0,037$ ). Hierbei fasste der kardial betroffene Anteil 4,2 % und es fand sich keine Einnahme ohne kardiale Indikation. In Verbindung mit einer systemischen Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,045$ ) nahmen aus dieser Patienten-Kohorte 15,4 % weitere Antiarrhythmika. Bei 2,5 % fand die Verordnung aus anderen Gründen statt.

### - Antiinfektiva

Knapp in den signifikanten Bereich fallend ( $p_{\text{exakt}}=0,05$ ) waren die Unterschiede im Vergleich des Anteils der Patienten unter Nutzung von Antibiotika/ -infektiva mit einer urogenitalen Erkrankung (8 %) zu jenen ohne Beschwerden auf diesem klinischen Gebiet (14,9 %).

Antibiotika wurden ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ) anteilig von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen zu 30 % genutzt. Bei 10,2 % fehlte die Diagnose.

Wie erwartet basierte die Antibiotika- oder Antiinfektiva-Verordnung auf einer infektiösen Erkrankung zu 18,5 %. Dies unterschied sich signifikant  $p_{\text{exakt}}=0,049$  von dem Patientenanteil, dem keine unmittelbare infektiöse Erkrankung zugrunde lag (9,9 %), dessen Arzneimittel-Einsatz beispielsweise prophylaktisch war.

### - Verdauungsmittel

Interessant war, dass aus dem Kreis der Patienten mit einer Erkrankung der Psyche 20 % Arzneimittel zur Optimierung der Verdauung einnahmen ( $p_{\text{exakt}}=0,018$ ). Von Patienten ohne bekannte Verhaltensstörungen nutzten nur 8,5 % dahingehende Präparate.

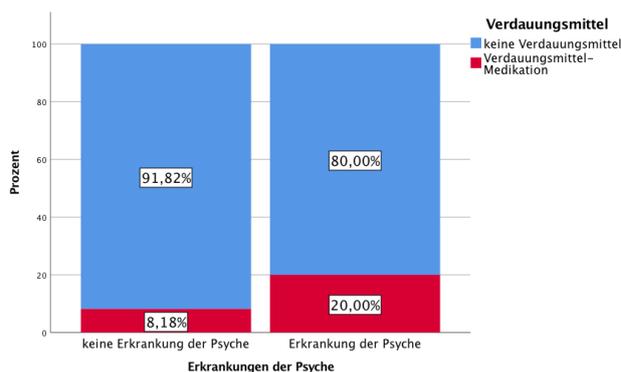


Abbildung 143: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen der Psyche und Verdauungsmittel, FG

Die identische Medikationsklasse wurde bei 26,7 % der Patienten mit hämatologischer Komorbidität verwendet ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ), wobei 8,1 % auch ohne hämatologische Erkrankung Antidiarrhoika oder Laxanzien konsumierten.

### - Antiepileptika

Dem Verwendungszweck naheliegend wurde eine Antiepileptika- oder Antikonvulsiva-Medikation anteilig ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) vermehrt unter Patienten mit einer Erkrankung des Nervensystems beobachtet (20,7 %) als dass es im Einnahmeplan unter anderer Indikation vermerkt wurde (4 %).

### - Antidepressiva

Ergänzend zu vorheriger Feststellung stellen die Daten deutlich dar, dass der Teil an Antidepressiva einnehmenden Personen mit einer neuraler Komorbidität (20,7 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,005$ ) größer war, als der konsumierende Teil ohne Erkrankung des Nervensystems (9,1 %).

Ganz nach dem weitläufigen Sprichwort „Das schlägt auf den Magen“ (Verfasser unbekannt) konnte eine Antidepressiva-Nutzung bei 15,9 % der Patienten im Zuge einer gleichzeitig diagnostizierten gastrointestinalen Erkrankung festgestellt ( $p_{\text{exakt}}=0,034$ ) werden. 8,3 % der Personen mit intaktem Magen-Darm-Trakt nahmen auch Antidepressiva ein.

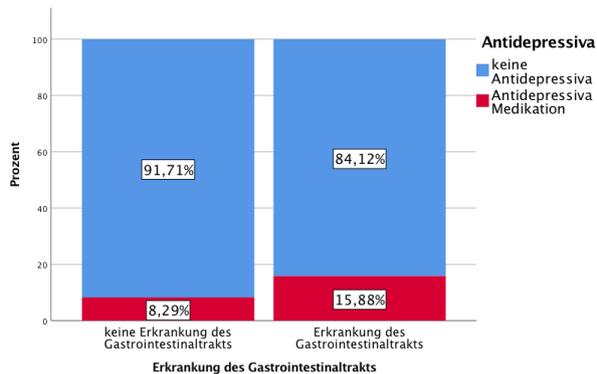


Abbildung 144: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Antidepressiva, FG

Klassischerweise ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) wurden Antidepressiva von 42,4 % der Patienten mit anamnestisch erfasster psychischer Erkrankung eingenommen, wobei 7,5 % ohne niedergeschriebene Diagnose davon Gebrauch machten.

### - Antidiabetika

Zur Risikofaktoren-Minimierung erscheint der Fakt plausibel, dass 23,7 % der kardial vorerkrankten Vaskulitispatienten von Antidiabetika Gebrauch machten ( $p_{\text{exakt}}=0,005$ ). Elf Prozent der Personen ohne bekannte pathologische Herzerkrankung wurde die Anwendung von Antidiabetika nahegelegt.

Ein signifikanter ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ) Zusammenhang bestand auch zwischen der Medikamentengruppe und (28,3 %) Erkrankungen des Gefäßsystems. Es benötigten 14,4 % Antidiabetika unabhängig einer vaskulären Komorbidität. Wie die therapeutische Anwendung von Antidiabetika es vorsieht, wandten 42,1 % der Patienten mit Erkrankungen ihres endokrinen Systems diese Arzneimittelklasse therapeutisch an ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), wobei nur 4,9 % von der Medikation ohne endokrine Dysfunktion Gebrauch machten.

### - Antihistaminika

Die Einnahme von Antihistaminika konnte signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,020$ ) häufiger (8,8 %) mit Erkrankungen des Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebesystems in Verbindung gebracht werden als ohne ein solches Vorliegen (3 %). Zusammen mit dermatologischen Auffälligkeiten (11,4 %) waren Antihistaminika eher ( $p_{\text{exakt}}=0,023$ ) gebräuchlich als beim Fehlen von beispielsweise Nävi oder Striae (4,1 %).

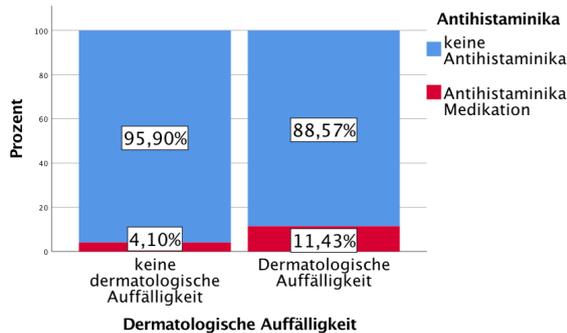


Abbildung 145: Gestapeltes Säulendiagramm, dermatologische Auffälligkeit und Antihistaminika, FG

- Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer wurden signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) deutlich vermehrt (33,9 %) unter Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen eingesetzt als unter jenen ohne diese Indikation (9,4 %). Das Gleiche ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) galt für Personen mit Erkrankungen des Gefäßsystems unter dieser Antikoagulationsform (38,6 % zu 18,2 %). Des Weiteren wurden Thrombozytenaggregationshemmer zur therapeutischen Unterstützung endokriner Erkrankungen bei 32,1 % der Personen eingesetzt. Diese Medikation war anteilig signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,019$ ) geringer unter Patienten mit intakter Funktion des endokrinen Kreislaufs (21,1 %). Noch deutlicher ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ) wurden Thrombozytenaggregationshemmer in der Kleingruppe hämatologisch betroffener Personen verwendet (43,3 %), verglichen mit dem medikamentös versorgten Anteil der Personen (23,7 %), deren Blutsystem physiologisch funktionierte. Patienten mit systemischer Erkrankung nutzten keine Thrombozytenaggregationshemmer ( $p_{\text{exakt}}=0,045$ ).

- Antikoagulanzen

Von Patienten mit Herz-Kreislaufsystemschwierigkeiten ging bei 22,9 % die Erkrankung mit der Einnahme von Antikoagulanzen der Sorte DOAKs und Vitamin-K-Antagonisten einher ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ). Ohne Beziehung dazu verwendeten 10,2 % diese Arzneimittel-Kategorie. Dem Verwendungszweck entsprechend wurde 26,8 % der Patienten mit Erkrankung des Gefäßsystems die Nutzung von Antikoagulanzen nahegelegt ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ). Vierzehn Prozent nahmen sie aus anderen therapeutischen Zwecken ein. Ähnliche Auswertung ( $p_{\text{exakt}}=0,026$ ) ergibt sich unter Patienten mit endokrinen Funktionsstörungen (24,3 %) im Vergleich zu jenen, die die Medikation unabhängig davon verwendeten (14,8 %).

- Urikostatika

Der Anteil an Patienten mit einer Erkrankung des Nervensystems bei gleichzeitiger Verwendung von Urikostatika (16,1 %) war signifikant größer ( $p_{\text{exakt}}=0,043$ ) als der mit Verwendung ohne neurologischen Hintergrund (8,3 %). Außerdem schienen Patienten mit MKG-Erkrankung von Urikostatika anteilig ( $p_{\text{exakt}}=0,025$ ) mehr zu profitieren (33,3 %) als bei fehlenden Einbußen in diesem anatomischen Konstrukt (9,4 %).

### - Antitussiva/ Bronchodilatoren

Als unüberraschend stellte sich die häufigere ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) Anwendung von Antitussiva/ Bronchodilatoren unter pulmonal erkrankten Personen (30,1 %) als ohne derartige Indikation (2,9 %) dar.

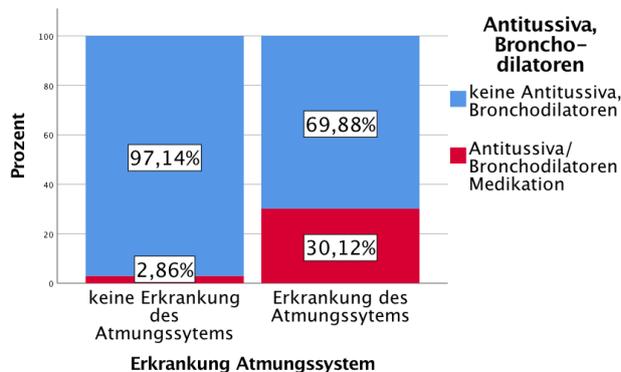


Abbildung 146: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Antitussiva, Bronchodilatoren, FG

### - Diuretika

Aus der Gruppierung von Personen mit Erkrankung des Atmungssystems standen bei 48,2 % Diuretika-Präparate auf dem Einnahmeplan ( $p_{\text{exakt}}=0,020$ ). Diuretika angewandt zu einem anderen Zweck machten 33,6 % aus. Diuretika standen deutlich ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) in Zusammenhang mit kardialen Erkrankungen (49,6 %) und nur 13,4 % der Patienten nahm die Medikation ohne Herzkreislaferkrankung ein. Eine ähnliche Konstellation ( $p_{\text{exakt}}=0,012$ ) konnte bei Patienten mit einer Erkrankung des Gefäßsystems herausgearbeitet werden (45,7 % zu 32,2 %). Fast identisch dazu verhielt es sich mit den Werten ( $p_{\text{exakt}}=0,049$ ) der Diuretika-Medikation unter urogenital symptomatischen Personen (42,6 % zu 32,3 %). Selbst der Anteil an Personen mit einer Erkrankung des endokrinen Systems unter bestehendem Diuretika-Gebrauch (48,6 %) unterschied sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) von dem Patientenanteil, der die Arzneimittelklasse aus einem anderem Grund als einer endokrinen Funktionsstörung einnahm (29,6 %). Schlussendlich ließ sich auch eine Verbindung zu hämatologischen Erkrankungen feststellen ( $p_{\text{exakt}}=0,009$ ), unter jenen anteilig 60 % Diuretika nutzten. Unter hämatologisch unauffälligen Personen konsumierten 34,8 % Arzneimittel dieser Klasse.

### - Hormone, Osteoporose-, Schilddrüsenmedikamente

Wie vermutet wurden Patienten mit einer Erkrankung des endokrinen Systems signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) vermehrt mit Arzneimitteln der Sorte Hormone, Osteoporose-, Schilddrüsenmedikamente therapiert (52,9 %) als jene ohne derartige Komorbidität (21,5 %). Anteilig wurde diese pharmakologische Klasse auch unter 71,4 % stoffwechselerkrankter Personen angewandt ( $p_{\text{exakt}}=0,045$ ). Allerdings profitierten auch viele Menschen von der Medikation ohne weiterführend speziell definierte Stoffwechselerkrankung (32,9 %).

### - Immunsystem beeinflussende Medikamente

In signifikantem Unterschied ( $p_{\text{exakt}}=0,004$ ) standen 0,8 % der Personen aus der Kategorie kardial erkrankter Personen unter Therapie mit Immunsystem-beeinflussenden Medikamenten zu jenen Patienten mit extrakardialen Einnahmehintergrund (6,3 %).

### - Glukokortikoide, Immunsuppressiva

Besonders relevant im Kontext der vorliegenden Arbeit war die Herausarbeitung, dass von pulmonal oder respiratorisch erkrankten Personen 25,3 % unter Medikation von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva standen. Unabhängig von einer Erkrankung des Atmungssystems war der prozentuale, von dieser Arzneimittelklasse profitierende, Anteil (12,5 %) deutlich geringer ( $p_{\text{exakt}}=0,006$ ).

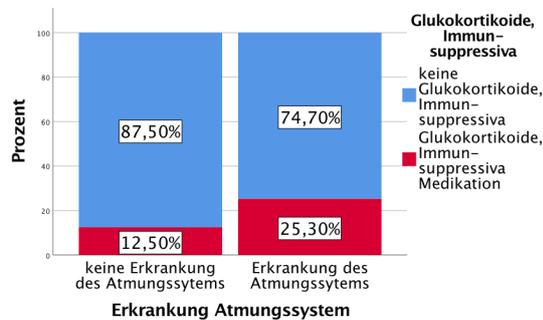


Abbildung 147: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Glukokortikoide/ Immunsuppressiva, FG Glukokortikoide und Immunsuppressiva wurden anteilig signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,008$ ) unter Patienten verschiedenster Komorbiditäten, die in der Rubrik „Sonstiges“ zusammengefasst wurden, vermehrt (41,2 %) eingesetzt als dass sie anteilig bei Personen definierter Erkrankungen Wirkung entfalten sollten (14,2 %).

### - Kontrazeptiva

Der Anteil an Personen unter Kontrazeptiva-Medikation mit einer MKG-Erkrankung (16,7 %) hob sich ( $p_{\text{exakt}}=0,025$ ) von dem hormonell verhütenden Teil ohne Erkrankung in Mund, Kiefer oder Gesicht ab (1,7 %).

### - Psychopharmaka

Psychopharmaka konnten als abhängig von einer Erkrankung der Psyche interpretiert werden ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), da sie 24,4 % der psychisch beeinträchtigten Patienten verschrieben wurden. Nur 6 % nutzten Präparate ohne derartige dokumentierte Erkrankung. Der Anteil an Personen mit Komorbiditäten, die unter „Sonstiges“ eingeteilt wurden, unter gleichzeitiger Psychopharmaka Medikation (23,5 %) war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,042$ ) größer als der Patientenanteil außerhalb dieser Kategorie mit Psychopharmaka Gebrauch (7,5 %).

### - Parkinsonmedikamente

Mit  $p_{\text{exakt}}=0,004$  stellte SPSS die Abhängigkeit zwischen einer Erkrankung des Nervensystems und Parkinson-Medikation heraus. Der Teil an Personen, bei dem sich die Variablen überschneiden (9,6 %), war größer als der Anteil mit Arzneimitteln aus der Verwendung gegen Parkinson ohne eine neurologische Erkrankung (1,8 %).

### - Prostaglandinanaloga, Parasympatholytika

Unter den ophthalmologischen Patienten wurden bei 10,2 % therapeutisch Arzneimittel der Art Prostaglandin-Analoga und Parasympatholytika angewandt. Dieser errechnete Wert unterschied sich signifikant von den 3,2 % unter Medikation ohne eine Erkrankung des Auges ( $p_{\text{exakt}}=0,038$ ).

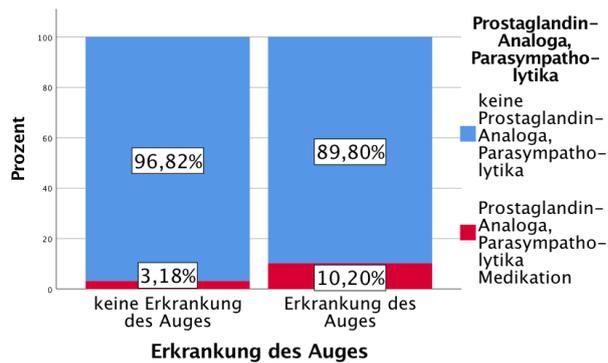


Abbildung 148: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Auges und Prostaglandin-Analoga, Parasympatholytika, FG - Spasmolytika

Spasmolytika konnten bei Vaskulitispatienten in Zusammenhang mit einer Erkrankung des Nervensystems ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) öfters (17,2 %) festgestellt werden als ohne (3,3 %). Die gleiche Verteilung ( $p_{\text{exakt}}=0,033$ ) galt für den Einsatz bei urogenitalen Erkrankungen (9,6 % zu 4 %) und bei Personen mit endokrinen Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,050$  und 10 % im Vergleich zu 4,5 %). Außerdem unterschied sich der Anteil an Patienten mit malignen Neoplasien und Spasmolytika-Gebrauch (13,7 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,037$ ) von dem Teil ohne Krebserkrankungen bei gleicher Arzneimittelgruppe (5,4 %).

#### - Vasokonstringenzen, -dilatoren

Anteilig an jenen Personen mit hämatologischen Erkrankungen war der Teil, der mit Vasokonstringenzen oder -dilatoren behandelt (6,7 %) wurde, signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,036$ ) größer als der Anteil an hämatologisch gesunden Personen unter Gebrauch von Medikamenten zur Veränderung der Gefäße (0,6 %).

#### Kontrollgruppe:

Antibiotisch versorgte Patienten mit Herz-Kreislaufsystem-Beschwerden (0,9 %) machten einen signifikant ( $p=0,021$ ) geringeren Anteil aus als mit infektiösen Erkrankungen (21,1 %). Die Einnahme von Antidepressiva ging überwiegend einher mit indizierender psychischer Komorbidität (54,5 %). Unter den Patienten mit solcher Medikation wurden anteilig weniger Herz-Kreislauf-erkrankungen (8,8 %) ( $p=0,000$ ), vasogene (6,4 %) ( $p=0,000$ ), gastrointestinale (11 %) ( $p=0,000$ ), urogenitale (13,8 %) ( $p=0,003$ ), muskulo-skelettale (8,2 %) ( $p=0,000$ ), endokrine (12,9 %) ( $p=0,000$ ), infektiöse Erkrankungen (5,3 %) ( $p=0,003$ ), dermatologische Auffälligkeiten (10 %) ( $p=0,034$ ) oder gar maligne Neoplasien (11,9 %) ( $p=0,006$ ) diagnostiziert. Außerdem war bei oben genannter Medikation das Beschwerdebild von MKG-Komorbiditäten (66,6 %) signifikant häufiger als von Herz-Kreislauf- ( $p=0,002$ ), Gefäß- ( $p=0,005$ ), Verdauungs- ( $p=0,020$ ), Muskel-, Skelett-, Gelenk-, Bindegewebesystem- ( $p=0,002$ ) oder dermatologischen Auffälligkeiten ( $p=0,048$ ). Gepaart mit Antitussiva-Gebrauch waren Erkrankungen des Atmungssystems (26,7 %). Gleichzeitig hatten weniger Patienten unter der Einnahme respiratorischer und pulmonaler Unterstützung kardiovaskuläre (6,1 %) ( $p=0,019$ ), gastrointestinale (8,5 %) ( $p=0,013$ ), oder muskulo-skelettale ( $p=0,000$ ) Beschwerdebilder.

Bei Patienten mit verschriebenen Hormonen/ Osteoporose-/ Schilddrüsen-Medikamenten war der Anteil an endokrinen Erkrankungen (61,4 %) größer als der Anteil an Komorbiditäten des Nerven- (20 %) ( $p=0,010$ ), Atmungs- (20 %) ( $p=0,004$ ), Herzkreislauf- (24,6 %) ( $p=0,000$ ), Gefäß- (27,7 %) ( $p=0,003$ ), Gastrointestinal- (37%) ( $p=0,038$ ), Urogenital- (27,7 %) ( $p=0,000$ ) oder Muskel-, Skelett-, Gelenk-, Bindegewebesystems (29,4 %) ( $p=0,000$ ).

Weiterhin, wie angenommen, ging der Konsum von Beta-Blockern (53,5 %) mit diagnostizierter Herz-Kreislaufkrankung einher, was die Prozentwerte von endokrinen (28,6 %) ( $p=0,001$ ) oder dermatologischen Diagnose-Vermerken (22,5 %) ( $p=0,009$ ) überstieg.

Signifikant größer als der Anteil an Herzkreislauf- (0,9 %) war der Anteil an MKG-Beschwerden (16,5 %) bei begleitender Einnahme von Prostaglandin-Analoga/ Parasympatholytika ( $p=0,027$ ).

Abschließend ergänzten Psychopharmaka/ Sedativa/ Benzodiazepine öfter indizierende Erkrankungen der Psyche (27,3 %) als im Vergleich Erkrankungen des Muskel-, Skelett-, Gelenk-, Bindegewebesystems ( $p=0,029$ ).

#### - Analgetika

Es konnte ein signifikanter ( $p_{\text{exakt}}=0,038$ ) Unterschied zwischen dem Prozentsatz an Patienten, die mit einer urogenitalen Erkrankung Analgetika eingenommen haben (3,1 %), zu dem Satz an Personen festgestellt werden, die von Schmerzmitteln auf der Basis von Erkrankungen außerhalb des Urogenitalsystems Gebrauch machten (13,5 %).

#### - Antazida/ PPI

Passend zur Indikation wurden unter Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen 28,8 % Antazida/ PPI verordnet, wohingegen 11 % der Patienten von der gleichen Arzneimittelgruppe Gebrauch machten, ohne direkt eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts diagnostiziert zu haben ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ). Eine ähnliche Konstellation ( $p_{\text{exakt}}=0,045$ ) wurde in Überschneidung zu einer Erkrankung des Urogenitalsystems errechnet. Ausgehend von einer Antazida/ PPI-Einnahme hoben sich 26,2 % der Patienten mit Urogenitalsystem-Erkrankung von 13,5 % der ohne Komorbidität ab. Die Verwendung säureregulierender Mittel wurde vermehrt ( $p_{\text{exakt}}=0,022$ ) in Verbindung mit Erkrankungen der Psyche festgestellt (36,4 %). Unabhängig von psychischen Veränderungen, halfen die Medikamente 15,4 % der Patienten.

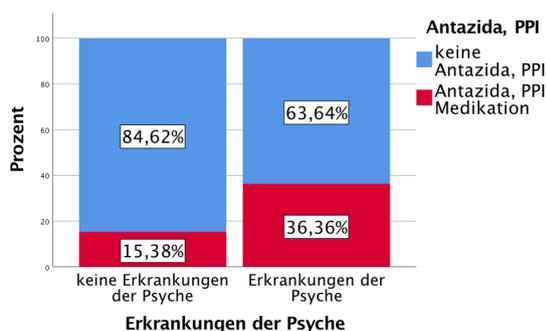


Abbildung 149: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen der Psyche und Antazida/ PPI, KG

Interessanterweise wurden die Säureblocker anteilig bei 60 % der Patienten mit lymphatischer Erkrankung eingesetzt und bei 16,7 % der Personen ohne ( $p_{\text{exakt}}=0,040$ ).

#### - Beta-Blocker

Als hoch signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) errechnete der Chi-Quadrat-Test die Medikation von Beta-Blockern in Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (53,5 %). Die ausschließliche Einnahme ohne kardiale Vorerkrankung traf nur für 6,5 % der Personengruppierung zu.

#### - ACE-Hemmer

Wie erwartet wurden ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) ACE-Hemmer therapeutisch bei 41,2 % der kardial erkrankten Personen eingesetzt. Die isolierte Einnahme ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung betraf einen kleineren Anteil (11,7 %). Die Analysen stellten eine Verbindung ( $p_{\text{exakt}}=0,041$ ) dieser Medikation zu Personen mit HNO-Erkrankungen (9,5 %) fest. Die Verwendung von ACE-Hemmern erfolgte bei 31,8 % ohne Hals-Nasen-Ohren-Erkrankung.

#### - Statin

Der Anteil an Personen mit einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems mit Statin-Medikation betrug 32,5 %. Der Teil war signifikant größer ( $p_{\text{exakt}}=0,011$ ) als der Teil an Personen ohne kardiale Erkrankung, die Statine verordnet hatten (15,6 %). Einhergehend mit Stoffwechselerkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,041$ ) traf dies nur auf 12,5 % der Patienten zu, wobei jedoch darüber hinaus 29,1 % ohne Stoffwechselerkrankung Statine einnahmen. Es ist also davon auszugehen, dass Statine bei Stoffwechselerkrankungen signifikant weniger eingesetzt wurden. Identisch waren die Daten im Sachverhalt mit dermatologischen Auffälligkeiten. Der Einsatz eines Statins, das die Produktion von Cholesterin im Körper hemmt, wird mit dem Hintergrund, vermehrt auftretende Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch erhöhte Cholesterin-Werte zu verhindern <sup>vgl. 91</sup>, erklärt.

#### - Calciumantagonisten

Wie schon in der Fallgruppe wurden Patienten ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) mit kardialer Komorbidität anteilig eher Calciumantagonisten verordnet (24,6 %) als dies ohne der Fall war (5,2 %).

#### - Kalium-, Natrium-Kanalblocker

Kalium-, Natrium-Kanalblocker wurden bei 8,5 % der Patienten mit Gefäßsystemerkrankungen detektiert, jedoch nur bei 1,4 % der Personen mit vaskulärer Integrität ( $p_{\text{exakt}}=0,033$ ).

#### - AT1-Blocker

Hoch signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) war die Diskrepanz zwischen AT1-Blocker-Medikation bei Herz-Kreislauf-Erkrankung (30,7 %) und der Verordnung bei Fehlen dieser Komorbidität (1,3 %).

#### - NO-Donatoren

NO-Donatoren als Arzneimittel ließen sich bei 15,8 % der infektiös befallenen Patienten und demnach ( $p_{\text{exakt}}=0,023$ ) häufiger als bei Patienten ohne infektiöse Erkrankung (2,3 %) zuordnen.

### - Antibiotika, Antiinfektiva

Zur Behandlung infektiöser Erkrankungen wurden bei 21,1 % der betroffenen Patienten Antibiotika oder Antiinfektiva eingesetzt und damit bei einem signifikant größeren Teil ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) als bei jenen mit Präparate-Konsum aus anderem Grund (1,2 %).

### - Verdauungsbeschwerden-Medikamente

Von den Patienten, die keine kardiale Pathogenese diagnostiziert hatten, benötigte keiner Medikamente zur Verdauungsregulation. Signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,043$ ) davon hob sich allerdings ab, dass 6,1 % der Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung Medikamente wie Laxanzien oder Antidiarrhoika nutzten.

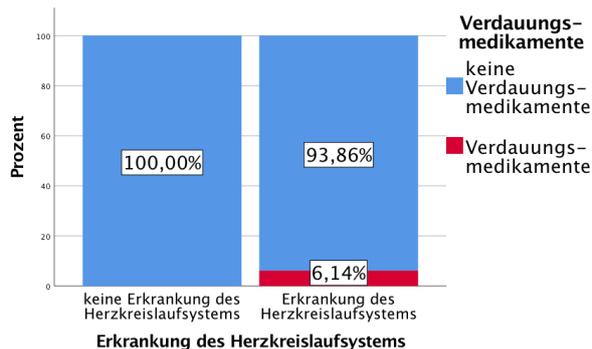


Abbildung 150: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und Verdauungsmittel, KG

### - Antidepressiva

Aus den Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests ließ sich die Abhängigkeit ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) der Antidepressiva von Erkrankungen der Psyche interpretieren. Über die Hälfte der psychisch kranken Personen (54,5 %) nutzte das pharmakologische Angebot an Antidepressiva. Deutlich seltener (3 %) wurde aufgrund anderer therapeutischer Ursachen eine solche Medikation verwendet. Die exakte 2-seitige Signifikanz wurde mit  $p_{\text{exakt}}=0,001$  für die Kreuztabelle zwischen Antidepressiva und MKG-Erkrankungen errechnet. 66,7 % der Patienten mit Mund-Kiefer-Gesicht-Veränderungen benötigten Antidepressiva, wobei anteilig ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) viel weniger (7 %) ohne MKG-Erkrankung stimmungsstabilisierende und -aufhellende Präparate benötigten.

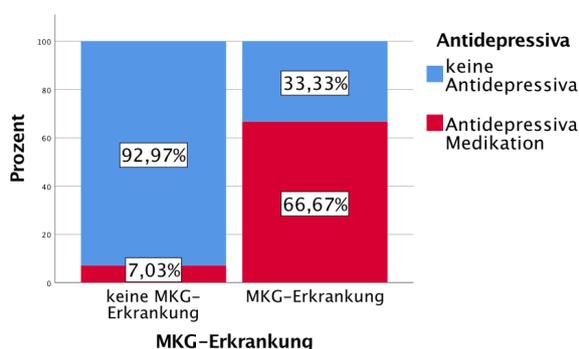


Abbildung 151: Gestapeltes Säulendiagramm, MKG-Erkrankung und Antidepressiva, KG

### - Antidiabetika

Den gleichen Zusammenhang wie in der Fallgruppe konnte auch für die Kontrollgruppe festgestellt werden. Aus der Gruppe kardial vorbelasteter Patienten hatten 22,8 % eine Antidiabetika-Medikation vermerkt, wobei 7,8 % diese ohne Herz-Kreislauf-Erkrankung indiziert hatten ( $p_{\text{exakt}}=0,009$ ).

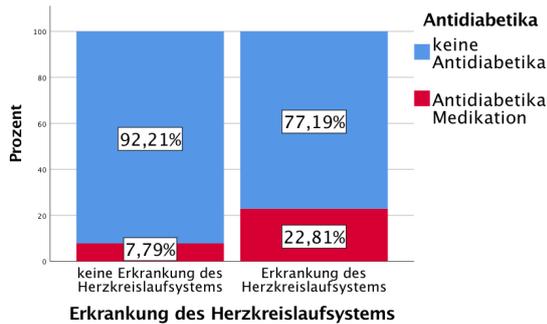


Abbildung 152: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen des Herzkreislaufsystems und Antidiabetika, KG

Der Anteil an Personen mit einer muskulo-skelettalen Erkrankung inklusive Antidiabetika-Gebrauch (24,5 %) war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,011$ ) größer als der Teil mit verordneten Antidiabetika bei fehlenden Beschwerden im Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebesystem (10,4 %). Allerdings war die Anwendung bei endokriner Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) häufiger (37,1 %) als ohne (5 %).

#### - Antihistaminika

Infektiöse Komorbiditäten erforderten bei 15,8 % eine Behandlungsoptimierung mit Antihistaminika, welche anteilig unter Patienten ohne infektiöse Erkrankung signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,014$ ) seltener (1,7 %) eingesetzt wurde.

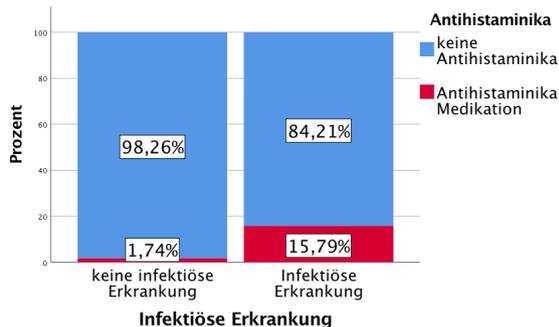


Abbildung 153: Gestapeltes Säulendiagramm, Infektiöse Erkrankung und Antihistaminika, KG

#### - Thrombozytenaggregationshemmer

Der Anteil an Patienten mit einer neurologischen Erkrankung unter Thrombozytenaggregationshemmer-Konsum (32 %) unterschied sich signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,042$ ) von jenem mit funktionsunbeeinträchtigtem Nervensystem und gleicher Medikation (14,5 %). Selbstverständlich überschneidet sich die Einnahme mit 25,4 % der kardial Erkrankten eher ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) als mit Herzgesunden (3,9 %). Unter Patienten mit HNO-Erkrankung gab es keinerlei Fall mit begleitendem Thrombozytenaggregationshemmer-Bedarf ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ ).

#### - Urikostatika

Fünfundzwanzig Prozent der Patienten mit einer Erkrankung des Auges wurden therapeutisch mit Urikostatika oder verwandten Präparaten behandelt. Der Anteil an allen Patienten ohne ophthalmologische Erkrankung mit Arzneimitteln wie Urikostatika, lag bei 5 % und damit signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,030$ ) niedriger. Außerdem fiel diese Gruppe, gemessen an der Kohorte kardial erkrankter Personen, anteilig ( $p_{\text{exakt}}=0,029$ ) häufiger (9,6 %) auf, als es gemessen an den Personen ohne Herzkreislaufvorerkrankung (1,3 %) der Fall war. Der Personenanteil, der an einer unter „Sonstiges“

eingeorordneten Erkrankung litt und Urikostatika auf dem Medikationsplan stehen hatte, betrug 27,3 %. Bezogen auf alle genauer definierten Komorbiditätsfälle, lag der Anteil an Personen mit Urikostatika-Verordnung bei 5 % ( $p_{\text{exakt}}=0,024$ ).

#### - Antitussiva/ Bronchodilatoren

Die Indikation erfüllend konnte analysiert werden, dass signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) mehr Personen mit einer Erkrankung des Atmungssystems mit Arzneimitteln der Sparte Antitussiva oder Bronchodilatoren therapiert wurden (26,7 %), als dass die Medikation eine andere Erkrankung voraussetzte (1,9 %). Außerdem tauchten sie in Verbindung mit muskulo-skelettal erkrankten Personen (1,2 %) seltener auf als bei intaktem Bewegungs- und Halteapparat (9,4 %) ( $p_{\text{exakt}}=0,024$ ).

#### - Chemotherapeutika, Zytostatika

Verlässt man sich auf die Analyseergebnisse, so kann davon aus gegangen werden, dass die Chemotherapeutika/ Zytostatika-Medikation von einem gleichzeitigen Auftreten von Neoplasien abhängig war, da 4,8 % der Patienten mit malignen Neoplasien damit therapiert wurden ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ). Der alleinige Nutzen ohne verursachende Krebserkrankung kam nicht vor.

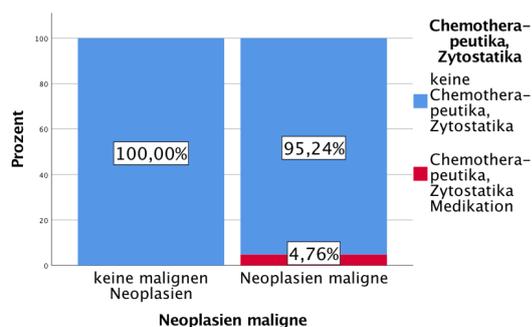


Abbildung 154: Gestapeltes Säulendiagramm, Neoplasien maligne und Chemotherapeutika, Zytostatika, KG

#### - Diuretika

Von den Herzkreislauf-Patienten profitierten 33,3 % von der Wirkung durch Diuretika, wobei dies auch bei 5,2 % ohne kardiale Erkrankung der Fall war ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ).

#### - Hormone, Osteoporose-, Schilddrüsenmedikamente

Von den kardial beeinträchtigten Personen nutzten 24,6 % das Angebot von Hormonen, Osteoporose- und Schilddrüsenmedikamenten ( $p_{\text{exakt}}=0,011$ ). Dies taten auch 42,9 % der Herzkreislaufsystem-Gesunden. Signifikanter war ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) allerdings der Umstand, dass 61,4 % mit endokriner Erkrankung sich mit der entsprechenden pharmazeutischen Therapie behandeln ließen, so wie es nur für 14,9 % jener Patienten mit intaktem endokrinen System galt.

#### - Kontrazeptiva

Alle Personen mit Erkrankung des Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebesystems nutzten keine Kontrazeptiva zur Empfängnisverhütung ( $p_{\text{exakt}}=0,005$ ). Der Gebrauch umfasste 8,5 % der Patienten mit funktionstüchtigem Bewegungsapparat. Dafür war der Anteil an unter einer Stoffwechselerkrankung leidenden Personen unter Kontrazeptiva-Einnahme (12,5 %) signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,021$ ) größer als der hormonell verhütende Teil ohne derartige Komorbidität (2,6 %). Identische Werte ergaben sich im Kontext mit dermatologischen Auffälligkeiten.

### - Psychopharmaka

Die Psychopharmaka-Medikation kann als abhängig von Erkrankungen der Psyche ausgewertet werden ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), denn unter Personen mit Verhaltensstörungen profitierten 27,3 % von der Therapie mit Psychopharmaka. Wirkung versprachen sich auch 3 % der psychisch Gesunden.

### - Parkinsonmedikamente

Arzneimittel wie sie zur Behandlung von Parkinson verwendet werden, nahmen 12 % der neurologisch beeinträchtigten Patienten ein ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ). Ausnahmefälle (0,6 %) aus der Kohorte der als nicht neurologisch auffälligen diagnostizierten Personen konsumierten trotzdem Parkinsonmedikamente. Der Anteil an Patienten, die eine Gefäßsystemerkrankung hatten, und Arzneimittel dieser Klasse verordnet bekamen (6,4 %) war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ) größer als der Anteil an Personen mit Medikation ohne vaskuläre Problematik (0,7 %).

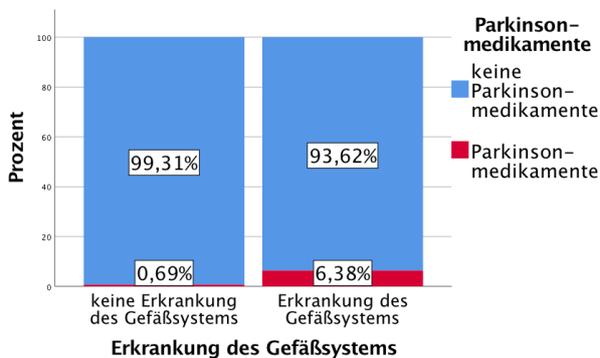


Abbildung 155: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Parkinsonmedikamente, KG

### 4.2.30 Lokalisation Biopsie und Komorbiditäten

Fallgruppe:

Betrachtete man die Fallgruppe ( $p=0,018$ ) separat Komorbidität für Komorbidität, so war auffällig, dass die Biopsien am häufigsten an den Unterschenkeln vorgenommen wurden.

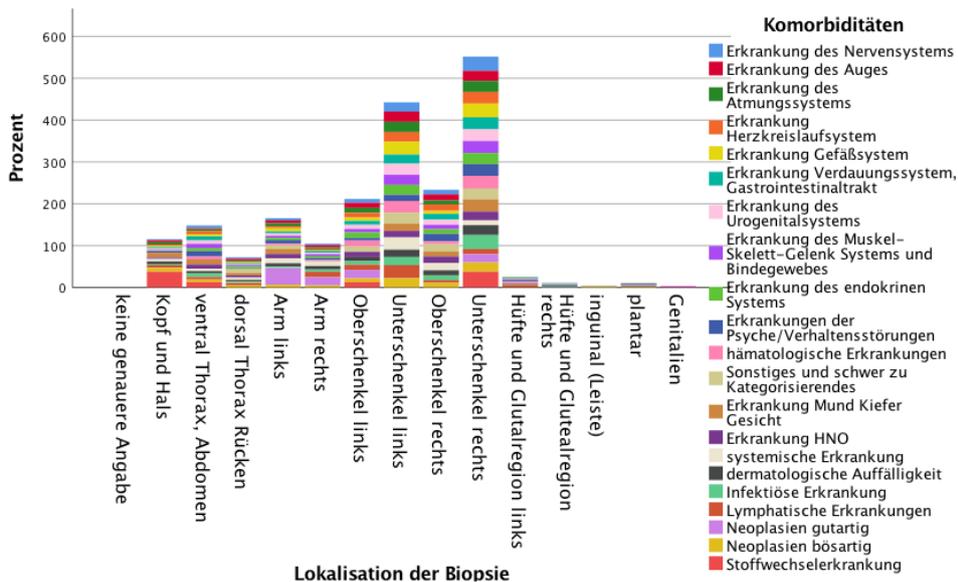


Abbildung 156: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Komorbiditäten, FG

Die einzige Ausnahme war die Gewebeabnahme am linken Arm (bei 50 %) innerhalb der Patienten mit gutartigen Neoplasien. Weiterhin wurden bei unter Patienten mit systemischen (17,6 %) und psychischen/ verhaltenspathologischen Erkrankungen (22 %) Biopsien mehrfach am rechten Oberschenkel getätigt.

Jeweils die Lokalisation der Biopsien betrachtet, fällt eine deutliche Häufung zusammen mit Herz-Kreislauf-erkrankungen auf (Kopf/ Hals 45 %, Arm links 46,4 %, Oberschenkel links sowie rechts 64,7 %, Unterschenkel links 51,6 %, Unterschenkel rechts 52,3 %, Hüft- und Glutealregion links 33,3 % oder rechts 40 % und 100 % inguinal).

Alle plantar abgenommenen Biopsien fanden bei Patienten mit gleichzeitiger Erkrankung des Atmungssystems oder des Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebesystems statt.

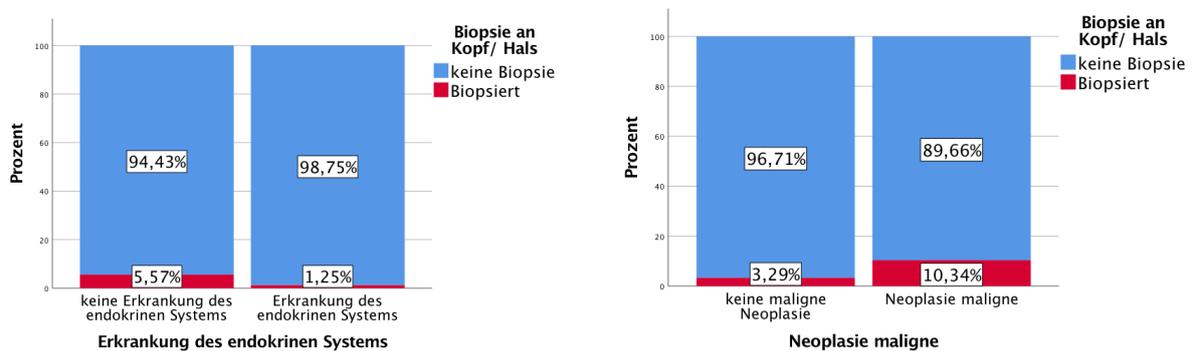
Ventral am Thorax/ Abdomen (59 %) sowie am rechten Arm (47,6 %) biopsierte Patienten hatten vermehrt Erkrankungen des Verdauungssystems. Für den linken Arm kamen zu 46,4 % vaskuläre Erkrankungen hinzu.

Die Hälfte der dorsal am Thorax/ Rücken und ein Drittel der in Hüft- und Glutealregion links Biopsierten litten unter Erkrankungen des Muskel-, Skelett-, Gelenk- und Bindegewebes.

In rechter Hüft- und Glutealregion lokalisierte und zu biopsierende Läsionen häuften sich kombiniert mit Komorbiditäten wie dermatologischen Auffälligkeiten, infektiösen oder wie schon oben erwähnt Herz-Kreislauf-erkrankungen zu je 40 %.

	Komorbidität
Lokalisation Biopsie	

Der Anteil an Patienten mit einer Erkrankung des endokrinen Systems, die an Kopf/ Hals biopsiert wurden, war signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ) kleiner als der Anteil ohne Erkrankung des endokrinen Systems, die an Kopf und Hals biopsiert wurden. Dafür wurden signifikant mehr Patienten mit einer malignen Neoplasie ( $p_{\text{exakt}}=0,023$ ) dort biopsiert als ohne.



Abbildungen 157 und 158: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des endokrinen Systems/ Neoplasien maligne und Biopsie an Kopf/ Hals, FG

Biopsien an Kopf und Hals wurden bei Patienten mit Stoffwechselerkrankung signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) öfter vorgenommen (37,5 %) als bei Patienten ohne Stoffwechselerkrankung (3,6 %).

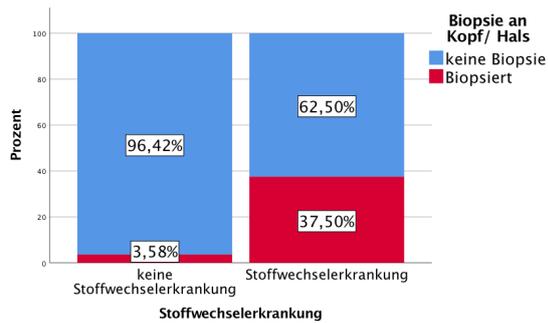
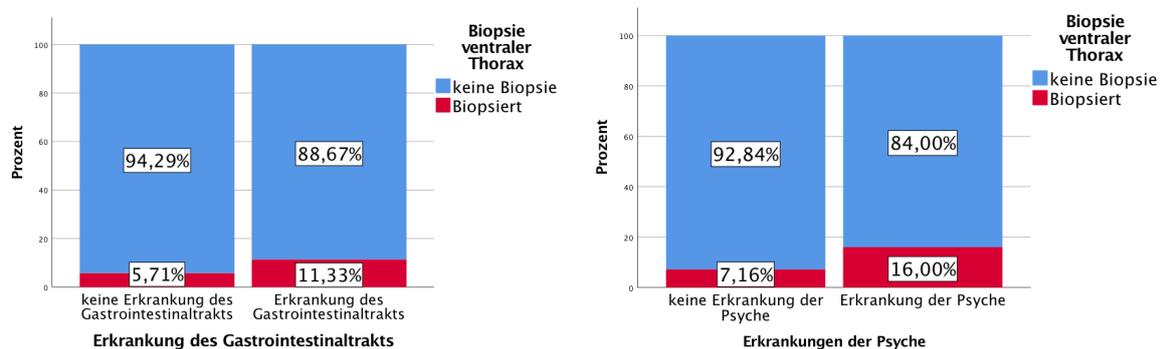


Abbildung 159: Gestapeltes Säulendiagramm, Stoffwechselerkrankung und Biopsie an Kopf/ Hals, FG

Biopsien ventral am Thorax wurden bei Personen mit einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ ) und der Psyche ( $p_{\text{exakt}}=0,048$ ) im Vergleich zu gesunden Personen mehrfach getätigt.



Abbildungen 160 und 161: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts/ Erkrankungen der Psyche und Biopsie ventraler Thorax, FG

Das gleiche galt für die Verbindung von Biopsien am Arm links und Patienten mit benignen Neoplasien ( $p_{\text{exakt}}=0,018$ ), für Biopsien am Arm rechts und dermatologischen Auffälligkeiten ( $p_{\text{exakt}}=0,012$ ), für Biopsien am Oberschenkel links und Erkrankungen des endokrinen Systems ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ ), für Biopsien am Unterschenkel links und Erkrankungen des Gefäßsystems ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ), für Biopsien am Oberschenkel rechts und Erkrankungen des Herzkreislaufsystems ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ) sowie für Biopsien plantar und Erkrankungen Atmungssystems ( $p_{\text{exakt}}=0,046$ ).

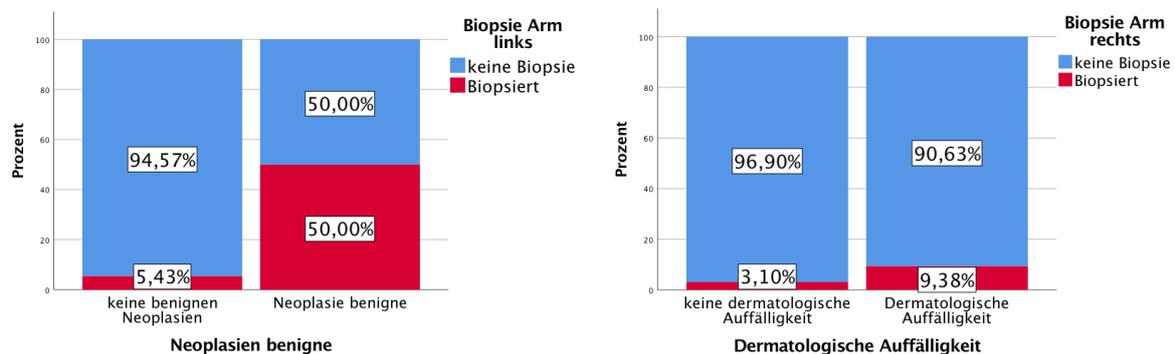


Abbildung 162: Gestapeltes Säulendiagramm, Neoplasien maligne und Biopsie Arm links, FG

Abbildung 163: Gestapeltes Säulendiagramm, dermatologische Auffälligkeit und Biopsie Arm rechts, FG

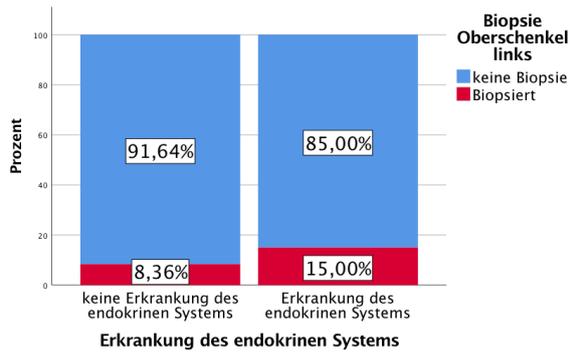


Abbildung 164: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Biopsie Oberschenkel links, FG

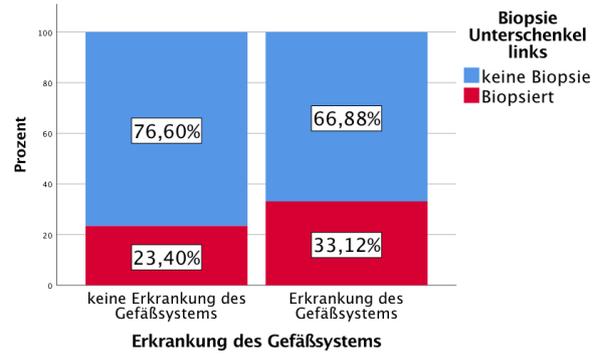


Abbildung 165: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Biopsie Unterschenkel links, FG

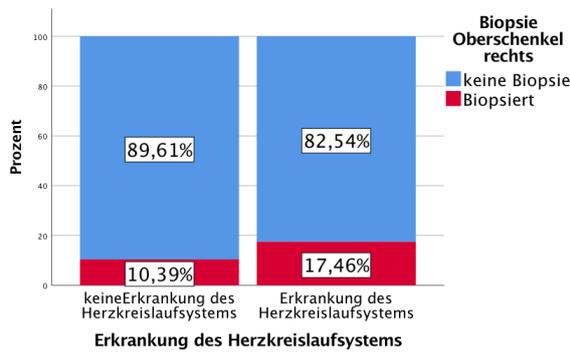


Abbildung 166: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Biopsie Oberschenkel rechts, FG

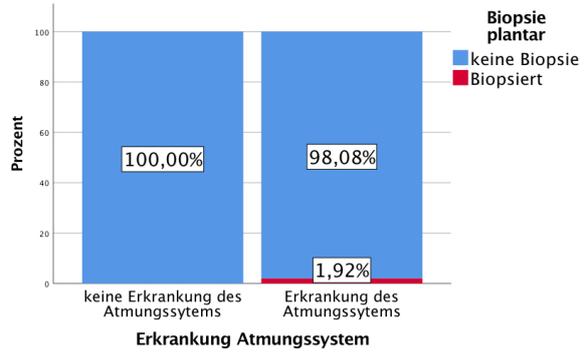


Abbildung 167: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Biopsie plantar, FG

Umgekehrt war der Anteil an Personen, die ohne vaskuläre Erkrankung des Gefäßsystems am rechten Oberschenkel eine Gewebeprobe entnommen bekamen, größer ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ) als der Teil mit lädierten Gefäßen.

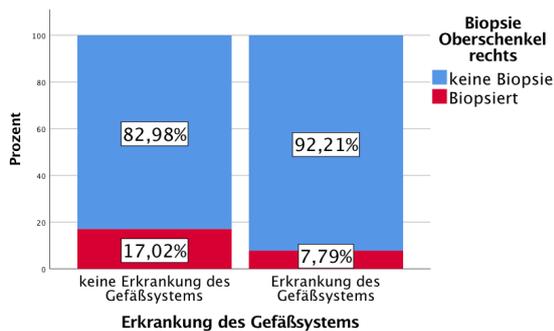


Abbildung 168: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Biopsie Oberschenkel rechts, FG

Kontrollgruppe:

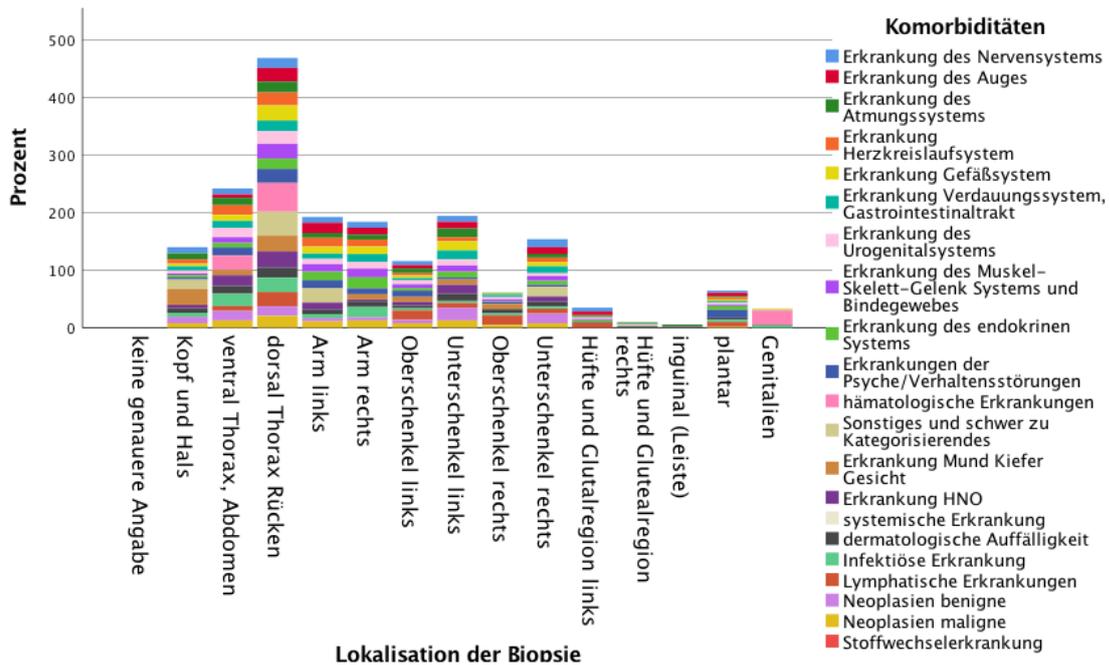


Abbildung 169: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Komorbiditäten, KG

In drei signifikanten Konstellationen war der Anteil an Personen, denen eine Biopsie einer bestimmten Körperstelle entnommen wurde, ohne untersuchte Komorbidität größer als der Anteil mit. Dies traf für eine Biopsie an Kopf/ Hals und Erkrankungen des Muskel-, Skelett-, Bindegewebesystems ( $p_{\text{exakt}}=0,045$ ) sowie für Biopsien am Unterschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,040$ ) und am Oberschenkel rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ) und Herzkreislauferkrankungen zu.

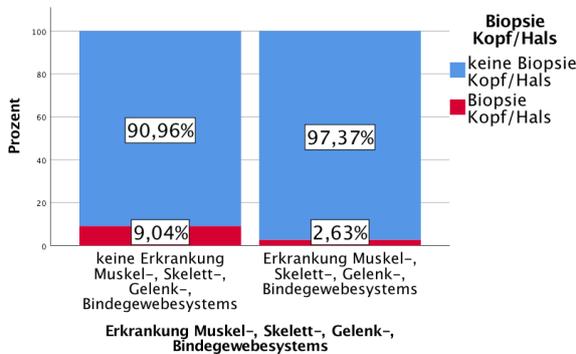
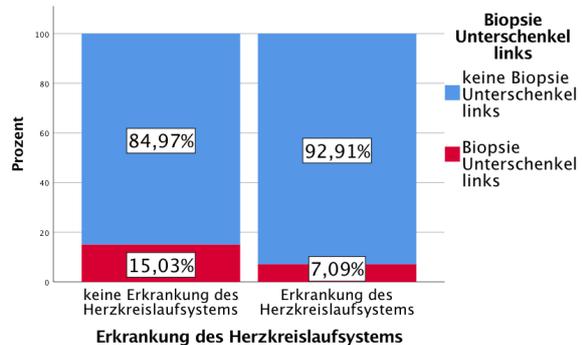
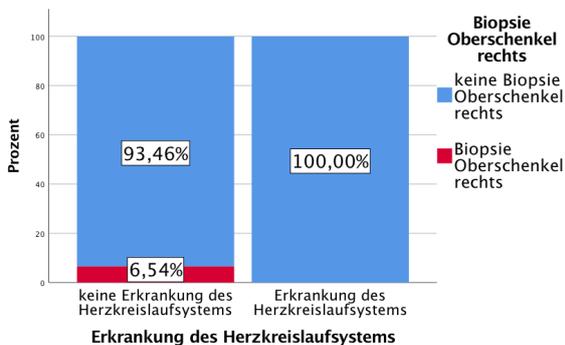


Abbildung 170: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung Muskel-, Skelett-, Gelenksystem und Biopsie Kopf/ Hals, KG



Abbildungen 171 und 172: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Biopsie Oberschenkel rechts und Biopsie Unterschenkel links, KG

Allerdings konnte in acht anderen Kombinationen ein deutlicher Unterschied im Anteil der Biopsierten, der schwerpunktmäßig in Verbindung mit einer vorliegenden Komorbidität vertreten war, zu dem Anteil ohne, festgestellt werden. Dies galt für Personen mit einer entnommenen Biopsie an Kopf/ Hals und MKG-Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,015$ ), für jene mit Biopsie am rechten Arm und Erkrankung des endokrinen Systems ( $p_{\text{exakt}}=0,018$ ), für jene mit Biopsie am linken Unterschenkel und Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ( $p_{\text{exakt}}=0,049$ ), für Patienten mit Gewebeproben am Oberschenkel rechts und Stoffwechselerkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,017$ ), dermatologischen Auffälligkeiten ( $p_{\text{exakt}}=0,017$ ) oder lymphatischen Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,029$ ), für solche mit Biopsie plantar und Erkrankung der Psyche ( $p_{\text{exakt}}=0,010$ ) sowie für genital Biopsierte mit hämatologischer Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ ).

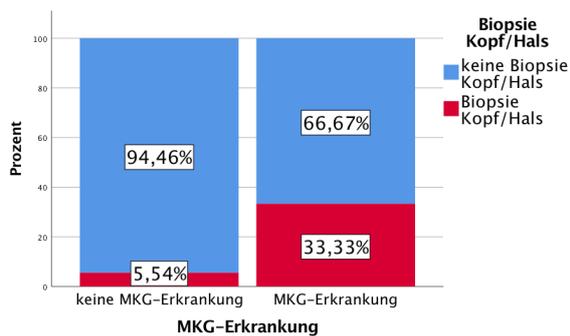


Abbildung 173: Gestapeltes Säulendiagramm, MKG-Erkrankung und Biopsie Kopf/ Hals, KG

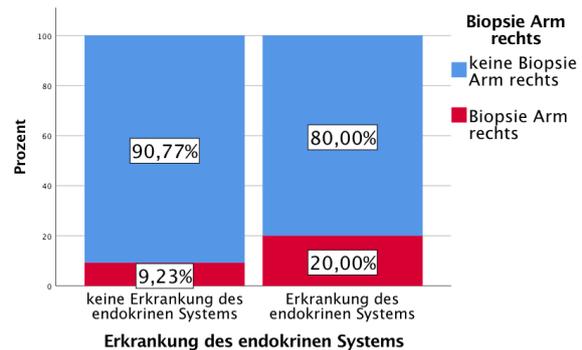


Abbildung 174: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Biopsie Arm rechts, KG

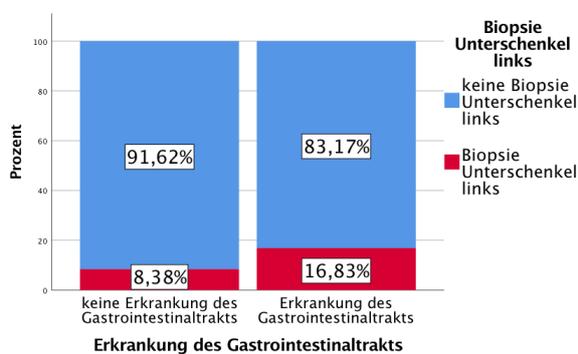


Abbildung 175: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Biopsie Unterschenkel links, KG

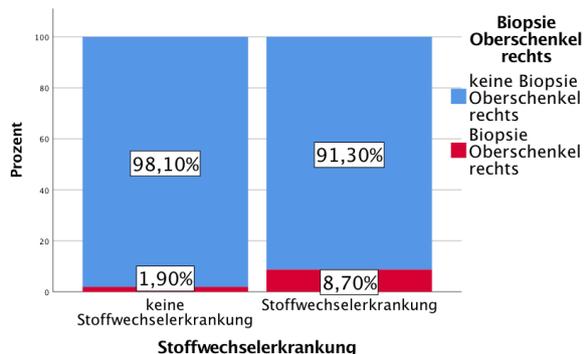
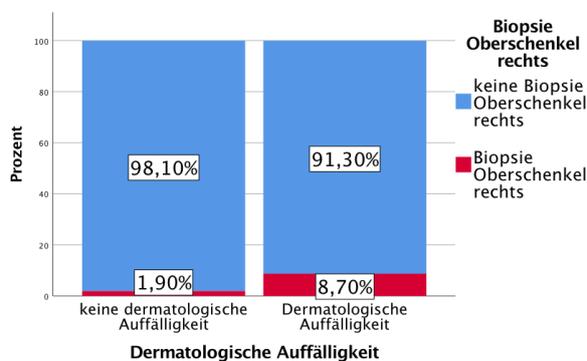
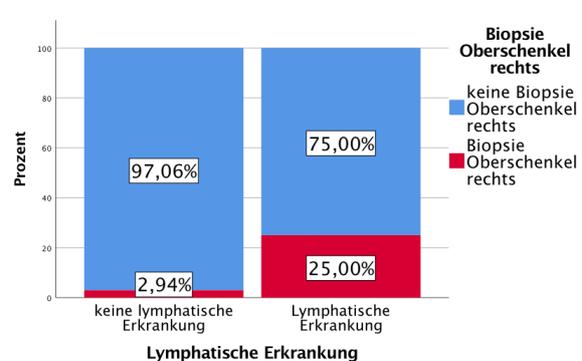


Abbildung 176: Gestapeltes Säulendiagramm, Stoffwechselerkrankung und Biopsie Oberschenkel rechts, KG



Abbildungen 177 und 178: Gestapelte Säulendiagramme, dermatologische Auffälligkeit/ lymphatische Erkrankung und Biopsie Oberschenkel rechts, KG



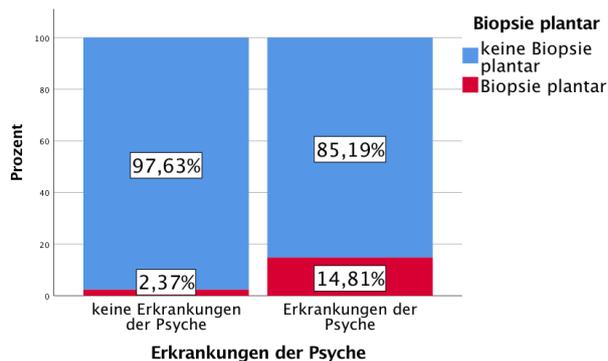


Abbildung 179: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankungen der Psyche und Biopsie plantar, KG

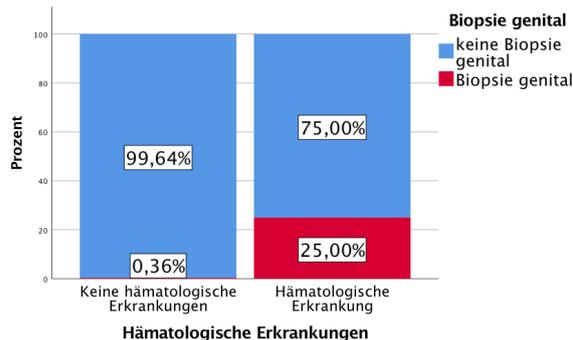


Abbildung 180: Gestapeltes Säulendiagramm, hämatologische Erkrankungen und Biopsie genital, KG

#### 4.2.31 Lokalisation der Biopsie und Lokalisation der Läsion/ akzessorischer Hautbefunde

Anlass für die Kreuztabelle war die Fragestellung, ob sich die Lokalisation der Biopsie und Lokalisation der Läsionen decken. Dies kann ganz klar, wie erwünscht, bejaht werden. Vor dem Hintergrund potenziell auftretender skip lesions hätte es womöglich mehrere Biopsien an unterschiedlichen Stellen benötigt.

Wie zu erwarten hatten beispielsweise alle Patienten, die an Kopf und Hals biopsiert wurden, auch dort eine Läsion. Überraschend ergab die Analyse, dass Patienten, bei denen eine Biopsie in der Hüft- und Glutealregion (66,7 % links und 80 % rechts) vorgenommen wurde, vor allem zusätzlich an beiden Oberschenkeln Läsionen hatten, sogar häufiger als im eigentlichen Biopsiegebiet. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass diese Körperbereiche extrem nahe beieinander liegen und sich daher fließend überschneiden.

	Lokalisation Läsion
Lokalisation Biopsie	

Wie erwartet wurden signifikant mehr Patienten der Fallgruppe mit örtlich beschriebener Läsion dort biopsiert, als jene, die dieserorts keine Befunde dokumentiert hatte. Dazu zählten die Regionen Kopf/ Hals ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), ventral ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), dorsal ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), die Arme links ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) und rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,018$ ), Ober- und Unterschenkel beidseits (je  $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), Hüft- und Glutealregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ) und rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,031$ ) sowie plantar ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ).



Abbildung 181: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Kopf/ Hals, FG

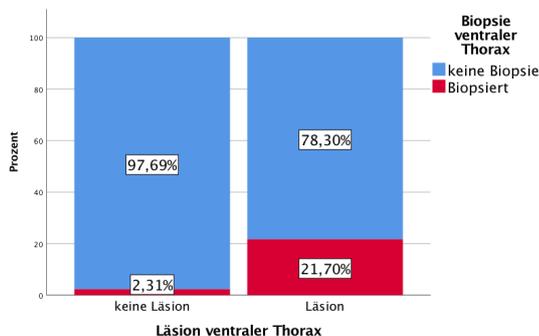


Abbildung 182: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie ventraler Thorax, FG

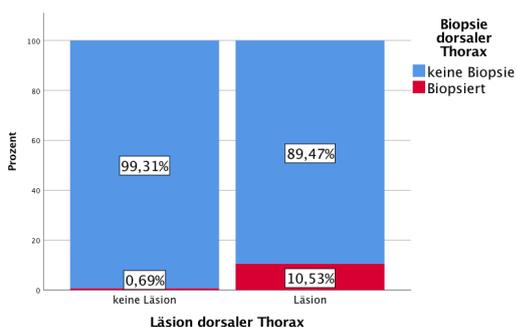


Abbildung 183: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie dorsaler Thorax, FG

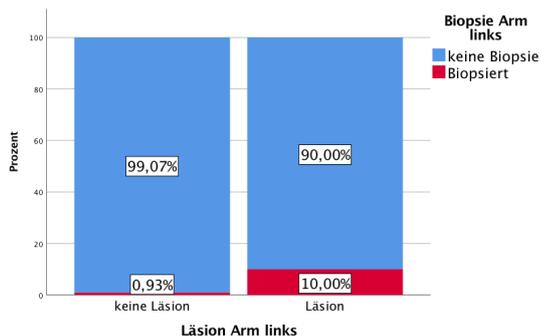


Abbildung 184: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Arm links, FG

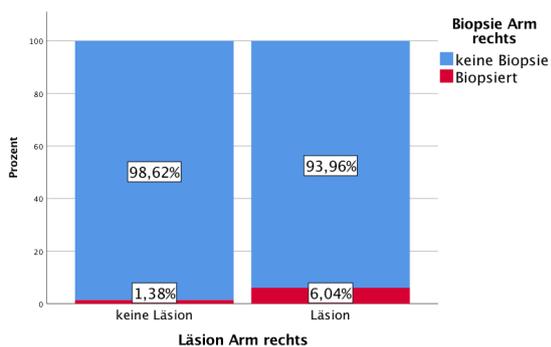


Abbildung 185: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Arm rechts, FG

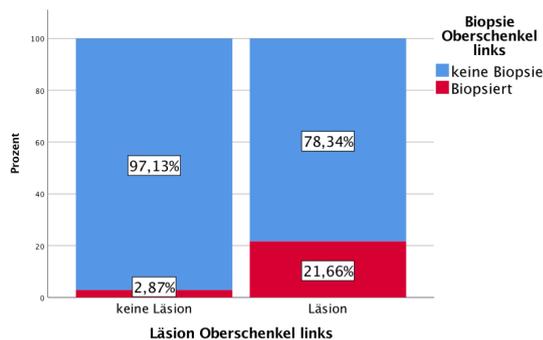


Abbildung 186: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Oberschenkel links, FG

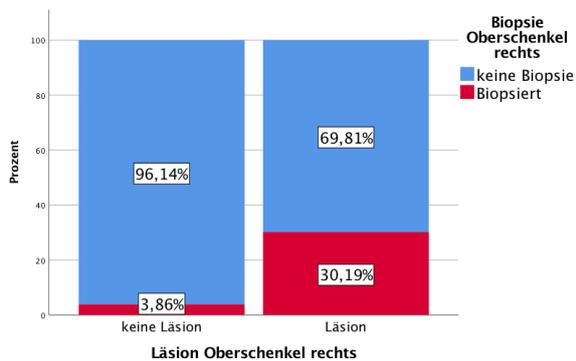


Abbildung 187: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Oberschenkel rechts, FG

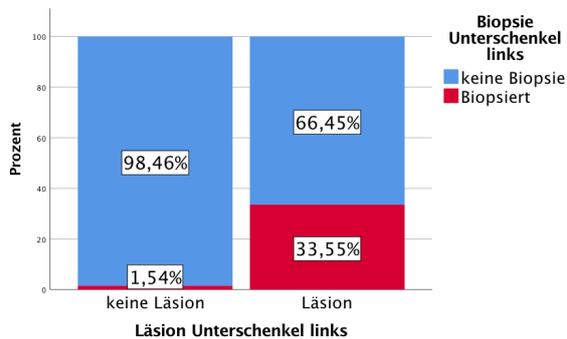


Abbildung 188: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Unterschenkel links, FG

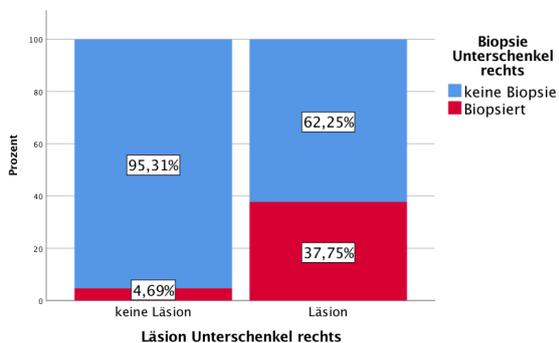


Abbildung 189: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Unterschenkel rechts, FG

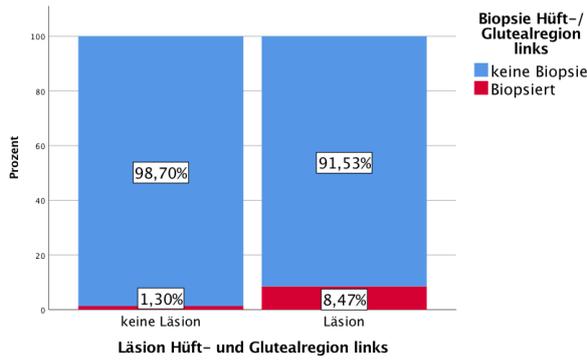


Abbildung 190: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Hüft- und Glutealregion links, FG

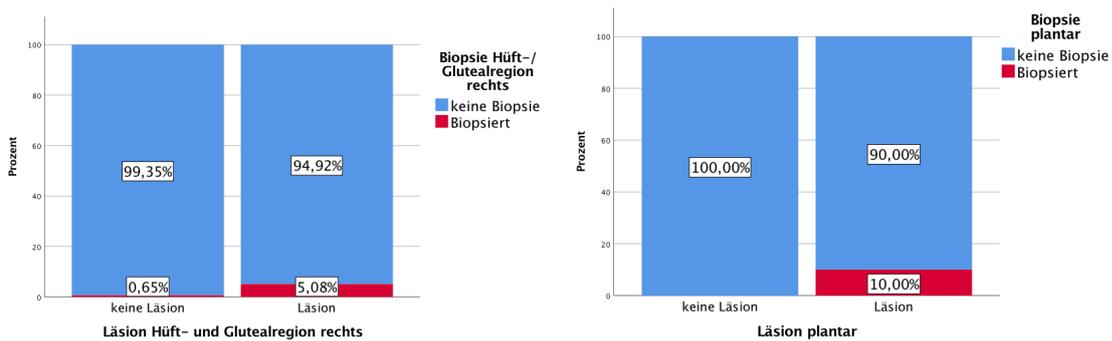
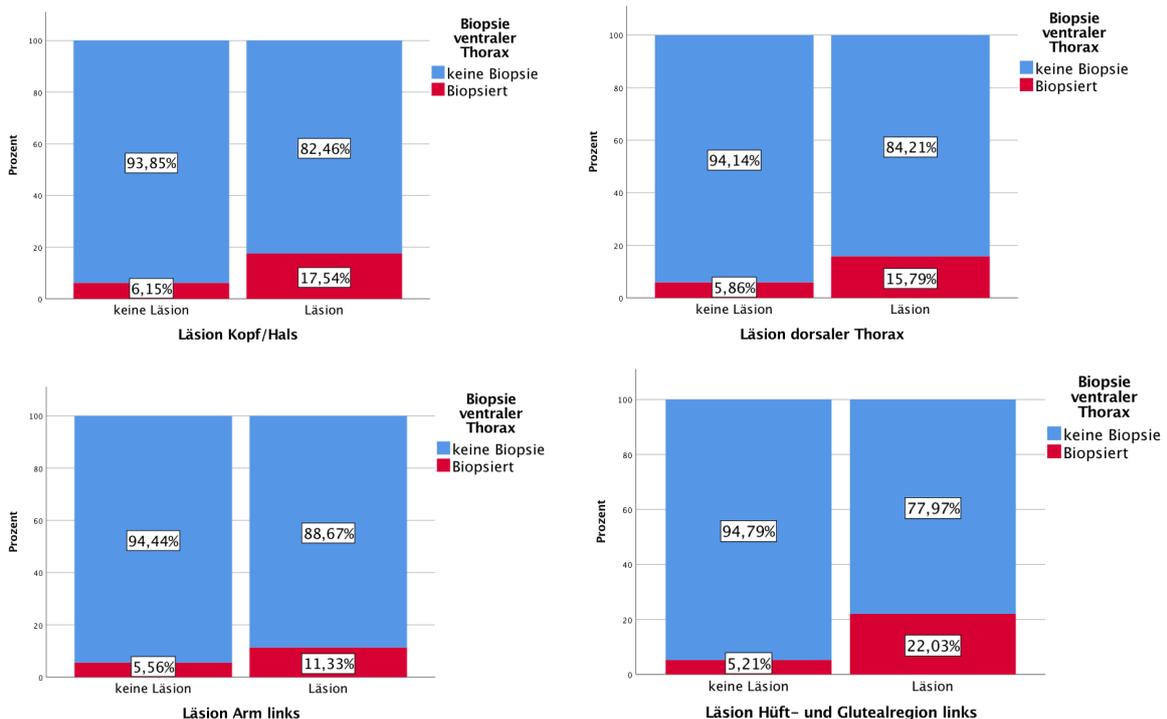


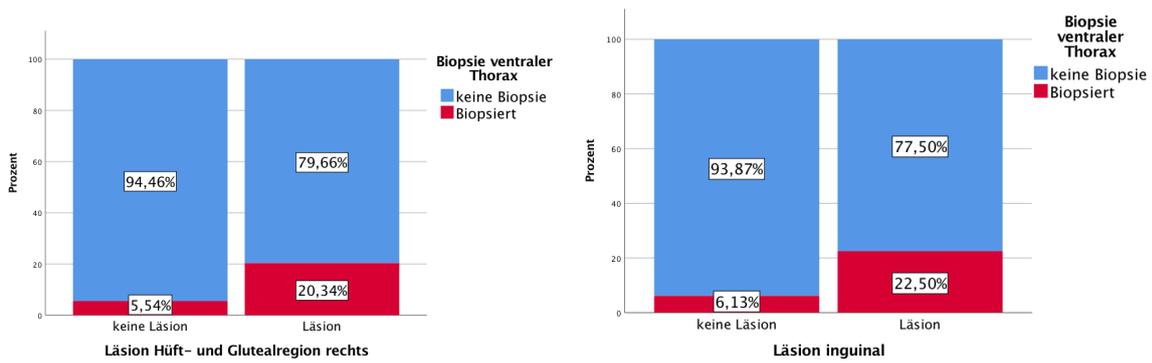
Abbildung 191: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie Hüft- und Glutealregion rechts, FG

Abbildung 192: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion und Biopsie plantar, FG

Gewisse Biopsie-Orte überschnitten sich bei Patienten häufiger mit bestimmten Läsions-Umfeldern als es bei Personen, die keine Effloreszenzen angaben, der Fall war:

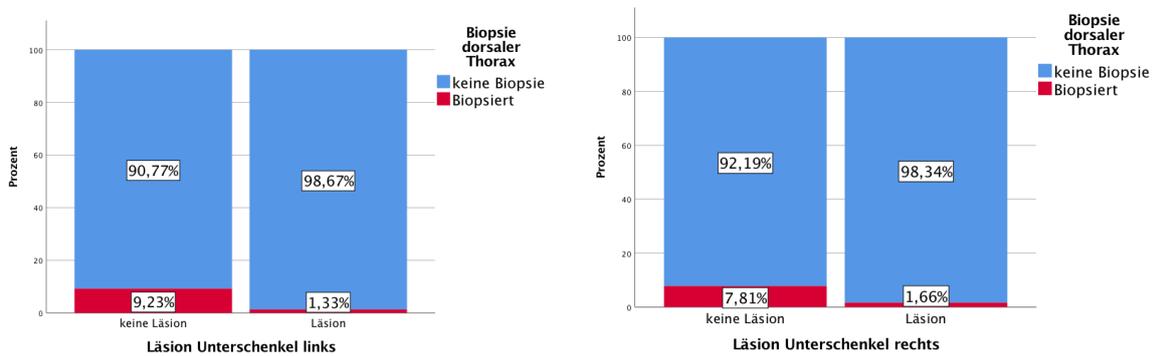
- Biopsie ventral und Läsion Kopf/ Hals ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ), Läsion dorsal ( $p_{\text{exakt}}=0,008$ ), Läsion am linken Arm ( $p_{\text{exakt}}=0,050$ ), Hüft- und Genitalregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) und rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), Läsion inguinal ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ )





Abbildungen 193-198: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Kopf, Hals/ Läsion dorsal/ Läsion linker Arm/ Hüft- und Genitalregion links/ rechts/ Läsion inguinal und Biopsie ventraler Thorax, FG

- Biopsie dorsal und Läsion am Unterschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) und rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,017$ )



Abbildungen 199 und 200: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel links/ Unterschenkel rechts und Biopsie dorsaler Thorax, FG

- Biopsie Arm links und Läsion Arm rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ )

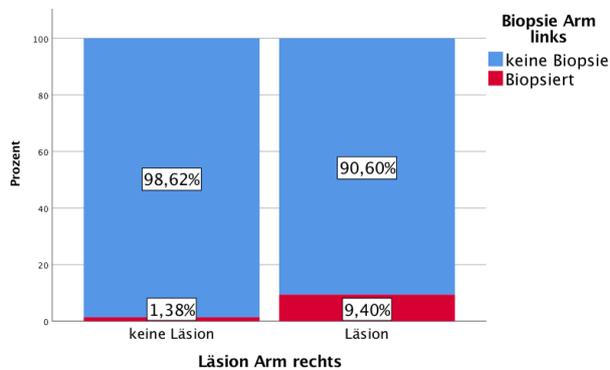


Abbildung 201: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Arm rechts und Biopsie Arm links, FG

- Biopsie Arm rechts und Läsion Arm links ( $p_{\text{exakt}}=0,018$ )

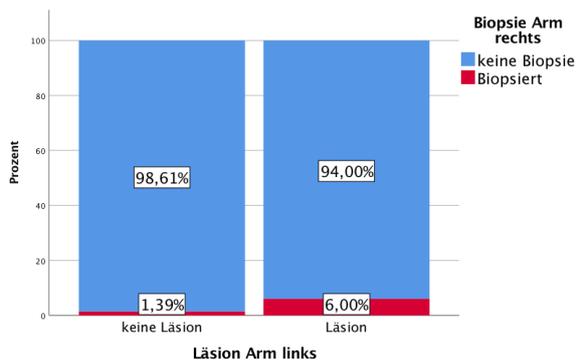
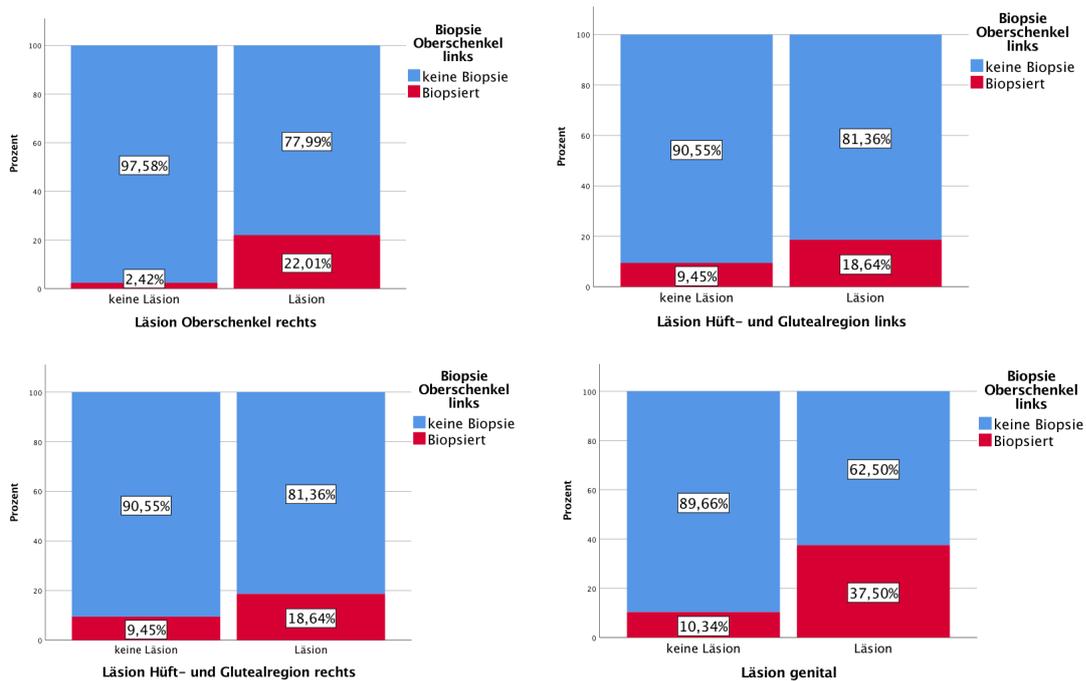


Abbildung 202: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Arm links und Biopsie Arm rechts, FG

- Biopsie Oberschenkel links und Läsion Oberschenkel rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), Läsion Hüft- und Genitalregion links und rechts je ( $p_{\text{exakt}}=0,044$ ) oder Läsion genital ( $p_{\text{exakt}}=0,046$ )



Abbildungen 203-206: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Oberschenkel rechts/ Läsion Hüft- und Glutealregion links/ rechts/ Läsion genital und Biopsie Oberschenkel links, FG

- Biopsie Unterschenkel links und Läsion Unterschenkel rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,021$ )

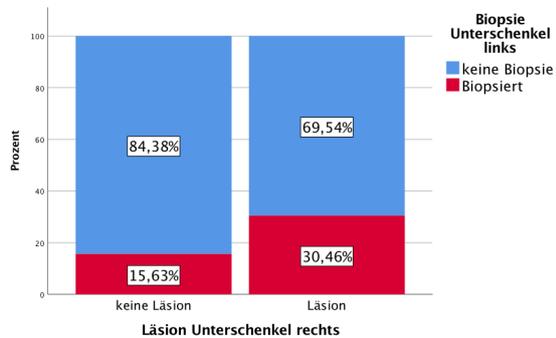
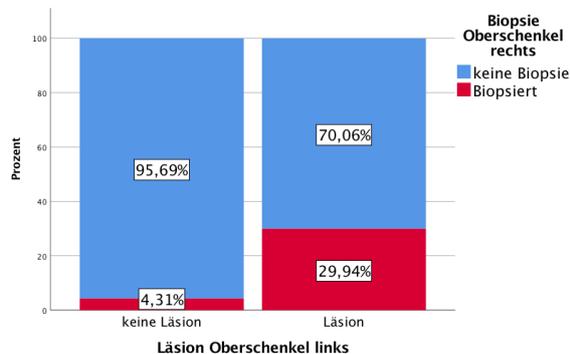
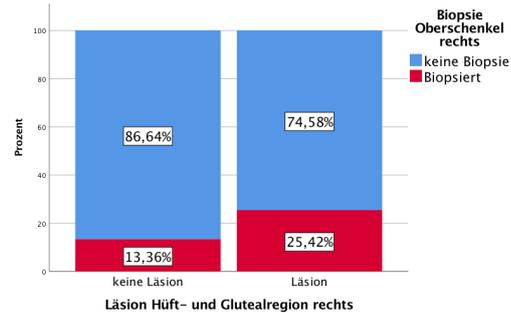
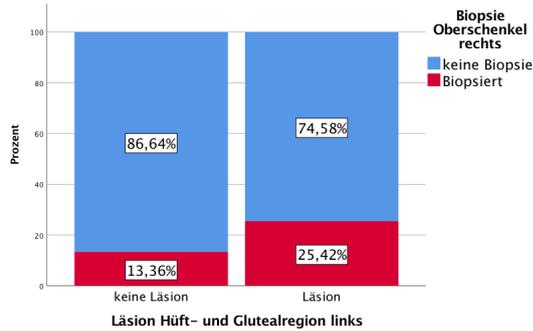


Abbildung 207: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Unterschenkel rechts und Biopsie Unterschenkel links, FG

- Biopsie Oberschenkel rechts und Läsion Oberschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) oder Läsion Hüft- und Glutealregion beidseits je ( $p_{\text{exakt}}=0,028$ )





Abbildungen 208-210: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Oberschenkel links/ Läsion Hüft- und Glutealregion links/ rechts und Biopsie Oberschenkel rechts, FG

- Biopsie Unterschenkel rechts und Läsion Unterschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ )

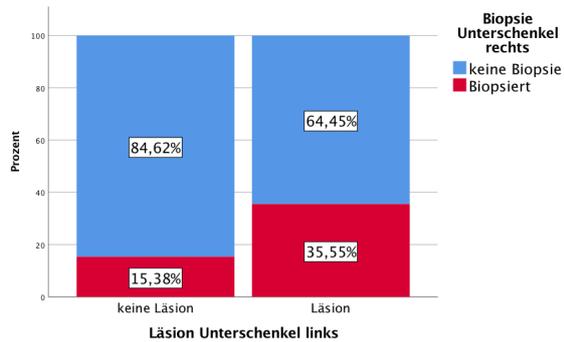
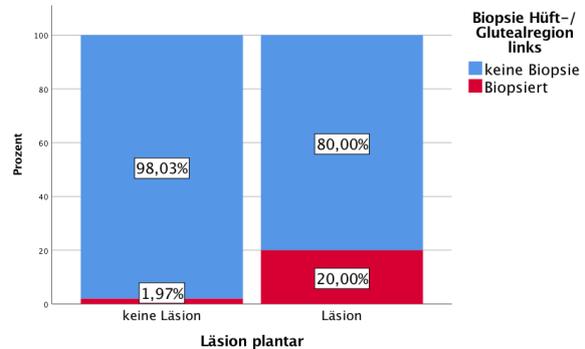
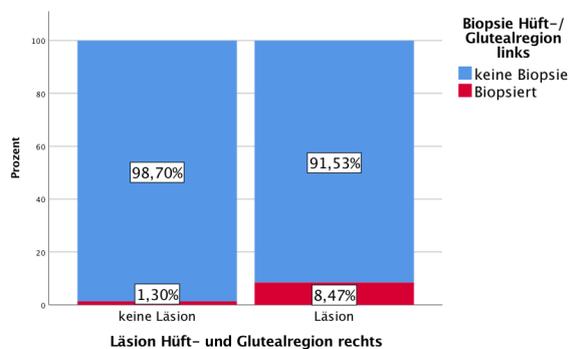


Abbildung 211: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Unterschenkel links und Biopsie Unterschenkel rechts, FG

- Biopsie Hüft- und Glutealregion links und Läsion Hüft- und Glutealregion rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ) oder und Läsion plantar ( $p_{\text{exakt}}=0,022$ )



Abbildungen 212 und 213: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Hüft- und Glutealregion rechts/ Läsion plantar und Biopsie Hüft- und Glutealregion links, FG

- Biopsie Hüft- und Glutealregion rechts und Läsion Hüft- und Glutealregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,031$ )

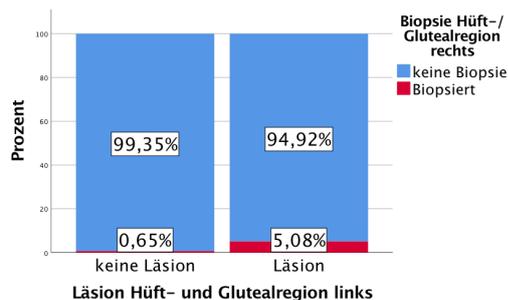


Abbildung 214: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Hüft- und Glutealregion links und Biopsie Hüft- und Glutealregion rechts, FG

Umgekehrt war der an einer vermerkten Stelle biopsierte Personenanteil ohne Läsionen in zuordbaren Regionen teilweise signifikant größer als der Teil mit Läsionen:

- Personen mit Biopsie am ventralen Thorax und ohne Läsion am linken Unterschenkel ( $p_{\text{exakt}}=0,006$ )

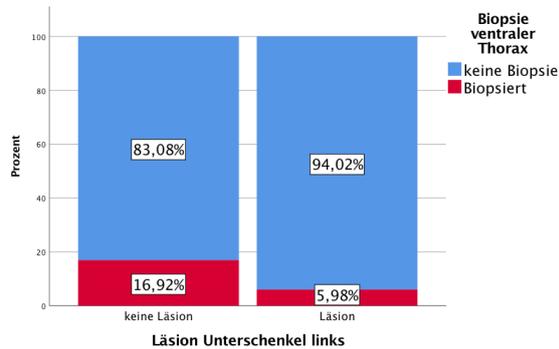
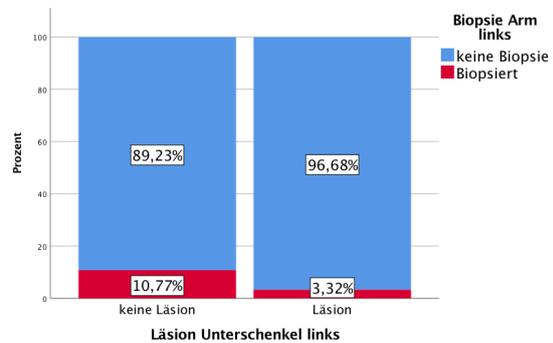
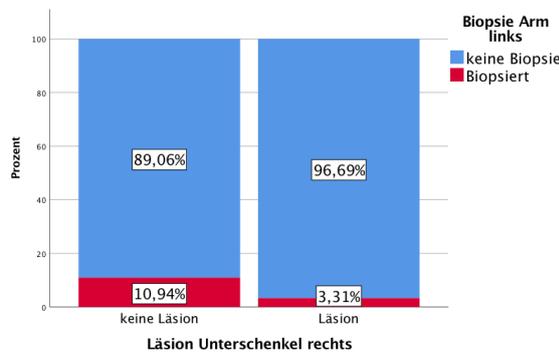


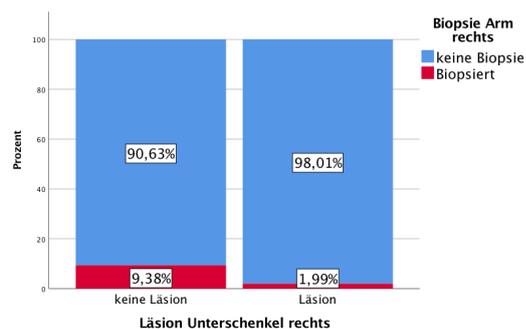
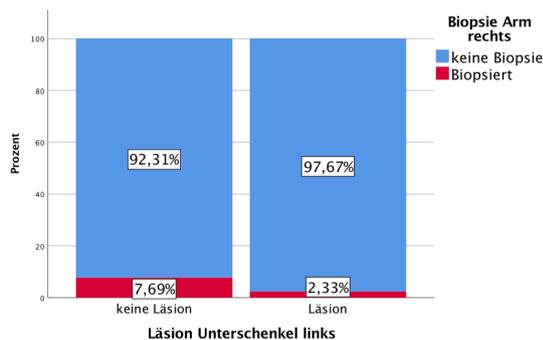
Abbildung 215: Gestapeltes Säulendiagramm, Läsion Unterschenkel links und Biopsie ventraler Thorax, FG

- Biopsie am Arm links und ohne Läsionen am linken ( $p_{\text{exakt}}=0,018$ ) und rechten ( $p_{\text{exakt}}=0,016$ ) Unterschenkel



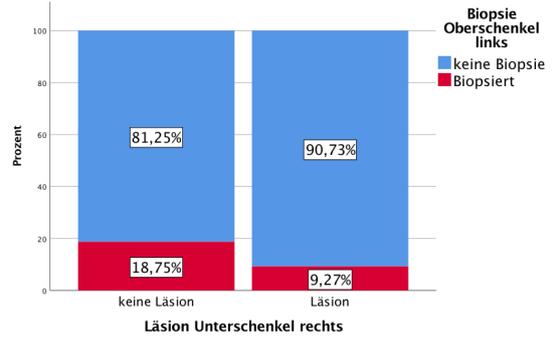
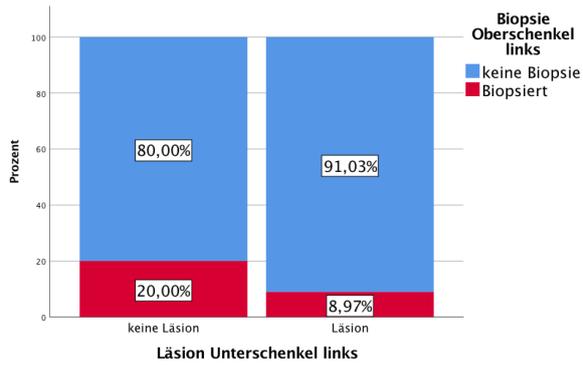
Abbildungen 216 und 217: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel rechts/ links und Biopsie Arm links, FG

- Biopsie am Arm rechts und ohne Läsion am Unterschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,044$ ) und rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,009$ )



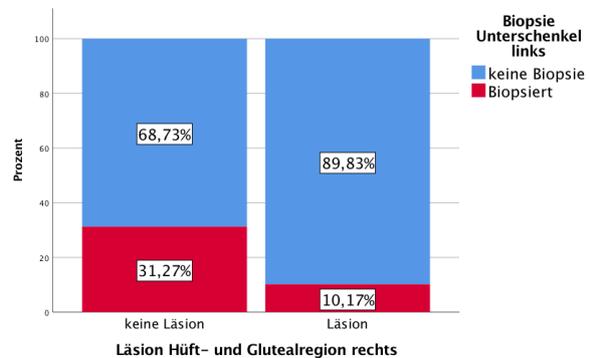
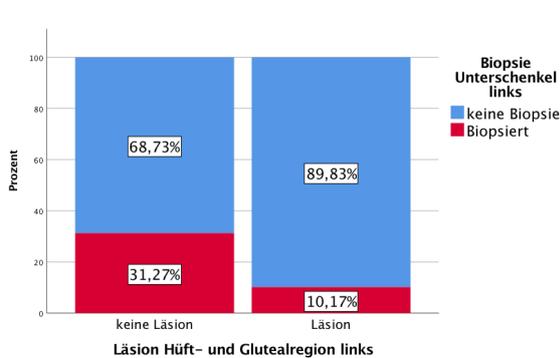
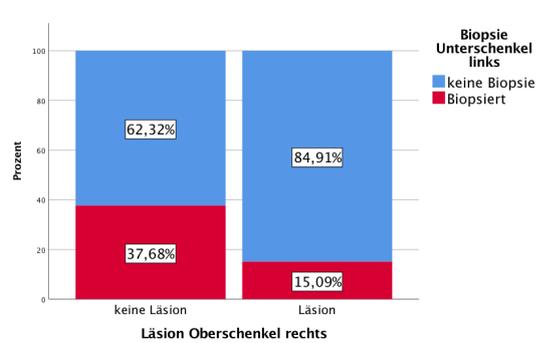
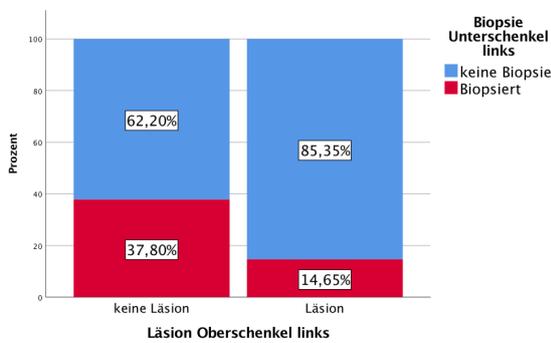
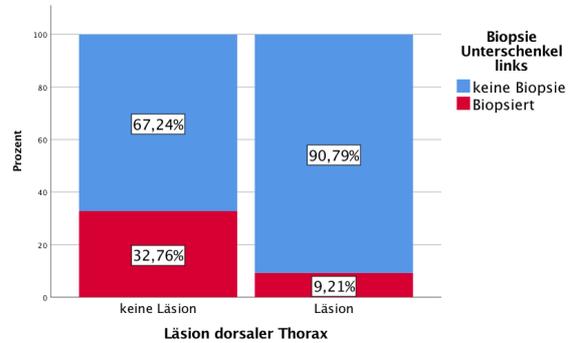
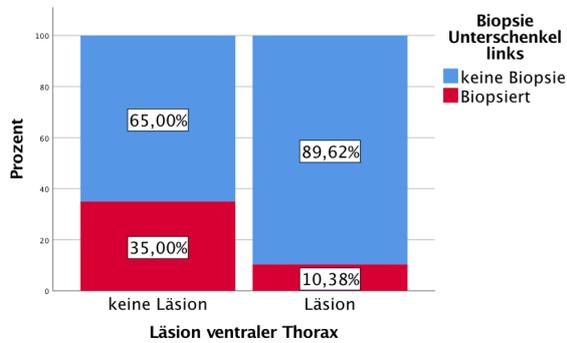
Abbildungen 218 und 219: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel links/ rechts und Biopsie Arm rechts, FG

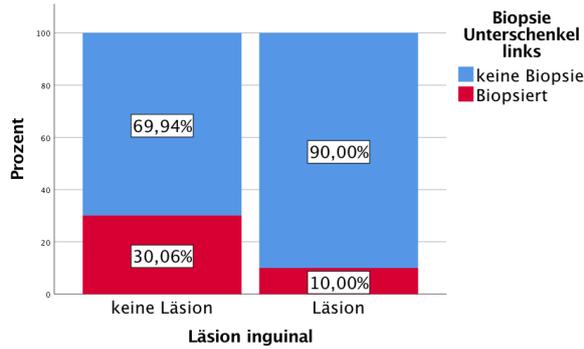
- Biopsie am Oberschenkel links und ohne Läsion des linken ( $p_{\text{exakt}}=0,015$ ) und rechten ( $p_{\text{exakt}}=0,031$ ) Unterschenkels



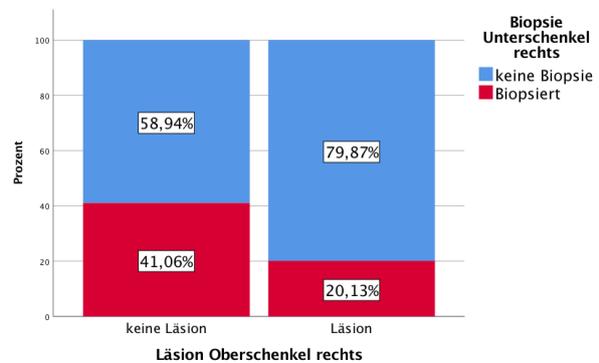
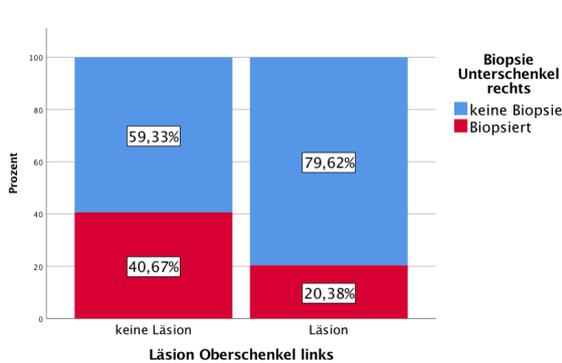
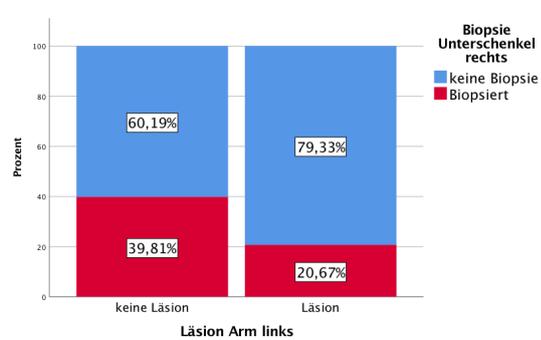
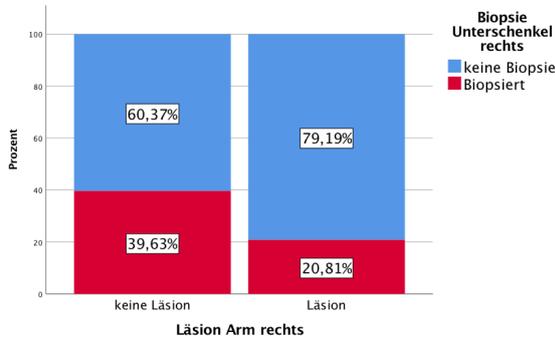
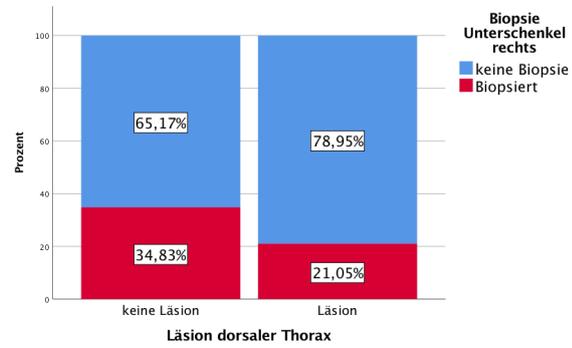
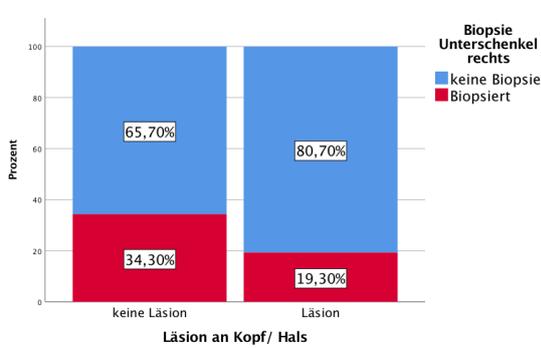
Abbildungen 220 und 221: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Unterschenkel links/ rechts und Biopsie Oberschenkel links, FG

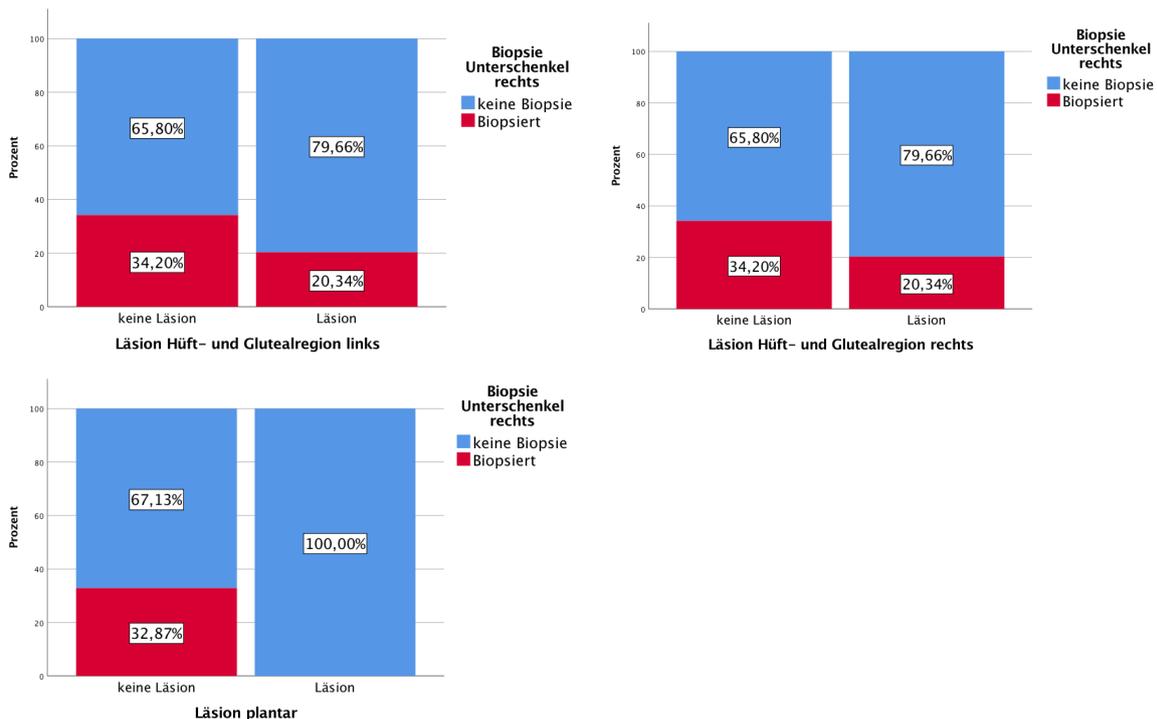
- Biopsie linker Unterschenkel und ohne Läsion des ventralen und dorsalen Thorax, der Oberschenkel beidseits (je  $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), der Hüft- und Genitalregion beidseits ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) oder Läsion inguinal ( $p_{\text{exakt}}=0,008$ )





Abbildungen 222-228: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion ventraler Thorax/ dorsaler Thorax/ Läsion Oberschenkel links/ rechts/ Läsion Hüft- und Glutealregion links/ rechts/ Läsion inguinal und Biopsie Unterschenkel links, FG - Biopsie rechter Unterschenkel und ohne Läsion an Kopf/ Hals ( $p_{\text{exakt}}=0,030$ ), des dorsalen Thorax ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ), der Arme und Oberschenkel beidseits (je  $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), der Hüft- und Glutealregion beidseits ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ) oder Läsion plantar ( $p_{\text{exakt}}=0,034$ )





Abbildungen 229-237: Gestapelte Säulendiagramme, Läsion Kopf, Hals/ Läsion dorsaler Thorax/ Läsion Arm rechts/ links, Läsion Oberschenkel links/ rechts/ Läsion Hüft- und Glutealregion links/ rechts/ Läsion plantar und Biopsie Unterschenkel rechts, FG

#### Kontrollgruppe:

Patienten, bei denen eine Biopsie am Kopf/ Hals vorgenommen wurde, hatten zu 45,5 % sowohl dort als auch ventral am Thorax/ Abdomen, sowie dorsal am Rücken akzessorische Hautbefunde aufzuweisen. Die Häufung von ventral am Thorax/ Abdomen aufzufindender akzessorischer Hautbefunde galt für die Biopsieregionen ventral (43,5 %), am linken Arm (30 %), linken Oberschenkel (42,9 %), rechten Unterschenkel (27,8 %), Hüft- und Glutealregion links (60 %) und für alle kontralateral sowie 60 % inguinal und 50 % an den Genitalien.

Gleiche Prozentränge waren unter den am linken Arm Biopsierten für dorsale Hautbefunde und Auffälligkeiten am rechten Unterschenkel, Kopf/ Hals, sowie an den Genitalproben oder des linken Oberschenkels für Auffälligkeiten vor Ort sowie an den Unterschenkeln beidseits ausgerechnet worden. Biopsierten am rechten Oberschenkel wurden zu 42,9 % am linken Arm und Oberschenkel Auffälligkeiten diagnostiziert. Befunde am linken Unterschenkel deckten sich zu 22,2 % damit.

Alle Gewebeprobepatienten innerhalb der Hüft- und Glutealregion rechts und inguinal hatten links in der Hüft- und Glutealregion einen dermatologischen Akteneintrag.

	Lokalisation akzessorischer Hautbefunde
Lokalisation Biopsie	

In der Kontrollgruppe wurden bestimmte Biopsien häufiger unter Personen vorgenommen, bei denen zusätzlich regional definierte akzessorische Läsionen dokumentiert wurden als unter Personen mit intakter Haut. Genauer betraf dies Patienten mit folgenden Konstellationen:

- Biopsie dorsal und Lokalisation akzessorischer Hautbefunde am rechten Arm ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ )

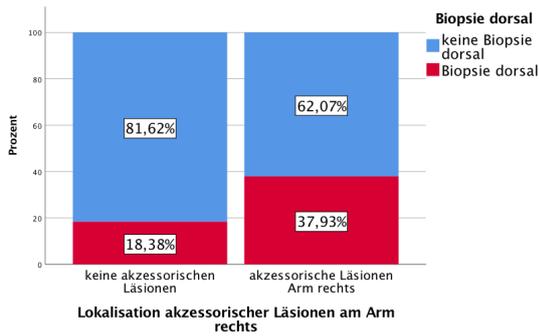
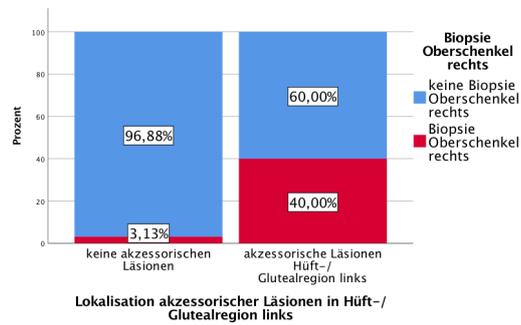
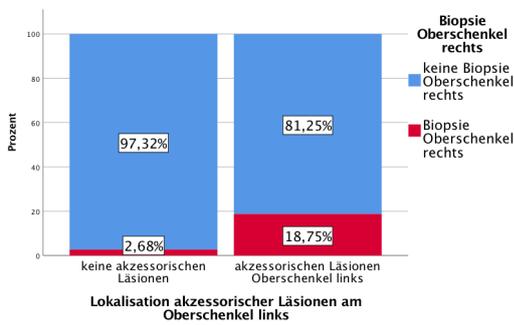


Abbildung 238: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen am Arm rechts und Biopsie dorsal, KG

- Biopsie am rechten Oberschenkel und Lokalisation akzessorischer Befunde kontralateral ( $p_{\text{exakt}}=0,021$ )

oder Lokalisation in Hüft- und Glutealregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,015$ )



Abbildungen 239 und 240: Gestapelte Säulendiagramme, Lokalisation akzessorischer Läsionen am Oberschenkel links/ in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie Oberschenkel rechts, KG

- Biopsie am rechten Unterschenkel und Lokalisation akzessorischer Befunde Hüft- und Glutealregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,010$ )

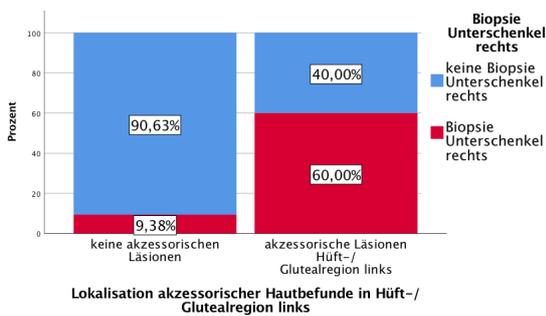


Abbildung 241: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Hautbefunde in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie Unterschenkel rechts, KG

- Biopsie der Hüft- und Glutealregion rechts mit akzessorischen Läsionen Hüft- und Glutealregion kontralateral ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ )

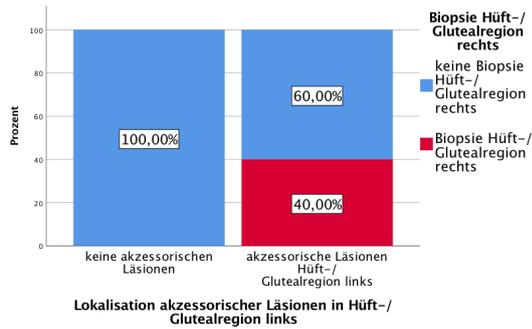


Abbildung 242: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie in Hüft- und Glutealregion rechts, KG

- Biopsie inguinal und Lokalisation akzessorischer Hautbefunde in Hüft- und Glutealregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ )

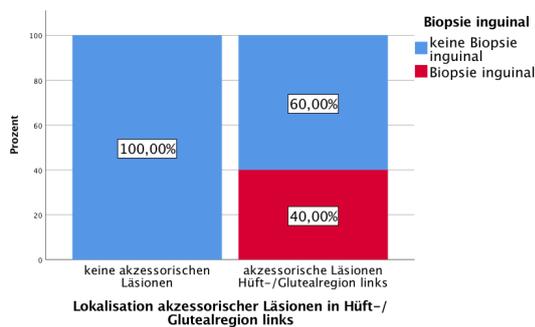


Abbildung 243: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen in Hüft- und Glutealregion links und Biopsie inguinal, KG

Jedoch wurde eine Biopsie des rechten Unterschenkels ausschließlich bei Personen ohne dorsal angeordnete akzessorische Läsionen durchgeführt ( $p_{\text{exakt}}=0,014$ ).

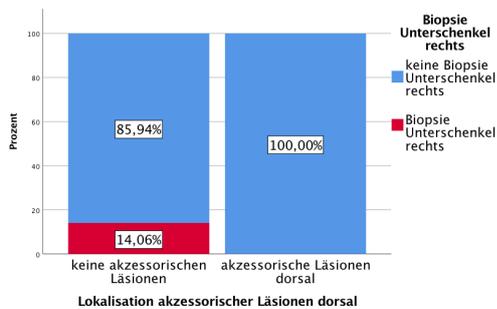


Abbildung 244: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen dorsal und Biopsie Unterschenkel rechts, KG

#### **4.2.32 Lokalisation der Biopsie und Mikrobiologie**

Egal welche mikrobiologische Fallgruppe man innerhalb der Analysedaten betrachtete, so waren die häufigsten Biopsien immer am Unterschenkel rechts oder links vorgenommen worden.

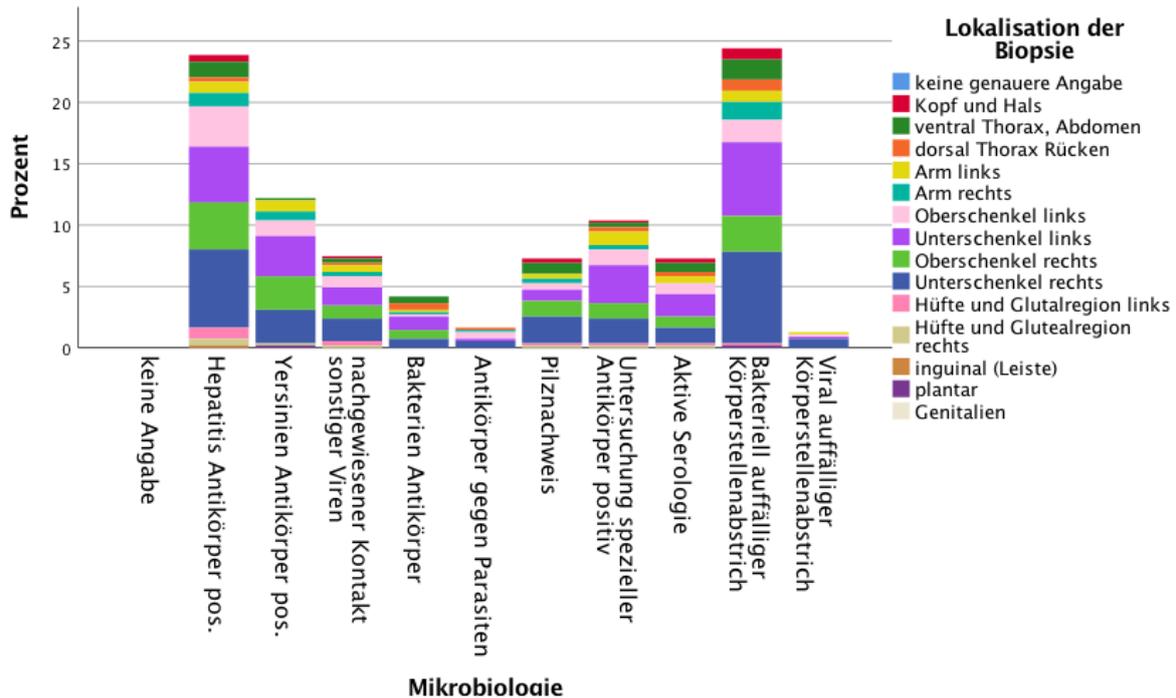


Abbildung 245: Gestapeltes Säulendiagramm, Mikrobiologie und Lokalisation der Biopsie, FG

Bei Biopsierten am Kopf/ Hals waren zu 50 % Bakterien im Abstrich einer Körperstelle nachweisbar. Die Prozentwerte ventral am Thorax beliefen sich auf 39,1 %, dorsal auf 41,7 %, rechter Arm auf 53,3 %, Unterschenkel links auf 40,7 %, Unterschenkel rechts auf 42,3 % und plantar auf 50 %. Plantar waren bei 50 % auch Yersinien-Antikörper positiv.

Sonst waren am häufigsten die Hepatitis-Antikörper positiv: 50 % bei Biopsien am Oberschenkel links, 40,4 % am Oberschenkel rechts, 55,6 % in der Hüft- und Glutealregion links, 50 % in der Hüft- und Glutealregion rechts sowie unter allen inguinalen Biopsieentnahmen.

Hatten Kontrollgruppenpatienten positive Hepatitis-Antikörper im Serum, so wurden 25 % von ihnen dorsal am Thorax/ Rücken biopsiert. Allen mit nachgewiesenem Kontakt zu sonstigen Viren konnten ventral am Thorax oder in Hüft- oder Glutealregion rechts oder links Gewebeproben nachvollzogen werden. Ein Pilznachweis verteilte sich unter den Lokalisationen der Biopsien zu 33,3 % auf Kopf/ Hals, ventral am Thorax/ Abdomen und auf die Unterschenkel beidseits.

Alle Patienten, deren Untersuchung auf spezielle Antikörper positiv ausfiel, wurden am rechten Unterschenkel biopsiert. Bei 50 % derer mit aktiver Serologie/ Verdacht akuter Infektion galt dies dorsal am Thorax/ Rücken. Bei 40 % derer mit auffälligem Abstrich einer Körperstelle auf Bakterien wurde die Gewebeentnahme am linken Unterschenkel vorgenommen.

Ansonsten galt für jede einzelne Biopsie-Lokalisation, dass immer am häufigsten die Hepatitis-Antikörper positiv waren. Außer am Unterschenkel links: dort waren mit 57,1 % mehr Abstriche einer Körperstelle auf Bakterien nachweisbar.

	Lokalisation Biopsie
Mikrobiologie	

Die signifikanten Überschneidungen zwischen mikrobiologischen Parametern und definierten Biopsie-Orten hielten sich in Grenzen. Ein positives Screening auf Hepatitis-Antikörper traf auf mehr Personen zu, die eine Gewebeprobe am linken Oberschenkel entnommen bekamen als ohne ( $p_{\text{exakt}}=0,043$ ).

Außerdem konnten Bakterien-Antikörper öfter bei Patienten mit geplanter Biopsie des dorsalen Thorax nachgewiesen werden ( $p_{\text{exakt}}=0,036$ ).

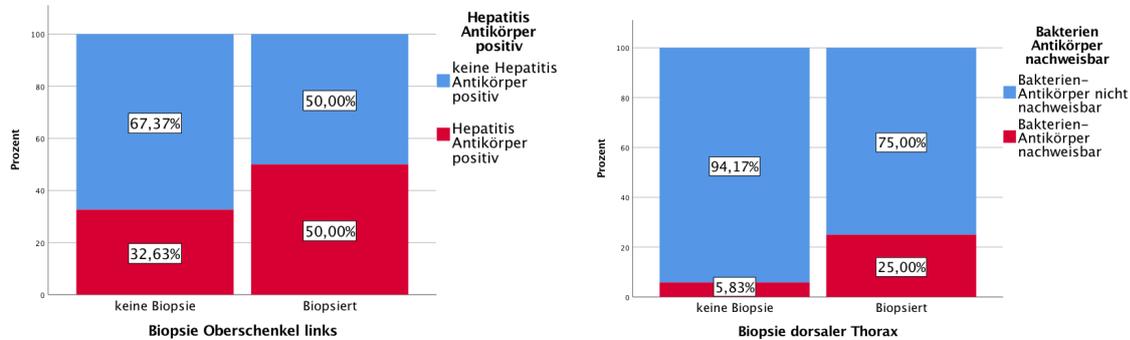


Abbildung 246: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Oberschenkel links und Hepatitis-Antikörper positiv, FG

Abbildung 247: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie dorsaler Thorax und Bakterien-Antikörper nachweisbar, FG

#### Kontrollgruppe:

Von den Patienten, deren Unterschenkel links biopsiert wurde, konnte bei über der Hälfte ein bakteriell auffälliger Körperstellenabstrich festgestellt werden ( $p_{\text{exakt}}=0,005$ ).

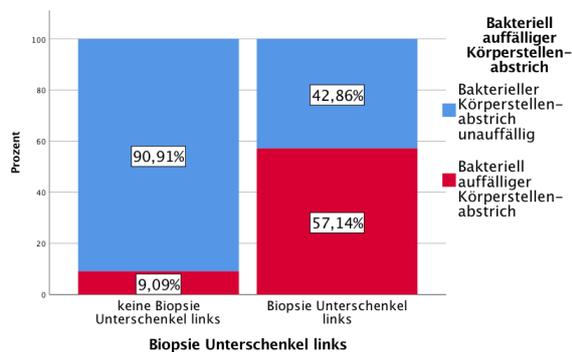


Abbildung 248: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Unterschenkel links und bakteriell auffälliger Körperstellenabstrich, KG  
Zugleich war der nicht am linken Unterschenkel biopsierte Teil an Patienten mit positiver Hepatitis-Serologie signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) größer als der dort biopsierte Teil bei positivem Ergebnis.

Ausschließlich bei Personen mit Biopsie der Hüft-/ Glutealregion rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,041$ ) wurde ein Kontakt mit „sonstigen Viren“ dokumentiert.

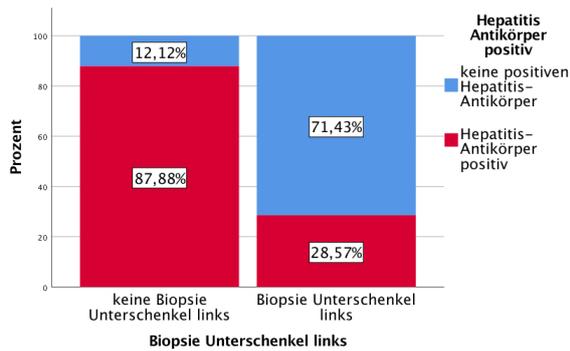


Abbildung 249: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Unterschenkel links und Hepatitis-Antikörper positiv, KG

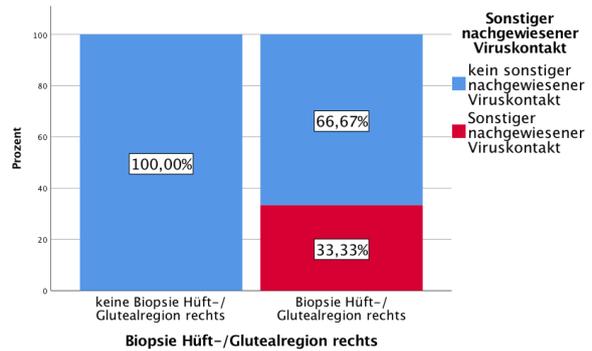


Abbildung 250: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Hüft-/ Glutealregion rechts und sonstiger nachgewiesener Viruskontakt, KG

### 4.2.33 Lokalisation der Biopsie und Urinwerte

Es ist unwahrscheinlich, dass die Werte des Urins abhängig von der Lokalisation der Biopsie waren, da die Untersuchungen am selben Tag stattfanden. Obwohl sich die gegenseitige Wertebeeinflussung ausschließt, so ist eine Deskription trotzdem in Bezug auf die hauptsächliche Darstellung der Vaskulitis an der Haut interessant. Wenn man allerdings die Lokalisation der Gewebeentnahme mit dem hauptsächlichen kutanen Manifestationsort der Vaskulitis gleichsetzt, so erscheint die Auswertung vor einem relevanten Hintergrund.

Fallgruppe:

	Lokalisation Biopsie
Urin	

Für vier Biopsie-Regionen war der Anteil an Personen mit pathologischem Urin größer als der Urin-auffällige Personenanteil, bei dem örtlich keine Gewebeprobe anstand. Betroffen waren Personen mit bakteriell-und-sonstig-pathologischem Urin bei einer Biopsie am linken Arm ( $p_{\text{exakt}}=0,024$  mit Urin-Einteilung als kategoriale und  $p_{\text{exakt}}=0,014$  als dichotome Variable), mit zellulär-und-sonstig-pathologischem Urin bei einer Biopsie am linken Oberschenkel (kategorial  $p_{\text{exakt}}=0,010$  und dichotom  $p_{\text{exakt}}=0,001$ ), mit bakteriell-und-zellulär auffälligem Urin bei einer Biopsie in Hüft- und Glutealregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,045$ ) und mit insgesamt auffälligem Urin bei entnommenen Gefäßproben des rechten Unterschenkels ( $p_{\text{exakt}}=0,036$ ).

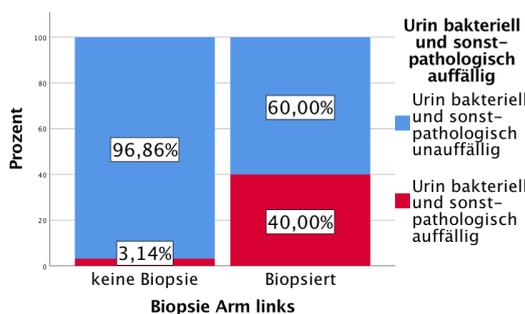


Abbildung 251: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Arm links und Urin bakteriell und sonst-pathologisch auffällig, FG

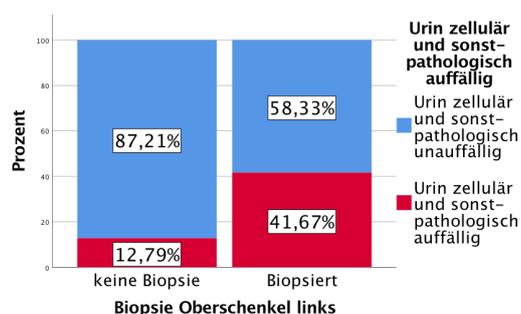


Abbildung 252: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Oberschenkel links und Urin zellulär und sonst-pathologisch auffällig, FG

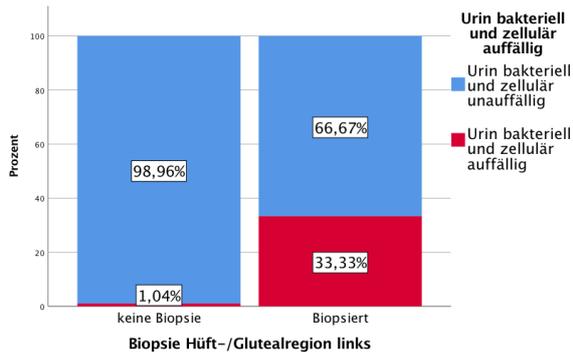


Abbildung 253: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Hüft- und Glutealregion links und Urin bakteriell und zellulär auffällig, FG

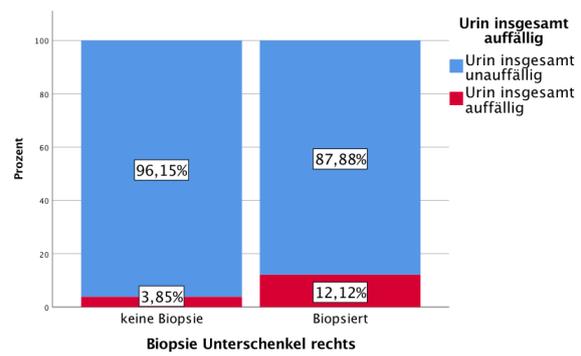


Abbildung 254: Gestapeltes Säulendiagramm, Biopsie Unterschenkel rechts und Urin insgesamt auffällig, FG

In der Kontrollgruppe war zwischen den Variablen keine Signifikanz festzustellen.

#### 4.2.34 Komorbiditäten und Urinwerte

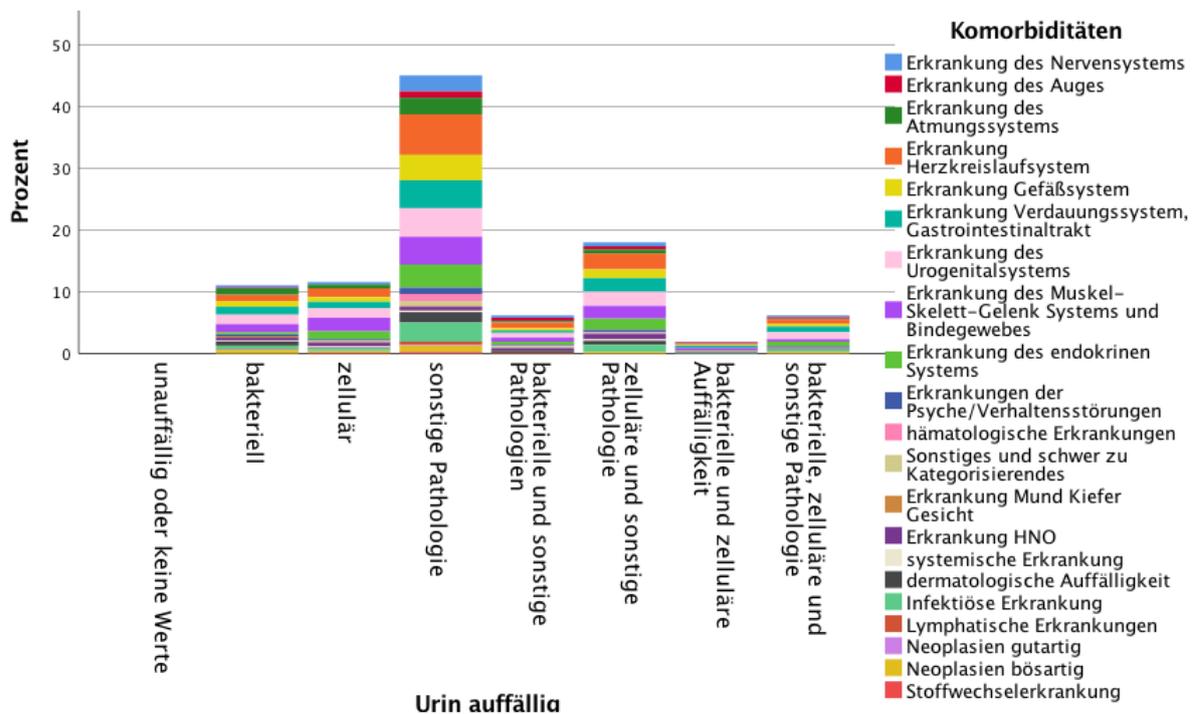
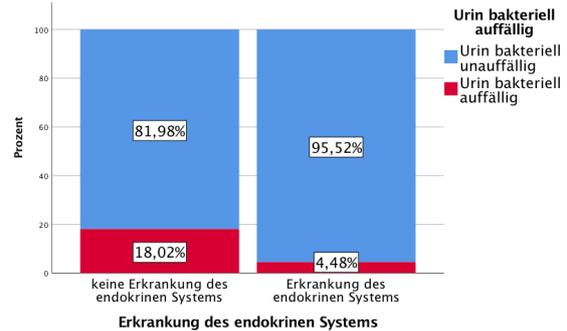
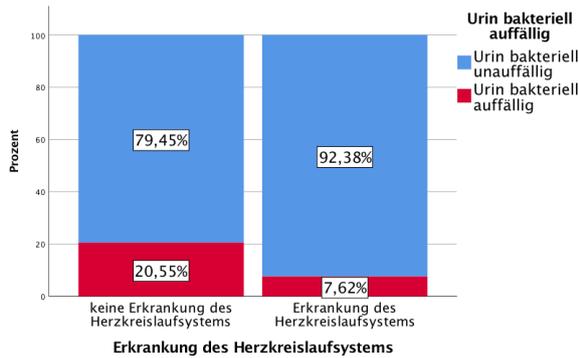


Abbildung 255: Gestapeltes Säulendiagramm, Urin-Auffälligkeiten und Komorbiditäten, FG

	Komorbiditäten
Urin	

Die Urinwerte waren abhängig von den Komorbiditäten.

Folgende Urin-Befunde wurden häufiger bei Patienten mit fehlender Komorbidität dokumentiert: Ein bakteriell-auffälliger Urin ohne kardiale ( $p_{\text{exakt}}=0,013$ ) oder endokrine Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,010$ ) und ein sonst-pathologisch befundeter Urin ohne HNO-Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,017$ ).



Abbildungen 256 und 257: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems/ Erkrankung des endokrinen Systems und Urin bakteriell auffällig, FG

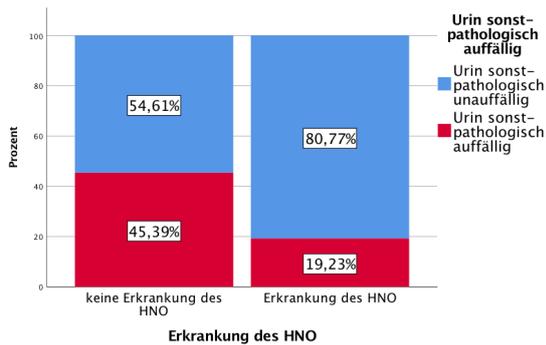
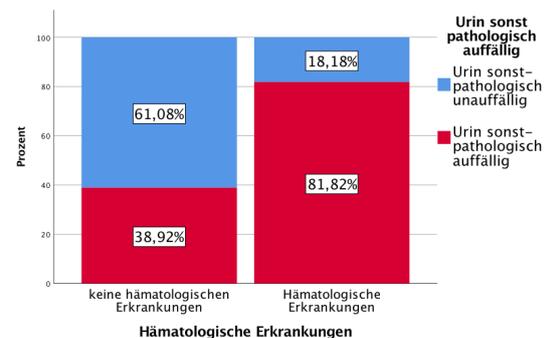
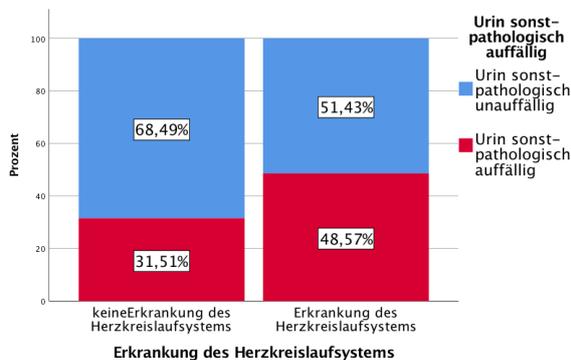


Abbildung 258: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung von HNO und Urin sonst-pathologisch auffällig, FG

Umgekehrt sind bestimmte Urin-Auswertungen vermehrt bei Patienten mit begleitender Komorbidität festgestellt worden. Mehrfach fielen sonst-pathologisch-auffälliger Urin und eine kardiale ( $p_{\text{exakt}}=0,030$ ) oder hämatologische ( $p_{\text{exakt}}=0,009$ ) Erkrankung sowie bakteriell-und-sonst-pathologischer Urin und eine Erkrankung des Auges ( $p_{\text{exakt}}=0,006$ ) zusammen.



Abbildungen 259 und 260: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems/ hämatologische Erkrankungen und Urin sonst-pathologisch auffällig, FG

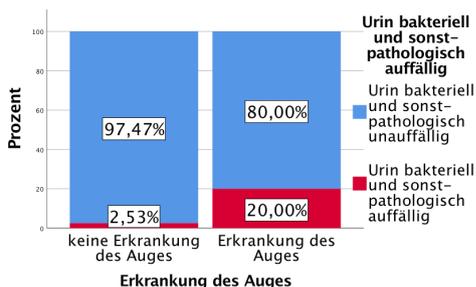


Abbildung 261: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Auges und Urin bakteriell und sonst-pathologisch auffällig, FG

In der Kontrollgruppe war unter allen Patienten mit einer endokrinen Funktionsstörung der Urin sonst-pathologisch auffällig und damit signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) häufiger als er es anteilig bei Personen mit intakter hormoneller Achse war.

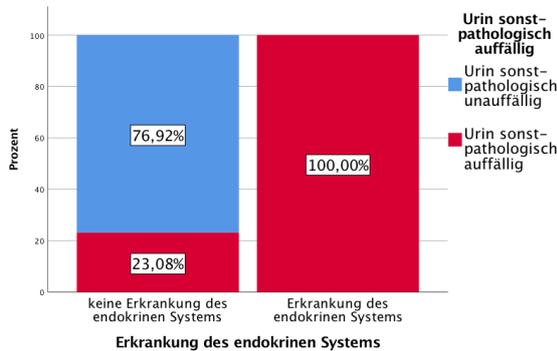


Abbildung 262: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Urin bakteriell und sonst-pathologisch auffällig, FG

#### 4.2.35 Komorbiditäten und Lokalisation der Läsion

Die Ausgangsfragestellung hierbei war, an welcher anatomischen Körperstelle Patienten, bezogen auf ihre Begleiterkrankung, die häufigsten Ausprägungen ihrer Vaskulitis berichteten.

Eine Signifikanz lag in der Fallgruppe vor.

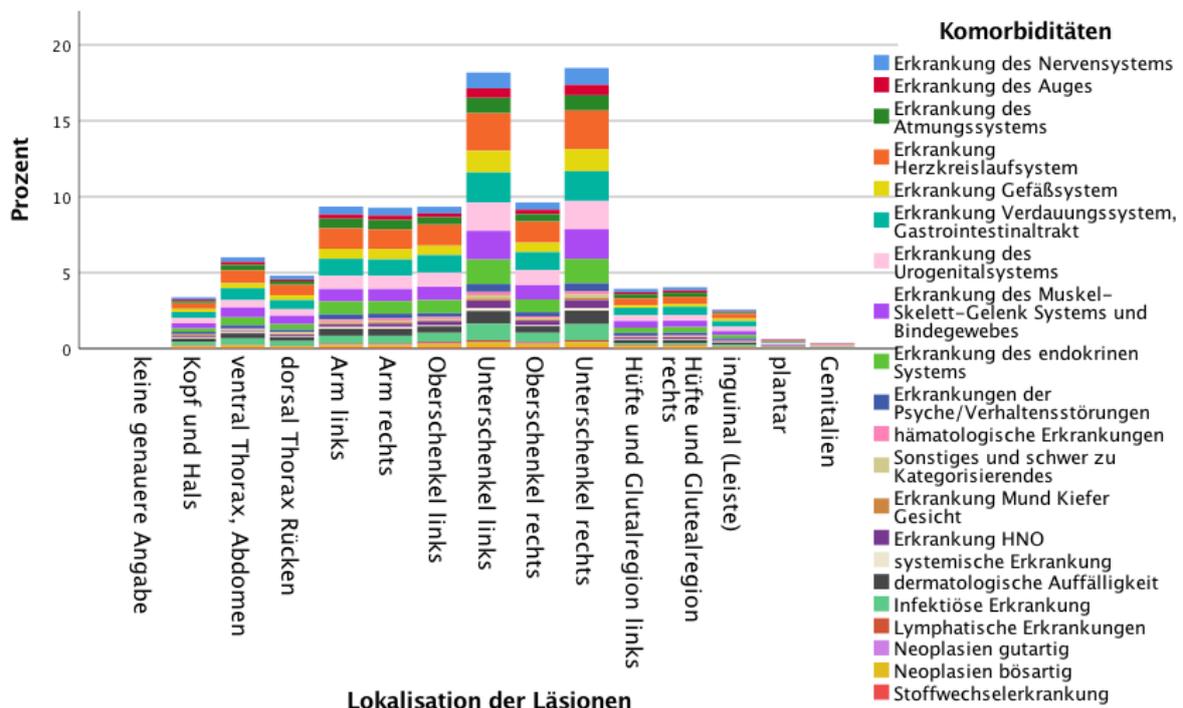
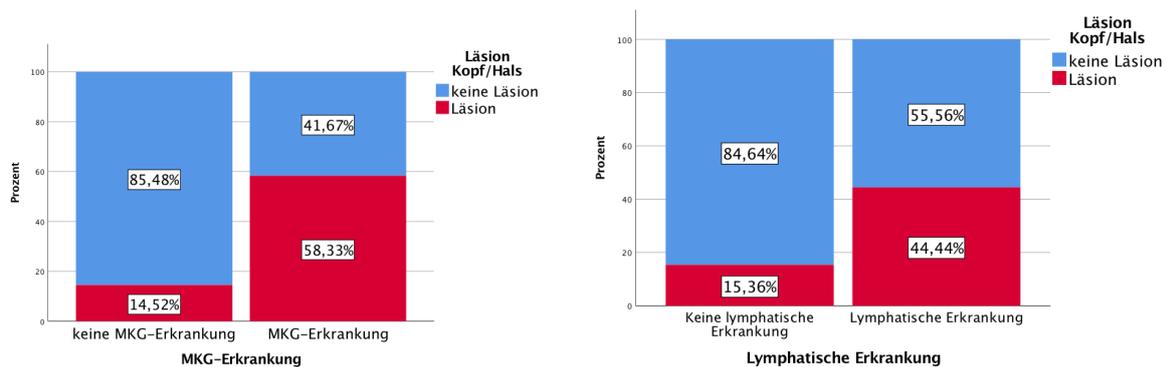


Abbildung 263: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation der Läsionen und Komorbiditäten, FG

	Komorbiditäten
Lokalisation Läsion	

In Verbindung mit einer Reihe von Erkrankungen wurde ein höherer Prozentsatz an Personen mit Effloreszenzen an bestimmten Orten festgestellt als ohne diese Komorbidität. So gab es anteilig mehr Läsionen an Kopf/ Hals bei MKG- ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) und lymphatischen ( $p_{\text{exakt}}=0,041$ ) Erkrankungen, mehr

Läsionen des dorsalen Thorax bei „sonstigen“ Komorbiditäten ( $p_{\text{exakt}}=0,012$ ), mehr Läsionen des linken Arms bei Erkrankungen des Atmungssystems ( $p_{\text{exakt}}=0,037$ ) oder Herzkreislaufsystems ( $p_{\text{exakt}}=0,038$ ), mehr Läsionen des Arm rechts bei pulmologischen Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,026$ ), mehr Läsionen des linken Oberschenkels bei lymphatischer Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,046$ ), vermehrt Läsionen in Hüft- und Glutealregion links bei psychischen ( $p_{\text{exakt}}=0,035$ ) oder lymphatischen Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ), mehr Läsionen in Hüft- und Glutealregion rechts bei begleitenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ( $p_{\text{exakt}}=0,023$ ), der Psyche ( $p_{\text{exakt}}=0,035$ ) oder lymphatischen Ursprungs ( $p_{\text{exakt}}=0,047$ ) und zu guter Letzt mehr Fälle mit genitalen Läsionen bei infektiöser Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,050$ ).



Abbildungen 264 und 265: Gestapelte Säulendiagramme, MKG-Erkrankung/ lymphatische Erkrankung und Läsion Kopf/ Hals, FG

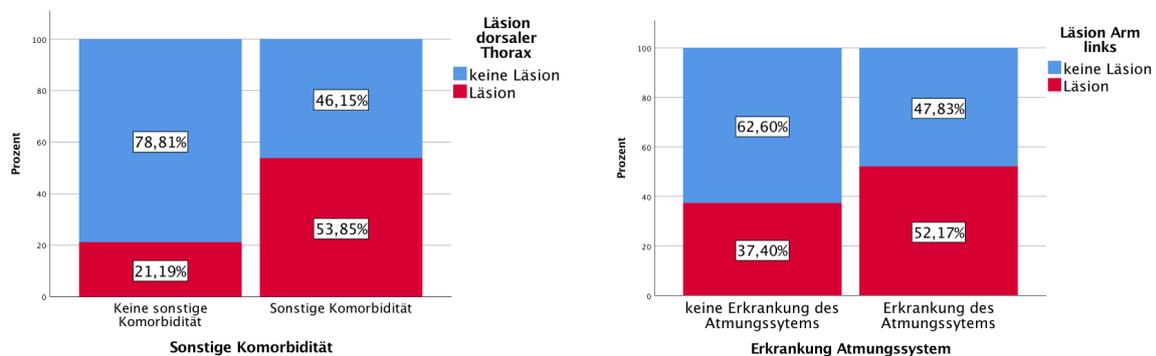


Abbildung 266: Gestapeltes Säulendiagramm, sonstige Komorbidität und Läsion dorsaler Thorax, FG

Abbildung 267: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Läsion Arm links, FG

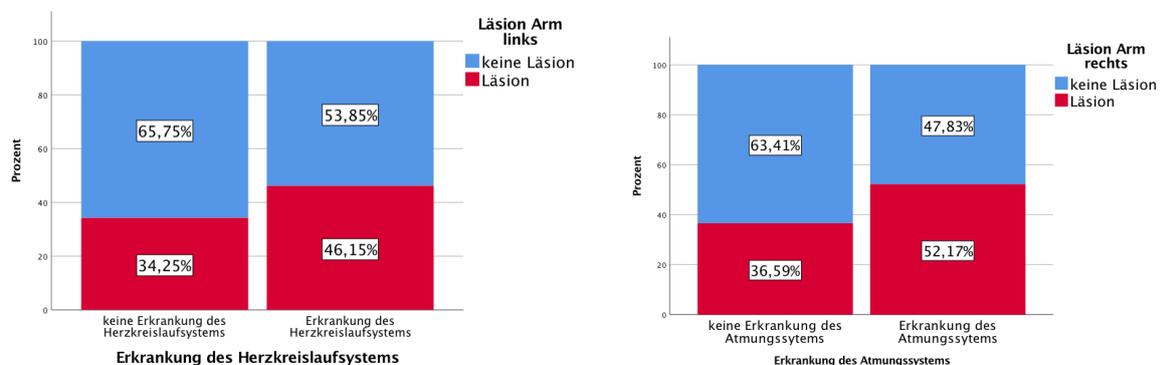


Abbildung 268: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Läsion Arm links, FG

Abbildung 269: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Atmungssystems und Läsion Armrechts, FG

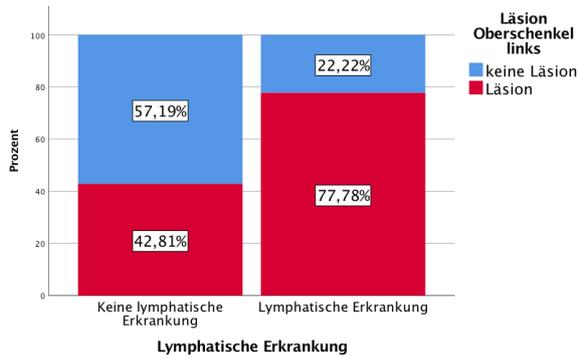


Abbildung 270: Gestapeltes Säulendiagramm, lymphatische Erkrankung und Läsion Oberschenkel links, FG

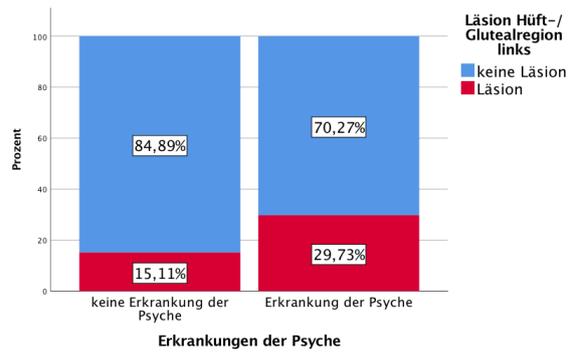


Abbildung 271: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung der Psyche und Läsion Hüft-/ Glutealregion links, FG

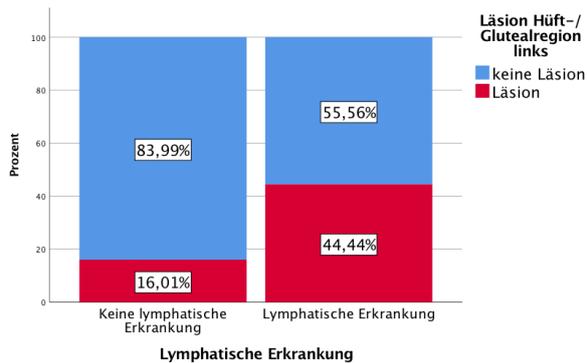


Abbildung 272: Gestapeltes Säulendiagramm, lymphatische Erkrankung und Hüft-/ Glutealregion links, FG

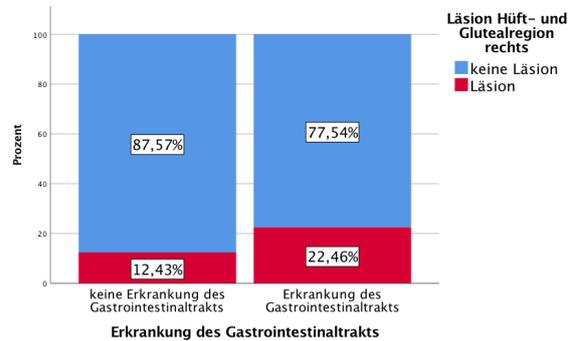
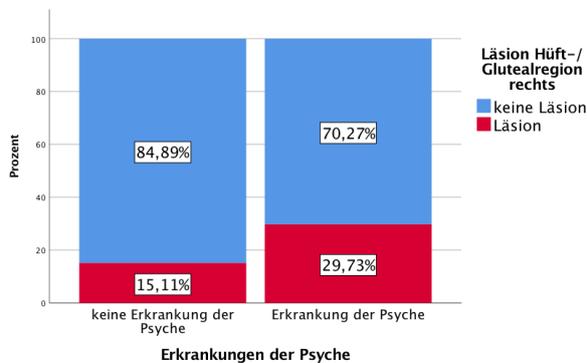


Abbildung 273: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Läsion Hüft-/ Glutealregion rechts, FG



Abbildungen 274 und 275: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung der Psyche/ lymphatische Erkrankung und Läsion Hüft-/ Glutealregion rechts, FG

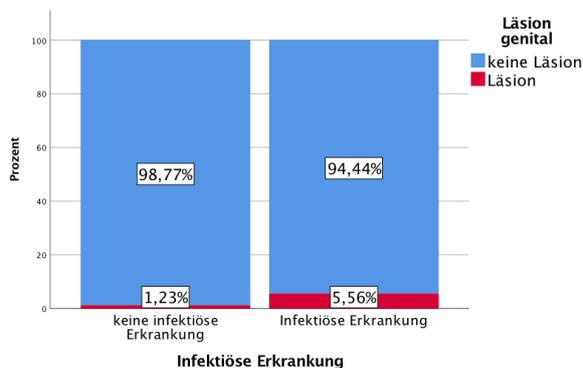
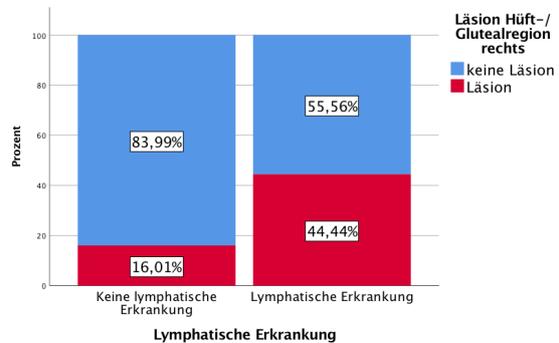
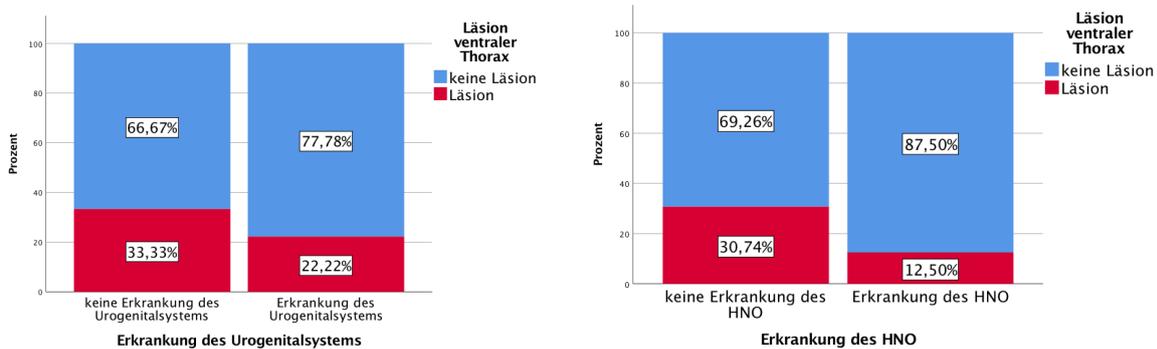


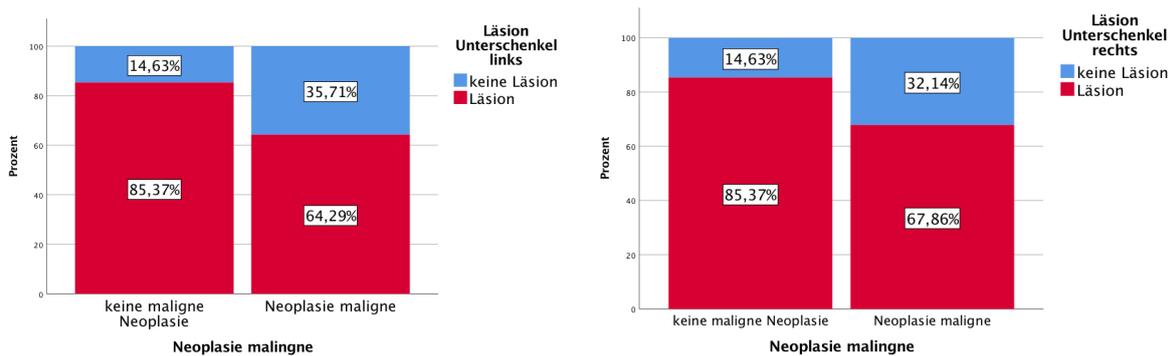
Abbildung 276: Gestapeltes Säulendiagramm, infektiöse Erkrankung und Läsion genital, FG

Anderweitige Läsions-Orte wurden signifikant eher bei Patienten ohne eine gewisse Erkrankung als mit dieser dargestellt.

Dazu gehörten Personen mit Läsionen des ventralen Thorax ohne urogenitale ( $p_{\text{exakt}}=0,042$ ) oder HNO-Erkrankung ( $p_{\text{exakt}}=0,038$ ), mit Läsionen beidseits an den Unterschenkeln ohne maligne Neoplasie (links  $p_{\text{exakt}}=0,008$  und rechts  $p_{\text{exakt}}=0,028$ ), mit Befunden in Hüft- und Glutealregion links ohne Erkrankung des Gefäßsystems ( $p_{\text{exakt}}=0,015$ ) und Personen mit genitaler Läsion bei gesundem Gastrointestinaltrakt ( $p_{\text{exakt}}=0,020$ ).



Abbildungen 277 und 278: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Urogenitalsystems/ Erkrankungen von HNO und Läsion ventraler Thorax, FG



Abbildungen 279 und 280: Gestapelte Säulendiagramme, Neoplasien maligne und Läsion Unterschenkel links/ rechts, FG

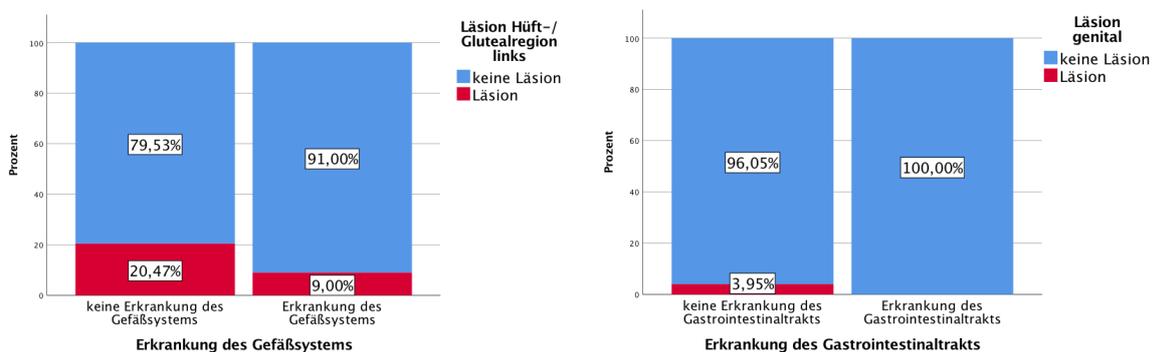


Abbildung 281: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Läsion Hüft-/ Glutealregion links, FG

Abbildung 282: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Läsion genital, FG

In der Kontrollgruppe konnte ein Unterschied in den Patientenanteilen, die akzessorische Läsionen dokumentiert hatten, je nach Auftreten einer gewissen Erkrankung analysiert werden. So lag der Schwerpunkt bei Personen mit akzessorischen Hautbefunden an Kopf/ Hals in

Zusammenhang mit einer Erkrankung des endokrinen Systems ( $p_{\text{exakt}}=0,015$ ), bei Personen mit akzessorischen Läsionen am Arm links verbunden mit einer Erkrankung des Urogenitalsystems ( $p_{\text{exakt}}=0,025$ ) und bei Leuten mit Befunden des rechten Oberschenkels mit benignen Neoplasien ( $p_{\text{exakt}}=0,038$ ) oder mit HNO-Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,032$ ).

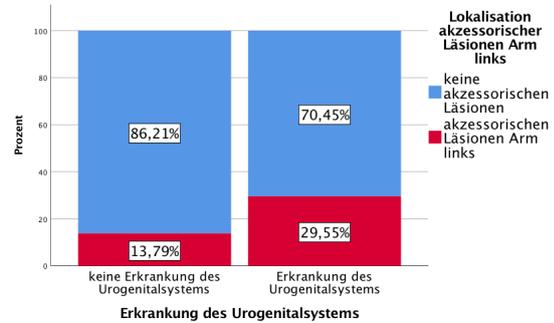
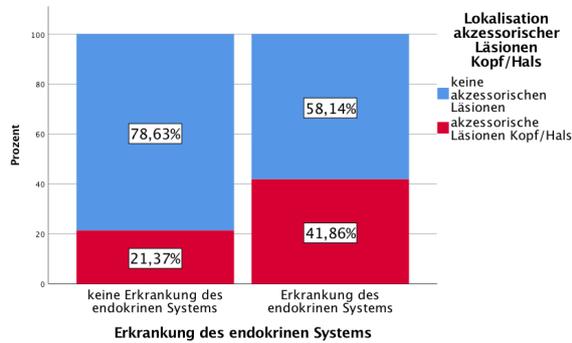
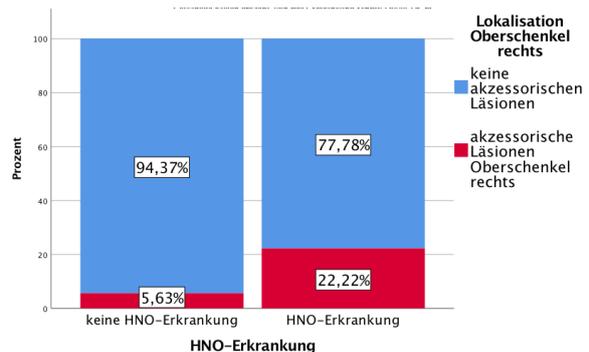
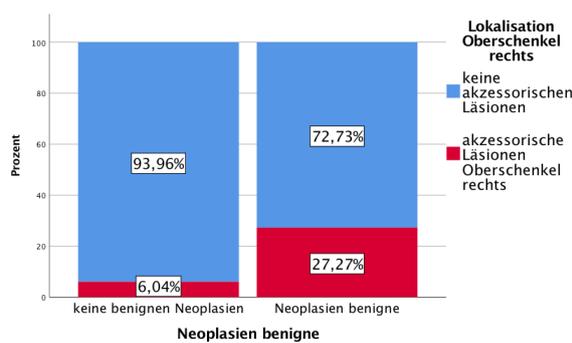


Abbildung 283: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Lokalisation akzessorischer Läsionen Kopf/ Hals, KG

Abbildung 284: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Urogenitalsystems und Lokalisation akzessorischer Läsionen Arm links, KG



Abbildungen 285 und 286: Gestapelte Säulendiagramme, Neoplasien maligne/ HNO-Erkrankungen und Lokalisation Oberschenkel rechts, KG

Nur unter Personen mit intakten endokrinen Körperfunktionen wurden anteilig mehr akzessorische Hautbefunde am linken Arm herausgearbeitet als mit Dysfunktion ( $p_{\text{exakt}}=0,035$ ).

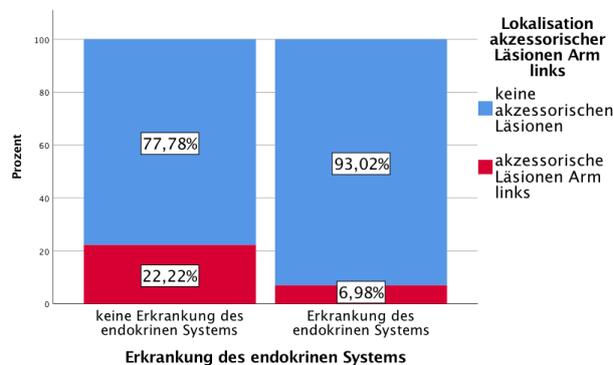


Abbildung 287: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des endokrinen Systems und Lokalisation akzessorischer Läsionen Arm links, KG

#### 4.2.36 Labor und Lokalisation der Läsion/ akzessorischer Hautbefunde

Die Fragestellung war, ob sich je nach Ausprägungsort der Läsionen bestimmte Erkennungsmuster in pathologischen Laborwerten beobachten lassen. Die meisten der betroffenen Fallgruppenpatienten mit auffälligen Blutbildern oder Entzündungswerten hatten dominierend Läsionen an den Unterschenkeln. Die Daten stellten sich aber als nicht signifikant heraus.

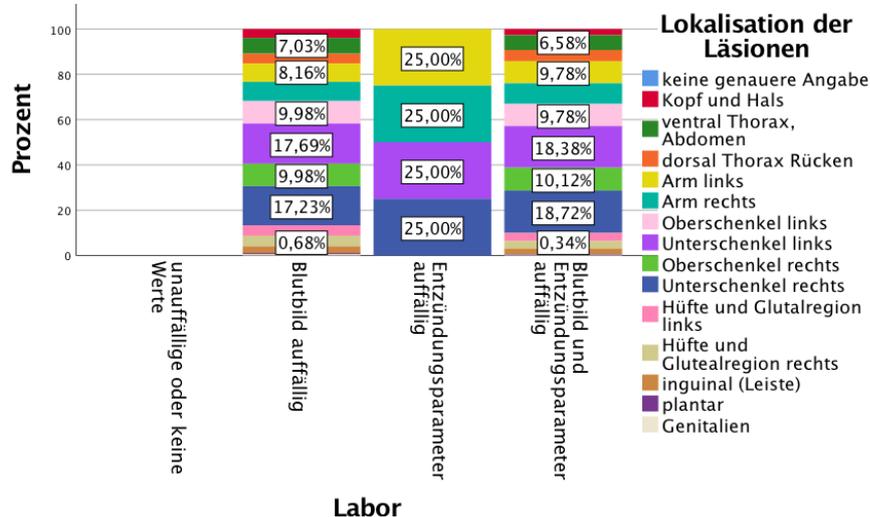


Abbildung 288: Gestapeltes Säulendiagramm, Labor und Lokalisation der Läsionen, FG

Kontrollgruppe ( $p=0,046$ ): Innerhalb der Gruppe mit akzessorischen Hautbefunden am Kopf/ Hals war fast immer vor allem das Blutbild auffällig. Ausnahme waren die Oberschenkel links, die immer mit einem kombiniert auffälligen Labor zusammenfielen. Eine 50:50 Aufteilung zwischen den genannten laboratorischen Konstellationen gab es unter plantaren Befunden und solchen am Oberschenkel rechts. Patienten mit inguinal akzessorischen Hautbefunden hatten erhöhte Entzündungsparameter in ihren Akten vermerkt.

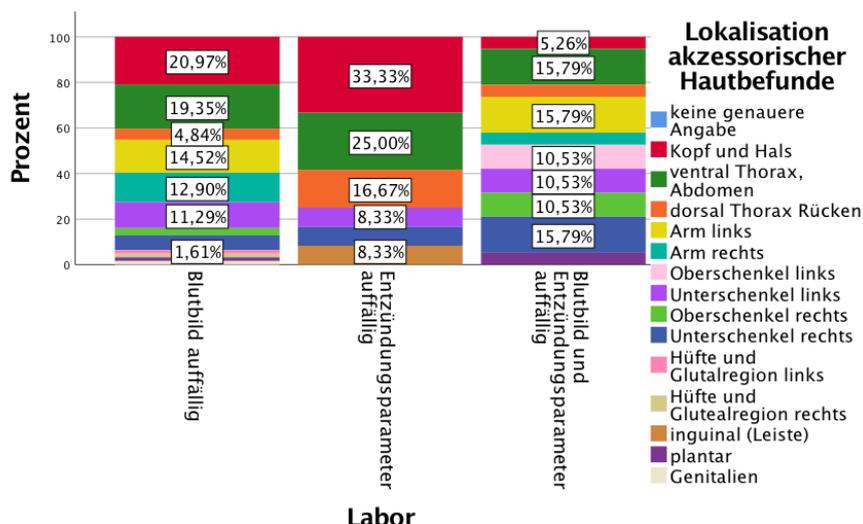


Abbildung 289: Gestapeltes Säulendiagramm, Labor und Lokalisation akzessorischer Hautbefunde, KG

	Lokalisation Läsion
Labor	

In der Kontrollgruppe wurden signifikante Unterschiede in den Labordaten der Patienten festgestellt, die sich nach einem Vorhandensein von akzessorischen Läsionen des linken Oberschenkels

ausrichteten. Ein auffälliges Blutbild wurde nur bei Patienten mit intakter Oberschenkelhaut ( $p_{\text{exakt}}=0,035$ ) abgenommen, wobei alle akzessorischen Läsionen dieserorts mit einem Labor aus kombiniert pathologischem Blutbild und Entzündungsparametern verbunden worden sind ( $p_{\text{exakt}}=0,035$ ).

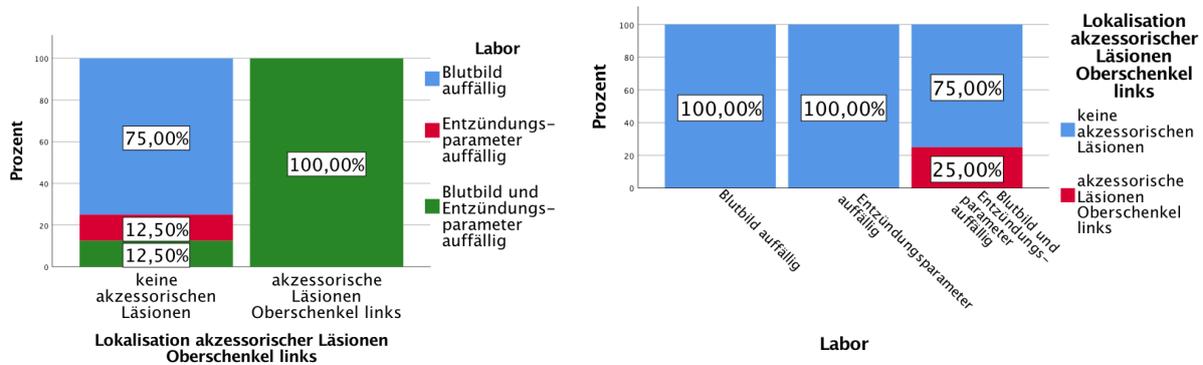


Abbildung 290: Gestapeltes Säulendiagramm, Lokalisation akzessorischer Läsionen Oberschenkel links und Labor, KG

Abbildung 291: Gestapeltes Säulendiagramm, Labor und Lokalisation akzessorischer Läsionen Oberschenkel links, KG

## b) Direkte signifikante Vergleiche zwischen Fall- und Kontrollgruppe

	Fallgruppenpatienten	Kontrollgruppenpatienten
Abhängige Variable		

Mit diesem Schema wurde die Variable „Gruppe“ als unabhängige Variable verwendet, damit durch die Gegenüberstellung der verschiedenen Variablen eine eventuelle Abhängigkeit untersucht werden konnte.

### Anzahl der Arzneimittelgruppen

Feststellbar ist, dass je höher die Anzahl der eingenommenen Arzneimittel war, Patienten eher der Fallgruppe zuzuordnen waren. Signifikant ( $p=0,000$ ) sind laut des Z-Tests die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen allerdings nur für die Anzahl von einem, zwei und sechs Medikamenten. Die beiden erstgenannten Zahlen dominierten die Kontrollgruppe. Sechs Arzneimittel wurden, prozentual auf die Gruppen bezogen, vermehrt in der Fallgruppe benötigt.

Betrachtete man die prozentuale Verteilung jeweils unter Einbezug der gleichen Anzahl eingenommener Medikamente, so fiel auf, dass, abgesehen von der Einnahmehäufigkeit zweier Medikamente, sonst von der Fallgruppe immer mehr Arzneimittel gleichzeitig eingenommen wurden. Diese Gruppe umfasste bezogen auf die Gesamtzahl aller Personen anteilig allerdings auch mehr Patienten.

Erfreulicherweise gab die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen an, keinerlei Medikamente einzunehmen (Fallgruppe 35,3 %, Kontrollgruppe 40,2 %).

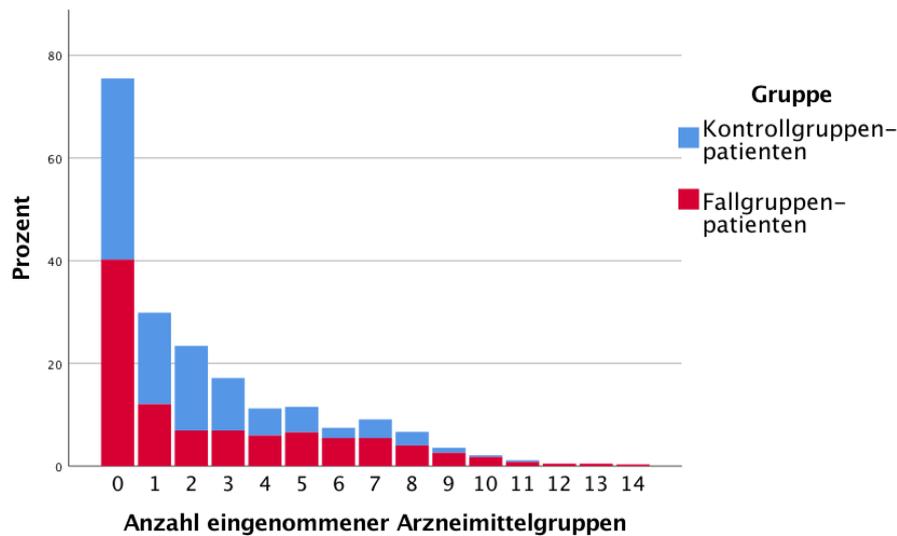


Abbildung 292: Gestapeltes Säulendiagramm, Anzahl eingenommener Arzneimittelgruppen und Gruppenzugehörigkeit. Innerhalb der Gruppen lagen folgende relevanten Verteilungsunterschiede genauer dargelegt vor: Ein einzelnes Medikament wurde innerhalb der Gesamtzahl, ungetrennt nach Fall- oder Kontrollgruppe, von 13,9 % eingenommen. Wiederum 17,82 % davon fielen auf die Kontrollgruppe, 12,06 % auf die Fallgruppe.

Zwei Medikamente wurden, beide Gruppen zusammengenommen, von 10,1 % eingenommen. Die Verteilung lag mit 16,50 % allerdings schwerpunktmäßig innerhalb der Kontrollgruppe. Die Fallgruppe machte demnach nur 6,91 % aus.

Sechs Medikamente wurden anamnestisch von 5,47 % der Fall- und 1,98 % der Kontrollgruppe konsumiert.

#### Altersgruppen ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ )

Aus der Gesamtzahl aller Patienten war mit 38,7 % die Mehrzahl zwischen 61 und 80 Jahren alt. Vergleicht man nun die Anteile von Fall- und Kontrollgruppe untereinander, so fällt auf, dass die Patienten in den Randbereichen <20- oder >80-Jähriger gehäuft der Fallgruppe angehörten (<20 Jahre: 1 % der Kontrollgruppe, 5,3 % der Fallgruppe aus einem Gesamtanteil der Patienten mit 3,9 % und >80 Jahre: 1,3 % Kontrollgruppen-, 9,5 % Fallgruppenpatienten aus dem Gesamtanteil von 6,8 %).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war auch bei den 41-60-Jährigen zu erkennen, hier aber mit getauschtem Verteilungsschwerpunkt: Innerhalb der Kontrollgruppe waren dies 41,3 %, innerhalb der Fallgruppe 32,8 %. Für die anderen beiden Altersgruppen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berechnet. Die signifikanten Unterschiede in den Prozentanteilen innerhalb der einzelnen Altersgruppen lassen sich mit der unterschiedlich großen Patientenzahl in Fall- und Kontrollgruppe begründen. Innerhalb dieser Gruppen waren die Verhältnisse durch die altersdefiniert festgelegte Personenauswahl zum Vergleich ausgeglichen.

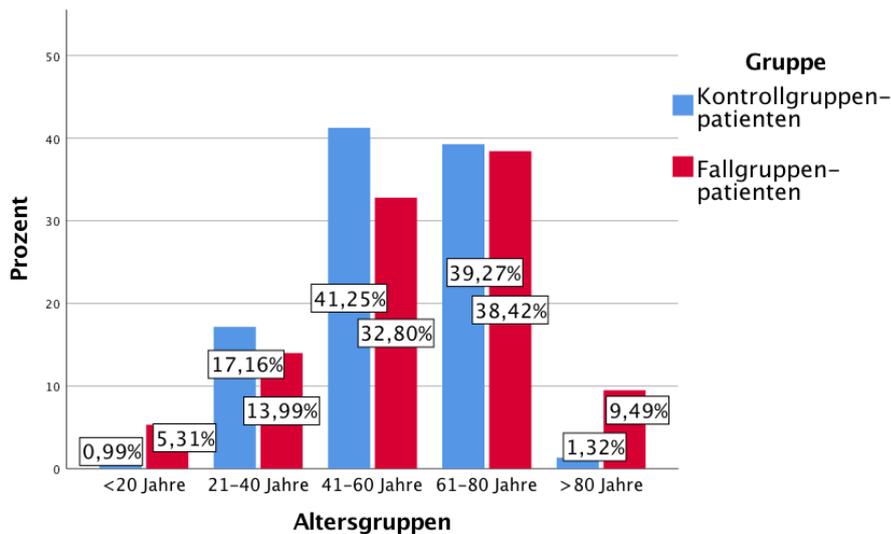


Abbildung 293: Gruppieretes Säulendiagramm, Altersgruppen und Gruppenzugehörigkeit

### BMI ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ )

Nicht in allen BMI Kategorien gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Untergewichtige, Normalgewichtige und Adipöse gemäß Grad II gab es zu etwa ähnlichen Prozentsätzen in beiden Gruppen.

Signifikante Häufigkeitsunterschiede gab es allerdings nur in den folgenden drei BMI-Kategorien: Der Rubrik „Prädiabetes“ konnten 39,6 % der Patienten aus der Kontroll- und 27,1 % aus der Fallgruppe zugeordnet werden. Bei einem BMI von 30-34,9 (Adipositas Grad I) und einem Score-Wert >40 gehörten anteilig mehr der Fallgruppe an.

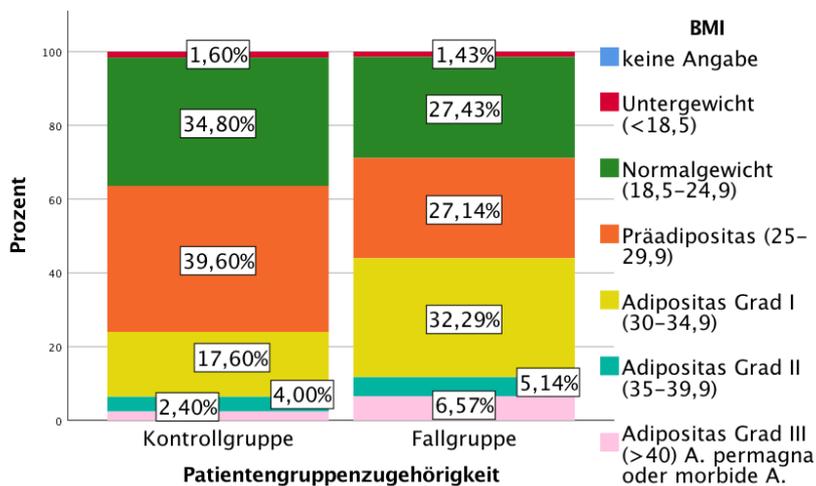


Abbildung 294: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und BMI

### Raucherstatus ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ )

Innerhalb der Kontrollgruppenpatienten gaben 21,8 % regelmäßigen Nikotinkonsum zu. In der Fallgruppe waren es mit 14 % weniger. Ehemals geraucht zu haben gaben 6,9 % aus der Kontroll- und 3,9 % aus der Fallgruppe an. 39,6 % der Melanompatienten und 28,6 % der Vaskulitispatienten verneinten einen Nikotinkonsum. Keine Angabe zum Raucherstatus lag bei 31,7 % innerhalb der

Kontrollgruppe und bei 53,5 % Fallgruppe in den Dokumenten vor. Der Z-Test ergab, dass die Spaltenanteile aller Kategorien zur Ätiologie des Nikotinkonsums sich zwischen Fall- und Kontrollgruppe unterscheiden.

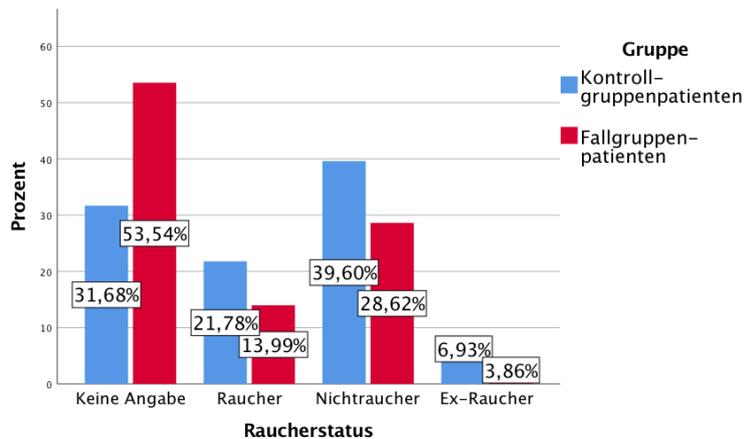


Abbildung 295: Gruppieretes Säulendiagramm, Raucherstatus und Gruppenzugehörigkeit

### Hautbefund ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ )

Lokale Hautbefunde fanden sich in beiden Gruppen bei über der Hälfte der Fälle. Die Spaltenanteile aller Kategorien unterschieden sich signifikant. Daher war eine relevante Unterscheidung zwischen Fall- und Kontrollgruppe auch zwischen generalisierten oder akralen Hautbefundwerten gegeben.

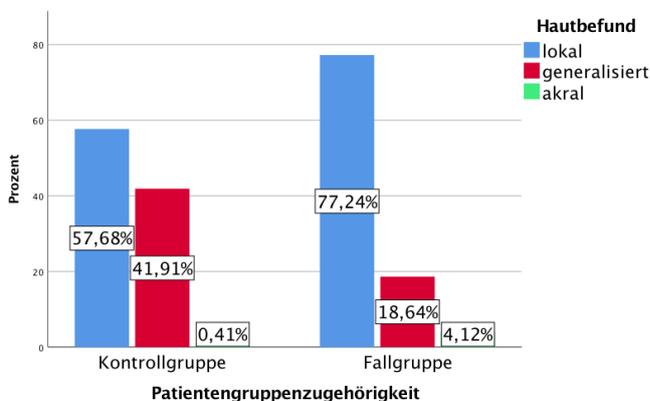


Abbildung 296: Gruppieretes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Hautbefund

### Allergien ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ )

Ein signifikanter Unterschied ergab sich für Patienten, die eine Allergie angegeben hatten. Innerhalb der Kontrollgruppe war dies für 34,1 %, innerhalb der Fallgruppe für 22,3 % Personen gegeben. Dementsprechend betitelten sich 65,9 % der Kontroll- und 77,7 % der Fallgruppe als allergiefrei.

Von Patienten mit angegebener Allergie stammten 57,4 % aus der Fallgruppe und 42,6 % aus der Vergleichsgruppe. Insgesamt vermeinten aus dem Gesamtspektrum aller Personen 73,8 % es, eine Allergie zu haben.

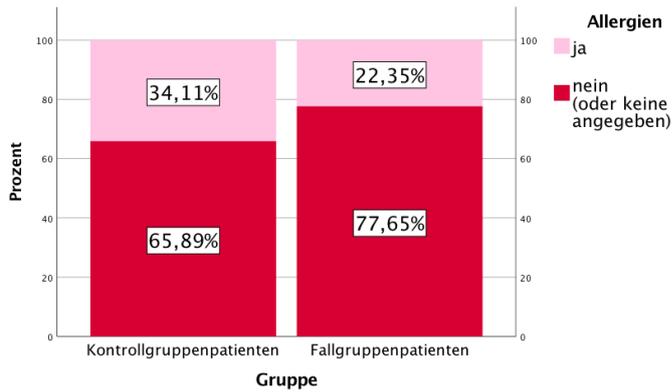


Abbildung 297: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Allergien

### Labor ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ )

Prozentual unterschiedliche signifikante Daten zeigten sich für alle Subgruppen, außer bei einem ausschließlich auffälligen Blutbild. Die Laborergebnisse sind abhängig von der Zugehörigkeit zu Fall- oder Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe war das Labor bei der Mehrzahl unauffällig oder mangels Relevanz nicht in der elektronischen Patientenakte hinterlegt. In der Fallgruppe konnte dies nur bei knapp der Hälfte festgestellt werden. Der Anteil an Kontrollgruppenpatienten mit erhöhten Entzündungsparametern war signifikant größer als der verschwindend geringe Anteil in der Fallgruppe. Deutlicher wurde die Diskrepanz zwischen den Gruppen für ein kombiniert auffälliges Labor bestehend aus Blutbild und Entzündungsparametern, wobei der Personenanteil unter den Melanompatienten signifikant kleiner als der Vaskulitispatienten war.

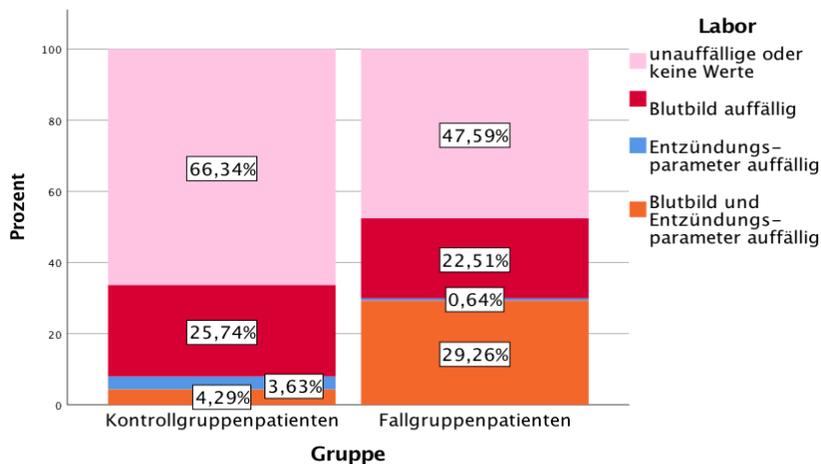


Abbildung 298: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Labor

Zu „positivem Labor“ zählen pathologische Blutparameter und Inflammationsparameter. Wie in dem Diagramm erkennbar, zeigten bei der Einnahme von Arzneimitteln, zu der die antiviralen Medikamente zählen, anteilig häufiger Auffälligkeiten im Blutbild als ersichtlich ( $p_{\text{exakt}}=0,606$ ). Durch sie ausgelöste Nebenwirkungen sind als ursächlich für die Labordaten außerhalb des physiologischen Bereiches denkbar.

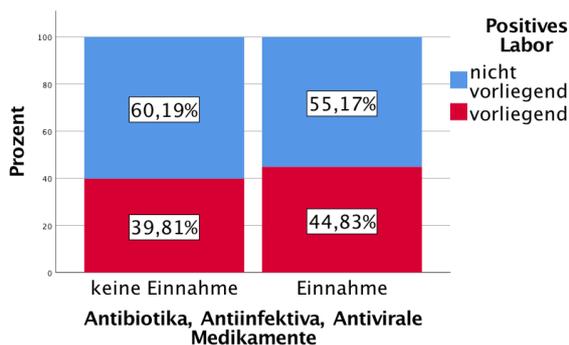


Abbildung 299: Gestapeltes Säulendiagramm, Antibiotika/ Antiinfektiva/ antivirale Medikamente und positives Labor

### Komorbiditäten

Signifikante Ergebnisse in einem prozentualen Verhältnisanteil zwischen Fall- und Kontrollgruppe gab es für folgende Komorbiditäten:

Komorbiditäten	Exakte Signifikanz	Fallgruppenpatienten	Kontrollgruppenpatienten
Erkrankung des Nervensystems	0,004	16,70 %	9,60 %
Erkrankung des Auges	0,032	10 %	5,60 %
Hämatologische Erkrankungen	0,000	6,60 %	1,30 %
Systemische Erkrankungen	0,003	3,50 %	0 %
Infektiöse Erkrankungen	0,001	16,90 %	8,90 %
Neoplasien benigne	0,000	0,60 %	5,90 %
Neoplasien maligne	0,000	9,30 %	19,10 %
Dermatologische Auffälligkeit	0,006	15,60 %	23,10 %

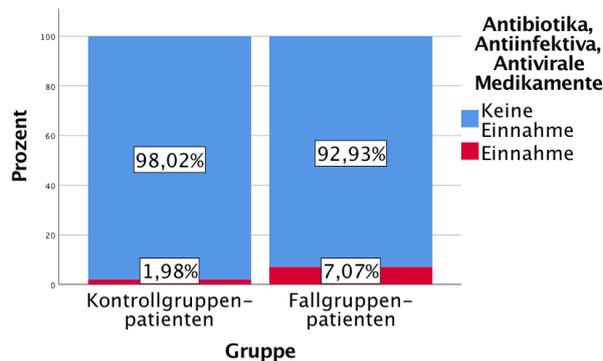
Tabelle 5: Komorbiditäten in Fall- und Kontrollgruppe

### Arzneimittelgruppe

Arzneimittelgruppe	Exakte Signifikanz	Fallgruppenpatienten	Kontrollgruppenpatienten
Analgetika	0,000	17,50 %	6,30 %
Antiazida/ PPI	0,000	20,90 %	11,90 %
Antiarrhythmika	0,000	21,10 %	11,20 %
Antibiotika/ -infektiva	0,002	7,10 %	2 %
Antiepileptika/ -konvulsiva	0,008	5,60 %	2,30 %
Antidiarrhoika/ Laxanzien	0,027	5,60 %	2,30 %
Diuretika	0,006	22,20 %	14,20 %
Homöopatika/ Nahrungsergänzungsmittel	0,001	10,50 %	3,60 %
Glukocortikoide/ Immunsuppressiva	0,001	9 %	2,60 %
Spasmolytika/ motorisches System	0,002	3,90 %	0,30 %
Antikoagulanzen/ Cumarine	0,000	3,90 %	0,30 %
Statin	0,027	10,90 %	16,20 %

Tabelle 6: Arzneimittelgruppen in Fall- und Kontrollgruppe

Alle diese Medikamente, bis auf Statine, wurden signifikant häufiger von Fallgruppenpatienten eingenommen.



- Abbildung 300: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Antibiotika/ Antiinfektiva/ antivirale Medikamente, FG

Unter der Signifikanz mit  $p_{\text{exakt}}=0,002$  stellte sich heraus, dass die Einnahme von Antibiotika, Antiinfektiva und antiviralen Medikamenten, tatsächlich auf mehr Fallgruppenpatienten zutraf. Dieses Ergebnis unterstützt die Vermutung, einige Arzneimittel dieser Klasse könnten gelegentlich, im Rahmen auslösender Nebenwirkungen, Triggerfaktoren einer Vaskulitis sein.

#### Mikrobiologie/ Infektionsparameter

Überzählig dominierten mikrobiologische Befunde signifikant die Fallgruppe.

- Yersinien Antikörper ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Keinerlei Antikörper gegen Yersinien wurden innerhalb der Kontrollgruppe gefunden, aber dafür bei 9,2 % der Vaskulitispatienten.
- Kontakt sonstiger Viren ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Kontakt zu sonstigen Viren wurde bei 5,6 % der Fallgruppe und 0,3 % der Kontrollgruppe nachgewiesen.
- Pilznachweis ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ): Mit einem Anteil von 5,5 % dominierten die Vaskulitispatienten auch mit einem Nachweis von Pilzen über die Kontrollgruppe (1 %).
- Bakterien Antikörper ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ): Bei 3,4 % aus der Fallkohorte konnte man Antikörper gegen Bakterien finden, was in der Kontrollgruppe nicht der Fall war.
- Untersuchung spezifischer Antikörper ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Nur bei 0,3 % innerhalb der Kontrollgruppe, aber bei 8,4 % innerhalb der Fallgruppe war eine Untersuchung spezifischer Antikörper positiv.
- Abstrich einer Körperstelle auf Bakterien ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Deutlicher war der Unterschied innerhalb der Gruppen, was einen auffälligen Befund von Bakterien im Abstrich einer Körperstelle anging (3,3 % der Kontrollgruppe, 19,8 % der Fallgruppe).
- Aktive Serologie ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ): Eine aktive Serologie war bei 5,9 % der Fallgruppenpatienten sowie 1,3 % der Kontrollgruppenpatienten zu finden.

Für die restlichen drei beschriebenen Infektionsparameter ergab der Chi-Quadrat-Test keine exakte Signifikanz auf dem 0,05-Niveau.

- Hepatitis Antikörper ( $p_{\text{exakt}}=0,594$ ): Unter den Fallgruppenpatienten konnten bei 18,6 % in der Serologie positive Hepatitis Antikörper nachgewiesen werden. Die Kontrollgruppe betraf dies sogar zu 20,1 %.
- Antikörper gegen Parasiten ( $p_{\text{exakt}}=0,066$  %): Nur innerhalb der Fallgruppe erschloss sich eine Spaltenprozentzahl von 1,4 % mit Antikörpern gegen Parasiten.
- Viren nachweislich im Abstrich einer Körperstelle zu identifizieren ( $p_{\text{exakt}}=0,186$ ), traf nur auf 1 % der Fallgruppenpatienten zu.

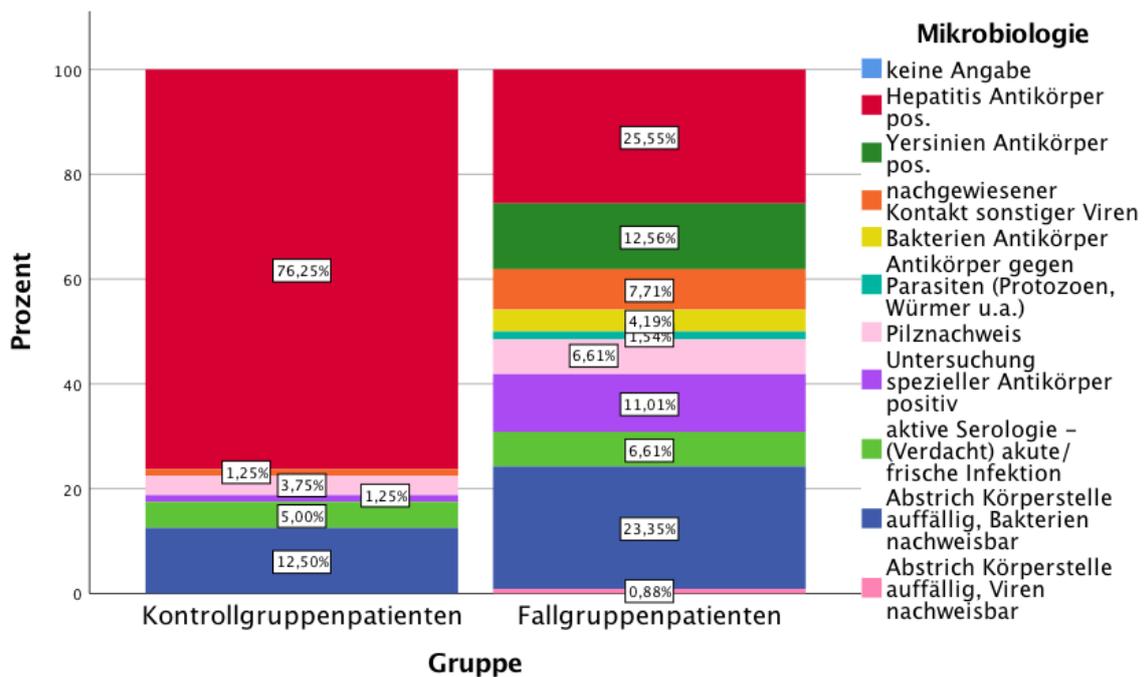


Abbildung 301: Gestapeltes Säulendiagramm, Gruppenzugehörigkeit und Mikrobiologie, ausgewertet als kategoriale Variable

### Biopsieregion als Hauptmanifestationspunkt einer Vaskulitis

Die p-Werte aufgeführter Stichpunkte beziehen sich auf die dichotome Kategoriewertung.

- Ventraler Thorax ( $p_{\text{exakt}}=0,025$ ): 13 % der Patienten aus der Kontrollgruppe wurden ventral am Thorax biopsiert; im Vergleich nur 8,2 % aus der Fallgruppe.
- Dorsaler Thorax ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Es wurden 22,6 % Kontrollgruppenpatienten, dagegen mit 3,6 % signifikant weniger Fallgruppenpatienten, dorsal am Rücken biopsiert.
- Arm links ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ): Auch in dieser Region wurden 12 % innerhalb der Kontrollgruppe, allerdings nur 6,1 % aus der Fallgruppe biopsiert.
- Arm rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Vergleichend waren die Prozentsätze von Biopsien des rechten Arms mit 11,6 % bei den Melanompatienten größer als mit 4,4 % bei den Fallgruppenpatienten.
- Unterschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Im Gegensatz zu den davor vermerkten Biopsieregionen lag hier der Schwerpunkt bei 26,3 % Vaskulitispatienten. Es stammten 11,6 % aus der Kontrollgruppe.
- Unterschenkel rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Der mit 28,9 % höchste Biopsieanteil der Fallgruppe befand sich im Unterschied zu 10 % Anteil der Kontrollgruppe am rechten Unterschenkel.

- Oberschenkel rechts ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): 13,5 % der Patienten aus der Fallgruppe sowie 3,7 % aus der Kontrollgruppe wurden am rechten Oberschenkel biopsiert.
- Plantar ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ): Kleinere Prozentwerte ergaben sich für 3,3 % der Kontrollgruppen- und nur 0,3 % der Fallgruppenpatienten, die an plantarer Region eine Gewebeprobe entnommen bekamen.
- Oberschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,053$ ): 10,7 % der Fallgruppenpatienten wurden am linken Oberschenkel Gewebe entnommen, was im Vergleich zu 6,6 % der Melanompatienten häufiger vorkam.
- Kopf und Hals ( $p_{\text{exakt}}=0,222$ ): Biopsien wurden bei 4,9 % der Fallgruppenpatienten und bei 7 % der Vergleichsgruppenpersonen an Kopf oder Hals vorgenommen.
- Hüft- und Glutalregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,806$ ): Mit 2 % in der Fallgruppe und mit 2,3 % in der Kontrollgruppe waren die Prozentsätze nahezu gleich.
- Hüft- und Glutealregion rechts ( $p_{\text{exakt}}=1,000$ ): 1,1 % der Fall- unterschieden sich kaum von 1 % der Kontrollgruppe.
- Inguinal ( $p_{\text{exakt}}=0,603$ ): 0,3 % Biopsien in der Fall- und 0,7 % in der Kontrollgruppe unterschieden sich ebenso wenig.
- Genitalien ( $p_{\text{exakt}}=1,000$ ): Mit 0,7 % Biopsien aus den Genitalien in beiden Gruppen war der Anteil vernachlässigbar klein.

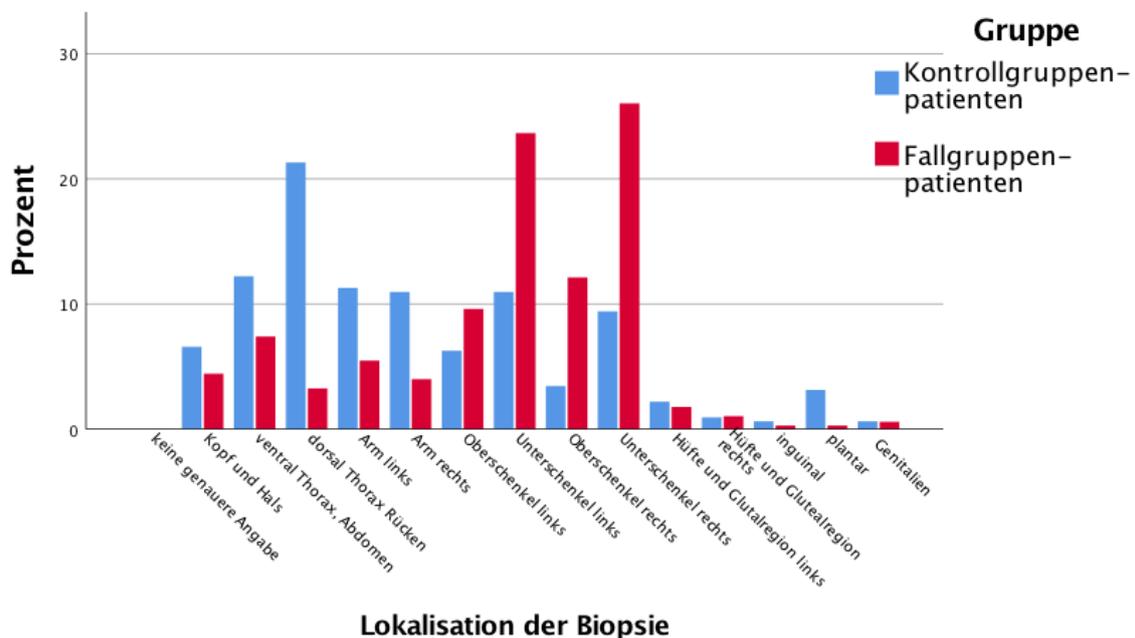


Abbildung 302: Gruppierendes Säulendiagramm, Lokalisation der Biopsie und Gruppenzugehörigkeit

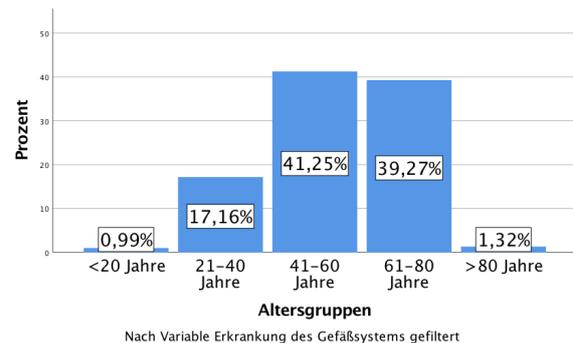
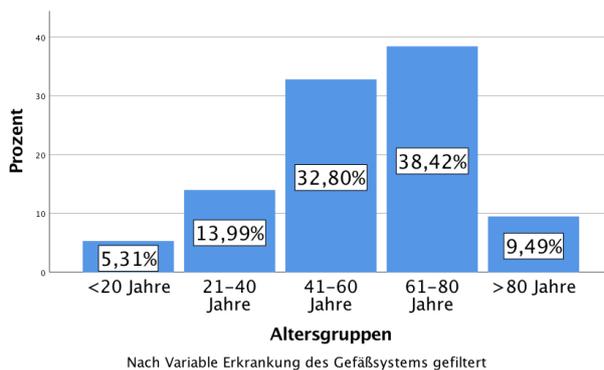
Mit einem gesamt  $p$ -Wert=0,000 wurde die Chi-Quadrat-Statistik mit der als kategorial erfassten Biopsie-Lokalisation als signifikant erklärt. Wertet man die einzelnen Biopsieregionen als dichotome Variablen, so entstehen die gleichen signifikanten Paare, die sich in ihren Spaltenanteilen unterscheiden. Der Anteil an Kontrollgruppenpatienten, die ventral (13 %) oder dorsal (22,6 %) am Thorax, an den Armen (links 12 %, rechts 11,6 %) oder plantar (3,3 %) biopsiert wurden, war signifikant ( $p$ -Werte in gleicher Reihenfolge:  $p=0,023$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,000$ ) größer als der Teil an Fallgruppenpatienten,

für die sich in gleicher Reihenfolge die Prozentwerte 8,2 %, 3,6 %, 6,1 % und 4,4 % ergaben. Jenen Personen mit einer Vaskulitis wurde im Vergleich zu Patienten mit malignem Melanom ein signifikant größerer Anteil an Gewebeproben in allen Bereichen der gesamten unteren Extremität entnommen (Oberschenkel links 10,7 % mit  $p=0,049$ , Unterschenkel links 26,3 % mit  $p=0,000$ , Oberschenkel rechts 13,3 % mit  $p=0,000$ , Unterschenkel rechts 28,7 % mit  $p=0,000$ ). Die Werte aus der Kontrollgruppe waren am Oberschenkel links 6,6 %, am Unterschenkel links 11,6 %, am Oberschenkel rechts 3,7 % und am Unterschenkel rechts 10 %.

### c) Untersuchung spezifischer Fragestellungen

#### Analyse der Patientengruppe mit einer vorherrschenden Erkrankung des Gefäßsystems

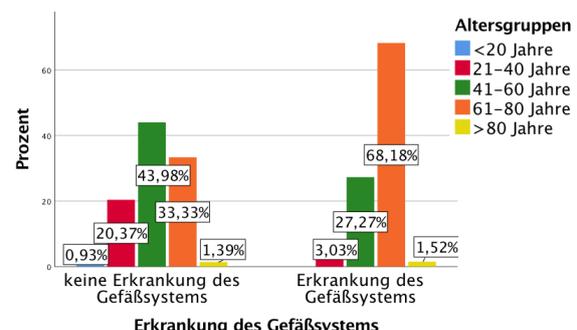
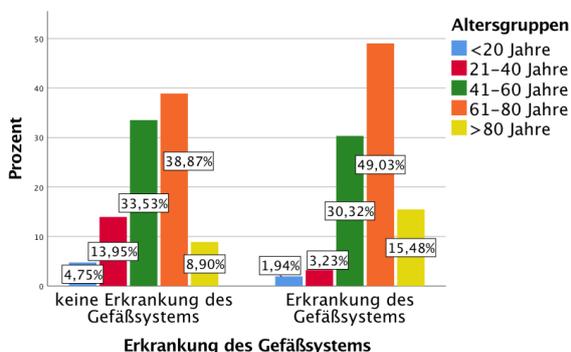
In der Fallgruppe wurde bei 70,3 % eine primäre Vaskulitis und bei 28,4 % eine sekundäre Vaskulitis festgestellt. Nur 1,3 % hatten ein Granuloma faciale. Innerhalb dieser Patientenkohorte waren 49 % zwischen 61-80 Jahren alt, in der Kontrollgruppe 68,2 % derselben Altersklasse.



Abbildungen 303 und 304: Altersverteilung der Fall- und der Kontrollgruppen-Patienten mit Erkrankung des Gefäßsystems, Säulendiagramm

In den Altersgruppen 21-40 Jahre, 61-80 Jahre und >80 Jahre unterschieden sich die Anteile an der Fallgruppenpatienten mit und ohne Erkrankung des Gefäßsystems signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ).

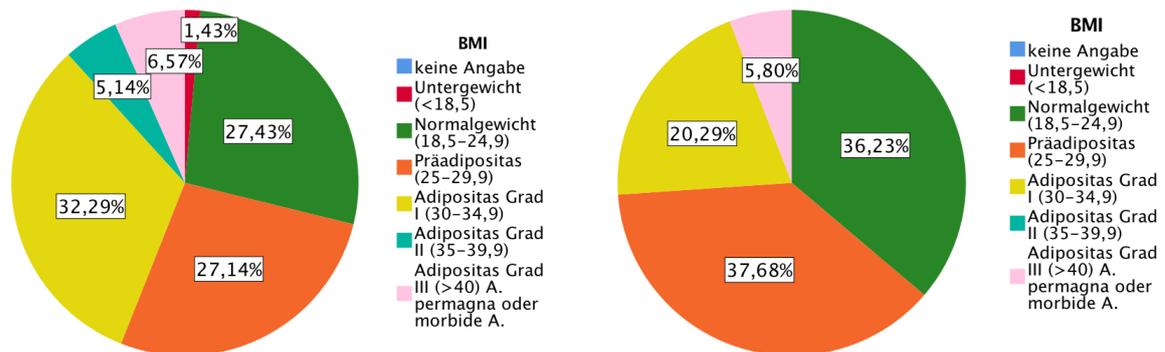
In der Altersspanne zwischen 21 und 80 Jahren gab es in der Kontrollgruppe signifikante ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) Unterschiede in der Prävalenz von Gefäßerkrankungen.



Abbildungen 305 und 306: Gruppieretes Säulendiagramm, Fallgruppe/ Kontrollgruppe: Altersgruppen und Erkrankung des Gefäßsystems, Prozentsatz gesamt für jede X-Achsen-Kategorie

Auf das Geschlecht bezogen war die Verteilung sowohl für die Fall- als auch für die Kontrollgruppe prozentual genau gleich: Männer waren zu 45,5 % vertreten, Frauen zu 54,5 %, auch wenn die Anzahl der Fälle unterschiedlich war. Diese Proportionierung lag aber schon der Definition der Kontrollgruppe mit Zuordnung passenden Alters und Geschlechts inne. Die Verteilungsanzahl männlich: weiblich ergab deshalb in beiden Gruppen 45,5% : 54,5% (in Fallzahlen 70:84 und 30:36).

Der BMI Schwerpunkt in der Fallgruppe lag mit 32,29 % innerhalb der Adipositas Grad I und in der Kontrollgruppe mit 37,68 % innerhalb der Präadipositas-Gruppe.



Abbildungen 307 und 308: Kreisdiagramme, BMI-Verteilung Fallgruppen-/ Kontrollgruppen-Patienten mit vaskulärer Erkrankung, nach Variable Erkrankung des Gefäßsystems gefiltert

Patienten mit Gefäßerkrankung und einer Vaskulitis in der Fallgruppe waren demnach übergewichtiger als die Melanompatienten mit vaskulärer Komorbidität in der Kontrollgruppe.

Einen großen Unterschied im Nikotinkonsum innerhalb der Gruppen gab es nicht. In der Fallgruppe überwogen die Nichtraucher mit 68,9 % (Raucher 22,2 %). In der Kontrollgruppe gaben 58,3 % an, keine Zigaretten zu konsumieren. Als Raucher bezeichneten sich 25%.

Der Vaskulitisbefund beschränkte sich bei 80,2 % der Patienten mit einer Erkrankung des Gefäßsystems (N=89) auf ein lokales Gebiet und war nur bei 17,1 % generalisiert. Die Erwartung, dass Patienten mit diagnostizierter Erkrankung des Gefäßsystems gehäuft einen generalisierten Befund aufwiesen, bestätigte sich also nicht.

Die Hautbefunde der Melanompatienten waren zu 55,4 % lokal und zu 44,6 % generalisiert. Letzteres bedeutete in diesem Fall, dass eine Streuung der Tumorzellen schon stattgefunden hatte.

In beiden zu vergleichenden Gruppen hatte die Mehrheit der Patienten unter keinerlei Allergien zu leiden (Fallgruppe 72,9 %, Kontrollgruppe 60,6 %).

Auch das prozentuale Auftreten eines Rezidivs war recht gering und sogar war der in der Fallgruppe mit 89,7 % unterhalb des Wertes der Kontrollgruppe mit 95,5 %. Mit einer vordiagnostizierten Gefäßerkrankung ging also keine prädefinierende, höhere Wahrscheinlichkeit einher, nach einer erstmalig manifestierten Vaskulitis erneut ein Rezidiv zu erleiden.

Das Labor war bei 75 % innerhalb der Melanomkohorte mit auffälligen Blutparametern versehen. Innerhalb der Fallgruppe waren bei 43,5 % nur das Blutbild und bei 55,4 % sowohl Blutbild als auch die Entzündungsparameter auffällig. Die in der Einleitung ausgeführte Annahme, dass vermehrt

entzündliche Prozesse (Leukozyteninfiltration der Gefäßwände) bei Patienten mit einer Komorbidität der Gefäße stattfinden, lässt sich mit den Daten untermauern.

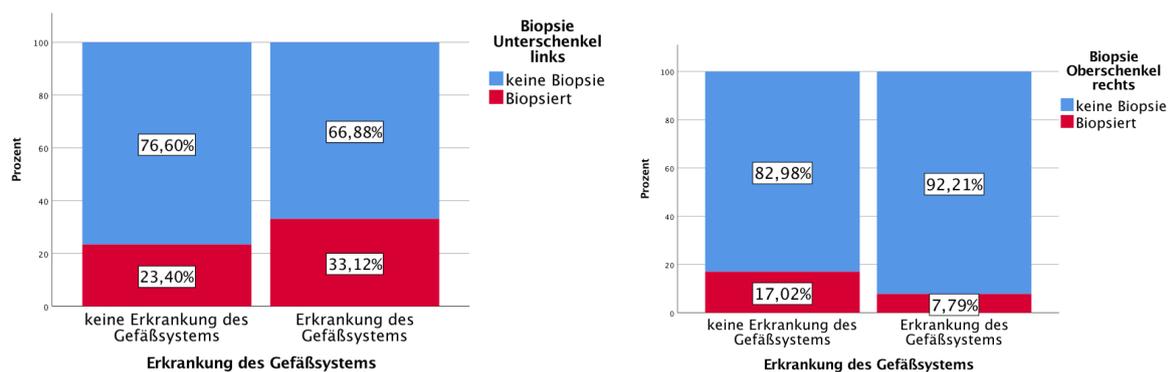
Interessant war die Verteilung des Urins zwischen den Gruppen: Vaskulitispatienten hatten zu 50,8 % eine sonstige Pathologie nachgewiesen, die bei 17,5 % zellulär kombiniert war.

Alleinig zellulär auffällig war allerdings der Urin in der Kontrollgruppe zu 50 %. Die Verteilung folgte mit je 16,7 % bakteriell, sonstiger Pathologie und einer Dreifachkombination.

Vaskulitispatienten mit Gefäßerkrankung hatten also andere pathologische Urin-Schwerpunkte als die Kontrollgruppe.

Die Lokalisation einer Biopsie innerhalb der Fallgruppe war mit 33,1 % am linken und 35,7 % am rechten Unterschenkel überschneidend mit Läsionen lokalisiert am Unterschenkel links (82 %) und rechts (84 %), gefolgt von Läsionen an Armen und Oberschenkeln.

Unter Fallgruppenpatienten mit einer Erkrankung des Gefäßsystems war der am linken Unterschenkel biopsierte Teil größer als aus der Kohorte vaskulär gesunder Patienten mit Biopsie am Unterschenkel links ( $p_{\text{exakt}}=0,027$ ). Umgekehrt waren die Verhältnisse im Zusammenhang mit einer Biopsie am rechten Oberschenkel ( $p_{\text{exakt}}=0,007$ ).



Abbildungen 309 und 310: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Biopsie Unterschenkel links/ Biopsie Oberschenkel rechts, FG

Melanompatienten wurden zu 27,3 % dorsal am Thorax und zu 16,7 % am linken Unterschenkel biopsiert. Ventral sowie an Kopf und Hals (28,9 %) waren allerdings die häufigsten akzessorischen Hautbefunde vermerkt (39,5 %). Erst dann folgte mit 23,7 % der linke Unterschenkel. Allerdings muss in diesem Kontext vermerkt werden, dass streng genommen akzessorische Hautbefunde nicht exakt vergleichbar mit der Manifestierung einer Vaskulitis sind.

In Abhängigkeit zu einer Erkrankung des Gefäßsystems wurden Vaskulitis-Läsionen ventral am Thorax anteilig signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,011$ ) öfter bei Personen ohne Erkrankung des Gefäßsystems festgestellt als mit.

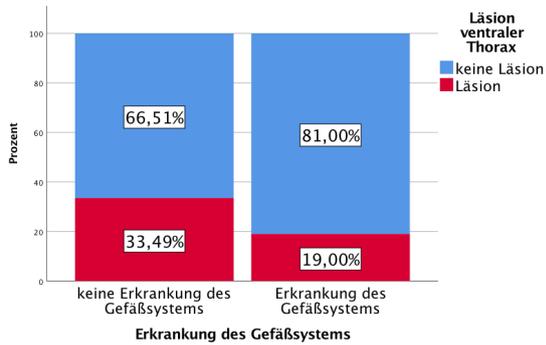
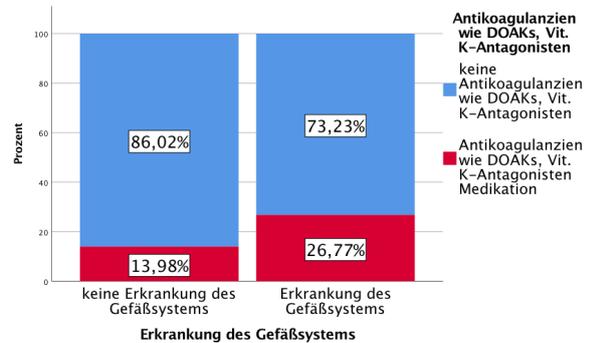
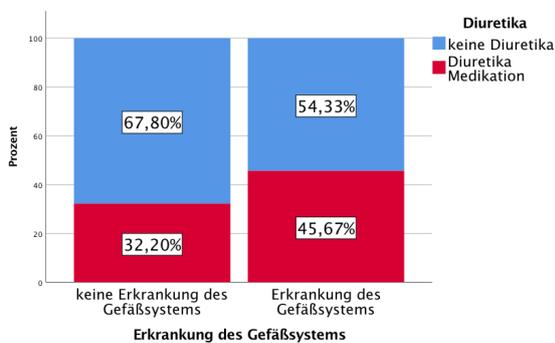
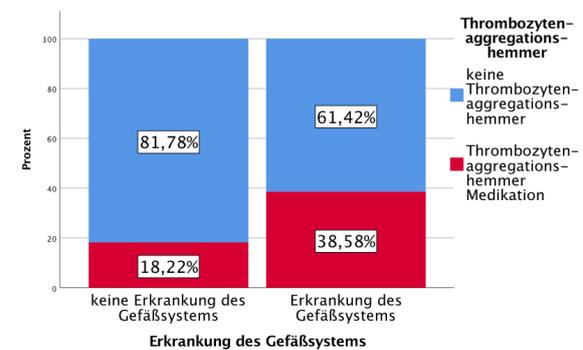
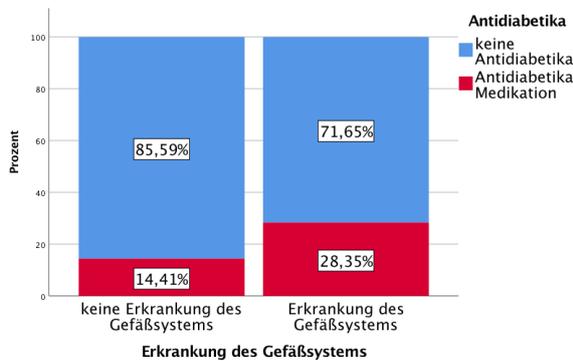
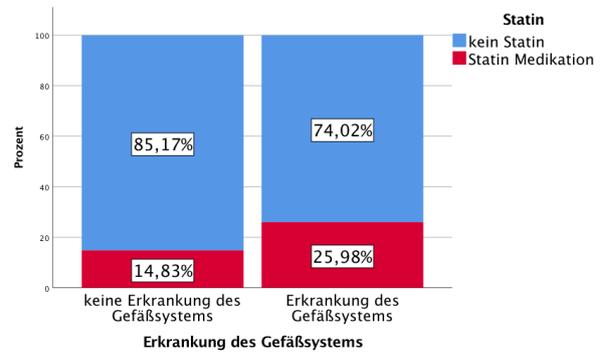
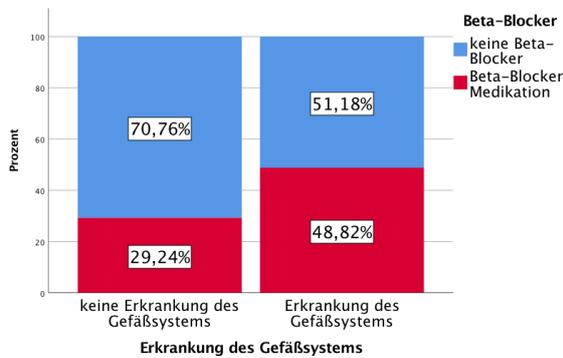


Abbildung 311: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Gefäßsystems und Läsion ventraler Thorax, FG

Der gleiche Zusammenhang (9 % der Patienten mit und 20,5 % der ohne vaskuläre Erkrankung) galt für Läsionen in Hüft- und Glutealregion links ( $p_{\text{exakt}}=0,015$ ).

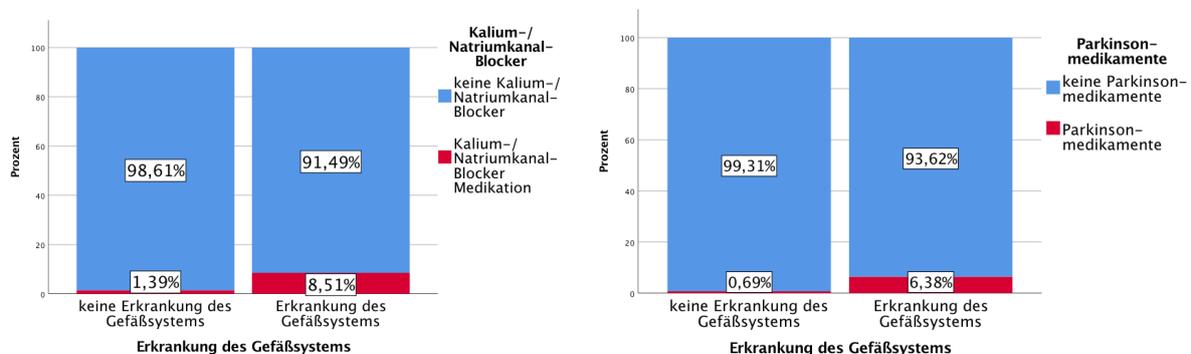
Medikamentös standen Beta-Blocker ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), Statine ( $p_{\text{exakt}}=0,011$ ), Antidiabetika ( $p_{\text{exakt}}=0,002$ ), Thrombozytenaggregationshemmer ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ), Antikoagulanzen ( $p_{\text{exakt}}=0,003$ ) und Diuretika ( $p_{\text{exakt}}=0,012$ ) deutlich in Verbindung mit der untersuchten Komorbidität.



Abbildungen 312-317: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Beta-Blocker/ Statin/ Antidiabetika/ Thrombozytenaggregationshemmer/ Diuretika/ Antikoagulanzen wie DOAKs, Vitamin K-Antagonisten, FG

Die Verteilung verordneter Arzneimittel innerhalb der Gruppen unterschied sich: In der Fallgruppe sollten 45,7 % Diuretika einnehmen, 40,2 % Antazida/ PPI, 38,6 % Hormone/ deren Hemmstoffe/ Enzyme/ Osteoporose- /Schilddrüsenmedikamente/ Steroide, sowie genauso viel Prozent Thrombozytenaggregationshemmer. Vor allem zuletzt aufgeführte Arzneimittelgruppierung wird klassisch gerne zur Behandlung vieler Gefäßerkrankungen eingesetzt <sup>vgl. 92</sup>. Die zu 48,8 % am häufigsten in der Fallgruppe verschriebenen Beta-Blocker überlappten sich mit dem gehäuften Wert von 40,4 % in der Kontrollgruppe. Hierin nahmen Patienten zusätzlich kardiale Medikamente wie ACE-Hemmer (34 %) oder ein Statin (31,9 %) ein. Diuretika (29,8 %) und die Gruppe der Hormone/ Schilddrüsenmedikamente (27,7 %) lagen in der Medikation rangmäßig dahinter.

Aus den unterschiedlichen Arzneimittelgruppen war der Anteil an vaskulär vorgeschädigten Kontrollgruppenpatienten mit Kalium-/ Natriumkanalblockern signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,033$ ) größer als der Teil mit intakten Gefäßen.



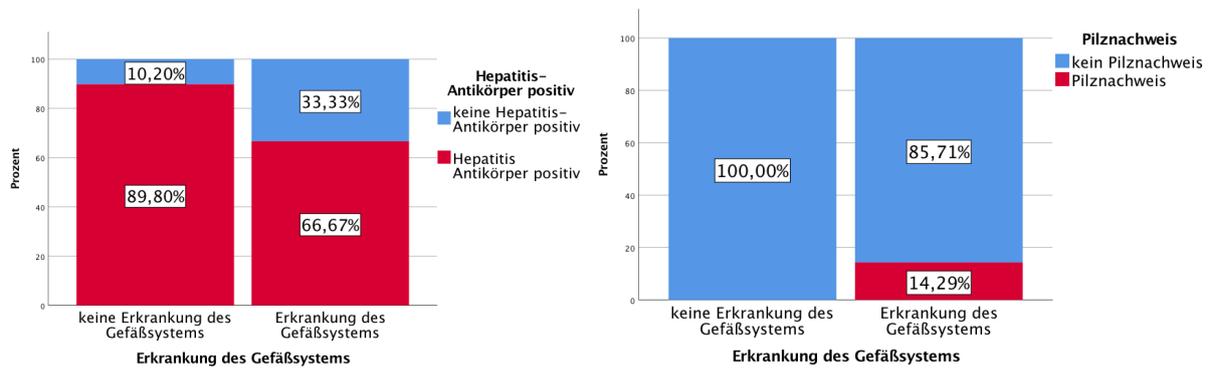
Abbildungen 318 und 319: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Kalium-, Natriumkanal-Blocker/ Parkinsonmedikamente, KG

Die selbe Korrelation war auch bei Parkinsonmedikamenten gegeben (6,4 % mit Erkrankung des Gefäßsystems und 0,7 % ohne).

Die Auswertung der mikrobiologischen Daten zeigt, dass unter Patienten der Fallgruppe zu 38,6 % positive Hepatitis-Antikörper zu finden waren. Ein bakterieller Abstrich war sogar bei 43,4 % positiv. Yersinien-Antikörper zeigten sich bei 16,9 % positiv.

Innerhalb der Kontrollgruppe waren positive Hepatitis-Antikörper sogar öfter nachweisbar, genauso wie ein bakterieller Abstrich. Eine überstandene Hepatitis könnte auf ein intaktes Immunsystem hinweisen, welches im Vergleich bei Kontrollgruppenpatienten möglicherweise eher gegeben war.

Hepatitis Antikörper wurden anteilig öfter bei Personen ohne vaskuläre Erkrankung nachgewiesen als bei Betroffenen ( $p_{\text{exakt}}=0,034$ ).



Abbildungen 320 und 321: Gestapelte Säulendiagramme, Erkrankung des Gefäßsystems und Hepatitis-Antikörper positiv/Pilznachweis, FG

Ein Pilznachweis wurde jedoch nur in Verbindung mit einer Komorbidität der Gefäße auftretend dokumentiert ( $p_{\text{exakt}}=0,024$ ).

### Analyse der Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die Fallgruppe sortiert: Auf der einen Seite in Patienten, die in der Mikrobiologie auffällige Antikörper aufwiesen, und auf der anderen in Patienten ohne diese Antikörper. Nun wurden jeweils Kreuztabellen der Arzneimittelgruppe „Hormone/Schilddrüsenmedikamente“ mit potenziell auffälligen Parametern, die für die Krankheitsaktivität aussagekräftig sein könnten, erstellt und diese verglichen.

Interessant war die Fragestellung nach einer Korrelation zwischen ANCA und der Entität der Erkrankung. Eine konzentrische Betrachtung der Patienten, die in der Mikrobiologie ANCA-Antikörper aufwiesen, ergab folgendes Ergebnis: Von den insgesamt 52 Fällen waren 36 (69,23 %) primärer und 16 (30,77 %) sekundärer Vaskulitis-Art. Unter Einbezug der Spaltenprozent waren die Verhältnisse allerdings minimal. Bei 15,7 % der Patienten mit primärer Vaskulitis war die Untersuchung auf das Vorliegen spezieller Antikörper positiv; von Patienten mit sekundärer Vaskulitis waren dies 16,3 %. Zwischen der Art der Vaskulitis und mikrobiologischen Befunden wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden.

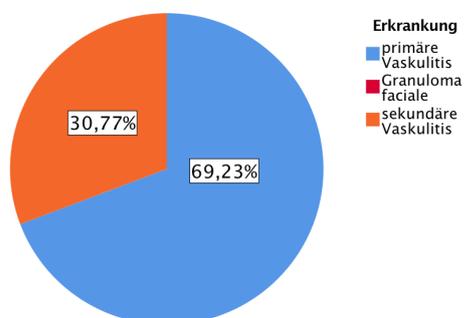


Abbildung 323: Kreisdiagramm, ANCA-positive Patienten und Entität der Erkrankung, FG

Der Hautbefund war in allen Fällen nur lokal, das Labor bei 40 % nur im Blutbild und bei 30 % kombiniert mit Entzündungsparametern auffällig, wobei 20 % unauffällige Werte hatten. Diese rausgerechnet waren bei 50 % das Blutbild und bei 37,5 % sowohl Blutbild als auch die Entzündungsparameter pathologisch.

Unauffällig war der Urin bei 50 %, sonst pathologisch bei 30 % der Vaskulitispatienten. Nur die auffälligen Werte als Prozentsätze miteinberechnet, waren sogar 60 % sonst-pathologisch und je 20 % entweder bakteriell oder zellulär auffällig. In der Mikrobiologie waren natürlich in dieser Kohorte, wie folgerichtig angenommen, alle Patienten positiv auf die Untersuchung spezieller Antikörper. Daher wurde diese Kategorie aus dem Kreisdiagramm herausgenommen.

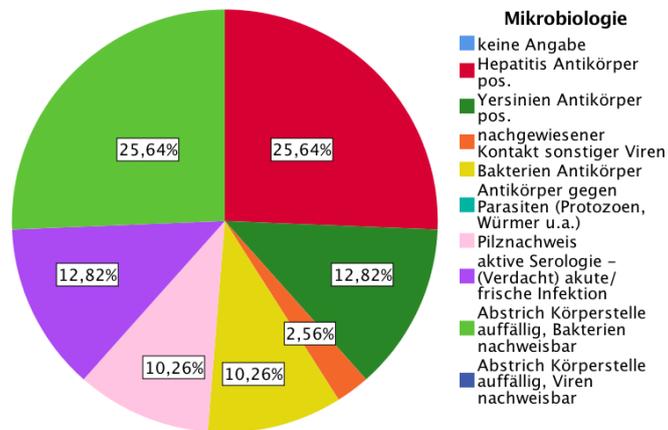


Abbildung 324: Kreisdiagramm, ANCA-positive Patienten und Mikrobiologie, FG

Zusätzlich wurden häufig ein bakteriell auffälliger Abstrich, eine aktive Serologie/ akute Infektion oder positive Hepatitis-Antikörper dokumentiert.

Patienten aus der Fallgruppe, deren Mikrobiologie nicht mit ANCA auffällig war, hatten zu 70,2 % eine primäre und zu 26,3 % eine sekundäre Vaskulitis. Der Hautbefund war überwiegend (69,6 %) lokal und nur zu 22,8 % generalisiert. Allerdings war die Kombination auffälliger Entzündungsparameter mit auffälligen Blutwerten bei 54,9 % häufiger als die pathologischen Blutwerte für sich allein genommen (45,1 %). Gleich wie in der ANCA-Fallgruppe war der Urin bei 41,3 % in irgendeiner Art pathologisch auffällig, bei 17,4 % auch gepaart mit zellulären Auffälligkeiten. Ohne ANCA war ein bakterieller Abstrich sogar bei 48,5 % auffällig und positive Hepatitis-Antikörper bei 32,4 % dieser Patientengruppe zu finden.

Im Rahmen der These, eine Therapie mit L-Thyroxin könnte dazu beitragen, die Krankheitsaktivität bei einer AAV zu reduzieren <sup>vgl. 82(p84)</sup>, wurden mit den Daten der vorliegenden Arbeit diverse Untersuchungen hierzu durchgeführt:

Die Patienten der Fallgruppe wurden auf die Einnahme der Arzneimittelgruppe von Hormonen/ Schilddrüsenmedikamenten und das Auftreten von speziellen Antikörperbefunden untersucht. Die Variablen Labor und Rezidiv-Auftreten wurden vormalig ausgewählt, um die Krankheitsaktivität widerzuspiegeln.

Bei Patienten aus der Mikrobiologie-ANCA-Vergleichsgruppe, die keine Hormone nahmen, konnte folgendes analysiert werden: Auch hier wurde bei 66,7 % eine primäre, bei 33,3 % eine sekundäre Vaskulitis festgestellt. Der Hautbefund war überwiegend (86,2 %) lokal und nur zu 10,3 % generalisiert. Alle ANCA-positiven Patienten, die ein Rezidiv erlitten, nahmen keine Arzneimittel aus der Gruppe der Hormone/ Schilddrüsenmedikamente und wurden einer primären Vaskulitis-Genese zugeordnet. Bei

Patienten unter der Medikation von Schilddrüsenmedikamenten, deren Vaskulitis zu 60 % als primär und 40 % als sekundär eingestuft wurde, war kein Rezidiv vermerkt.

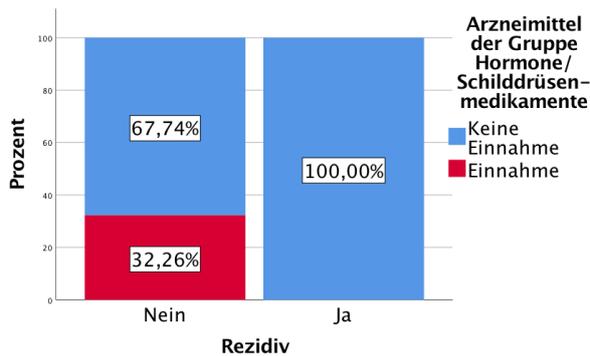


Abbildung 325: Gestapeltes Säulendiagramm, Patienten mit auffälligen Antikörpern (ANCA) nach Rezidiv-Auftreten und Einnahme Arzneimittelgruppe der Gruppe Hormone/ Schilddrüsenmedikamente, FG

Im Urin war bei 50 % der ANCA-negativen Gruppe eine „sonstige Pathologie“ nachweisbar, zu 33,3 % kombiniert mit zellulärer Pathologie. Ausschließlich nur bakterielle oder zelluläre Befunde wurden seltener gefunden als in der ANCA-positiven Gruppe mit Thyroxin-Einnahme. Auch waren nur bei 21,2 % bakterielle Abstriche positiv und bei 15,2 % positive Hepatitis-Antikörper oder eine positive Serologie zu finden.

Ohne Therapie mit Thyroxin war das Blutbild bei 28,6 % auffällig, mit L-Thyroxin bei 50 %. Inklusive auffälliger Entzündungsparameter galt dies für 66,7 % der Patienten ohne Medikamenteneinnahme und für 37,5 % mit Therapie. Isoliert betrachtet waren die Entzündungsparameter bei 4,8 % ohne und bei 12,5 % mit Einnahme von Schilddrüsen-/ Osteoporosemedikamenten erhöht. Die Spaltenanteile ergaben allerdings keinen signifikanten Unterschied. Standen Patienten unter einer Therapie mit L-Thyroxin, so waren weniger häufig sowohl die Entzündungsparameter als auch das Blutbild auffällig.

Zusammenfassend deuten die analysierten Werte darauf hin, dass eine Therapie von Vaskulitis-Patienten mit spezifischen Antikörpern, die sich gebildet haben, unter der Medikation mit Präparaten der Arzneimittelgruppe Hormone/ Schilddrüsenmedikamente, die bei der Mehrzahl tatsächlich aus L-Thyroxin bestand, die Krankheitsaktivität mindern könnte. Jedenfalls konnte bei Personen dieser Konstellation kein erneutes Aufflammen der Vaskulitis beobachtet werden.

- Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen ANCA und Neoplasien ( $p=0,929$ ) untersucht.

	Neoplasien
Untersuchung spezieller Antikörper	

Von allen Patienten des Universitätsklinikums, bei denen spezielle Antikörper gefunden wurden, hatten 9,4 % eine Neoplasie diagnostiziert. Bei vorhandenen Neoplasien lag der Anteil an Fallgruppenpatienten mit nachgewiesenen Antikörpern bei 14,7 %. Obwohl AAV in Verbindung mit Krebs gebracht werden vgl. <sup>93</sup>, hatten aber auch 15,4 % der Vaskulitispatienten nach Antikörper-Suche mit einem negativem Ergebnis eine Neoplasie im Arztbrief stehen. Dieses Ergebnis zwischen den Kategorien stellte sich als nicht als signifikant heraus.

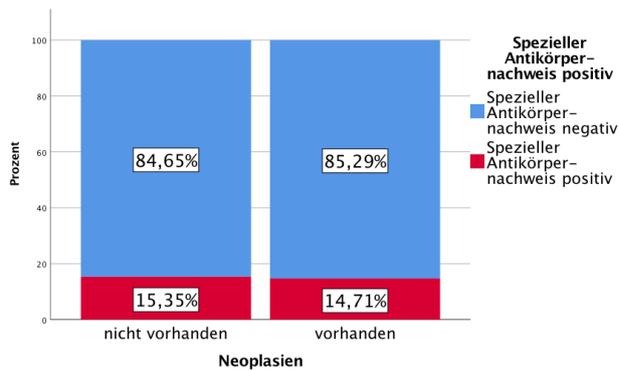


Abbildung 326: Gestapeltes Säulendiagramm, Neoplasien und Ergebnis des speziellen Antikörpernachweises

- Zusätzlich wurde die Assoziation zwischen ANCA und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen ( $p_{\text{exakt}}=0,615$ ) analysiert:

	Herzkrankung
Untersuchung spezieller Antikörper	

Unter den kardial vorbelasteten Fallgruppenpatienten war die spezielle Antikörper-Suche bei 16,6 % positiv. Ein solches Ergebnis lag auch bei 13,8 % der Vaskulitispatienten ohne Herzkrankung vor. Aus der Fallgruppe litten unter den Patienten mit zusätzlich nachweisbaren speziellen Antikörpern 57,1 % unter einer Erkrankung des Herzkreislaufsystems. Den restlichen 42,9 % wurde keine solche diagnostiziert.

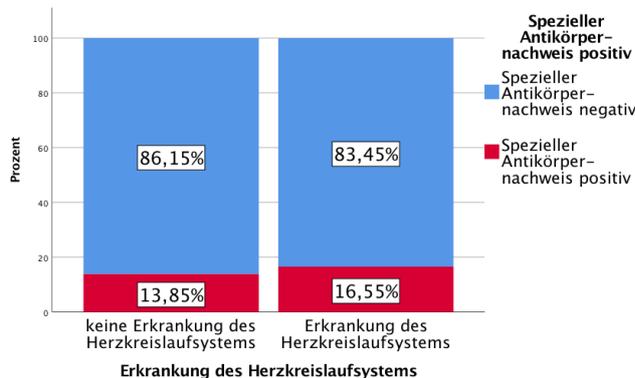


Abbildung 327: Gestapeltes Säulendiagramm, Erkrankung des Herzkreislaufsystems und Ergebnis des speziellen Antikörpernachweises

- ANCA und Rezidiv-Auftreten:

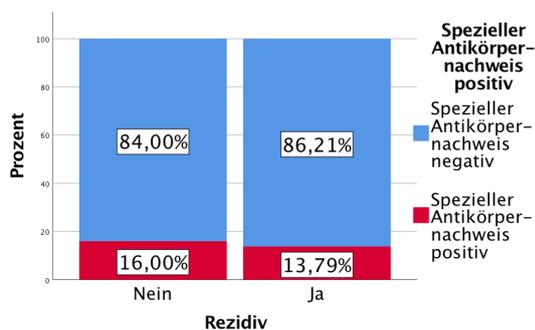


Abbildung 328: Gestapeltes Säulendiagramm, Rezidiv-Vermerk und Ergebnis des speziellen Antikörpernachweises

Der Unterschied stellte sich als nicht signifikant heraus. Von den Fallgruppenpatienten mit positivem Nachweis wurde bei 7,7 % ein erneutes Aufflammen einer Vaskulitis dokumentiert. Neun Prozent der Patienten ohne speziell detektierte Antikörper wie ANCAs waren ihrerseits rezidivierend betroffen. Speziell bei Patienten mit Wegener Granulomatose wurden zirkulierende Immunkomplexe nur in Zusammenhang mit einem infektassoziierten Rezidiv, kaum bei auftretenden Infektionen ohne Rückfall, festgestellt <sup>vgl. 94(p1)</sup>. Auf diesen literarischen Anstoß hin wurde eine Analyse zwischen infektassoziierten ANCA und einem Rezidivaufreten gestartet (p=0,956).

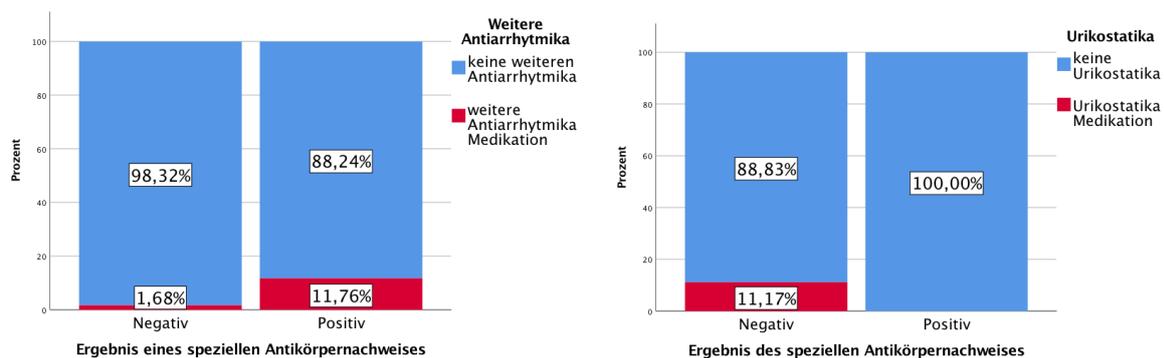
		Rezidiv-Auftreten
Auffälliges Labor	Untersuchung spezieller Antikörper	

Von den Vaskulitispatienten, bei denen spezielle Antikörper, wie vornehmlich ANCA, positiv waren, erlitten 7,7 % ein Rezidiv. Die Kontrollgruppe blieb rezidivlos. Ohne positive Antikörper lag die Rezidiv-Rate bei 9,1 % in der Fallgruppe und 8,3 % in der Kontrollgruppe.

Aus den Laborwerten 1 bis 3 wurde eine Variable „Auffälliges Labor“ erstellt, um Fälle mit einer Entzündungsreaktion des Körpers, wie es bei einer Infektion der Fall ist, zu vereinen. Filterte man die Daten dieser Patienten durch die Untersuchung spezieller Antikörper, so ergaben die Ergebnisse, dass infektassoziierte ANCA bei 12 % zusammen mit einem Rezidiv auftraten. Bei einem Großteil der Patienten von 88,4 % ohne Rezidiv blieb die Bildung aber aus. Die Verbindung zwischen Infekt, ANCA und Rezidiv konnte demnach nicht zustimmend, zumindest nicht signifikant, festgestellt werden.

Zusammenfassend gab es drei signifikante Analyseergebnisse in der Kohorte der Patienten mit spezifischen Antikörpern:

Es gab signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,014$ ) mehr Patienten, deren spezieller Antikörpernachweis positiv ausfiel und die weitere Antiarrhythmika verordnet bekamen, als solch medikamentös eingestufte Personen mit unauffälligem Nachweis.



Abbildungen 329 und 330: Gestapelte Säulendiagramme, Ergebnis eines speziellen Antikörpernachweises und Medikation weiterer Antiarrhythmika/ Urikostatika

Die Verordnung von Arzneimitteln wie Urikostatika überschneiden sich ausschließlich mit negativem Antikörperresultat ( $p_{\text{exakt}}=0,049$ ).

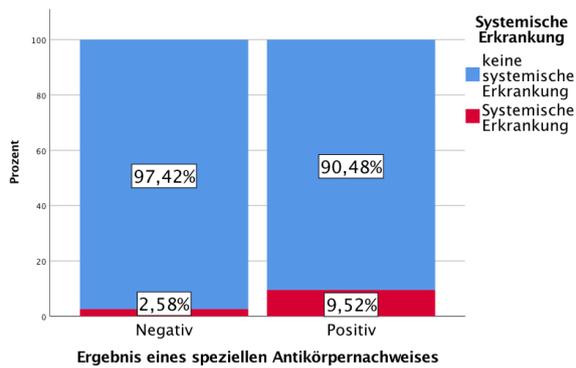


Abbildung 331: Gestapeltes Säulendiagramm, Ergebnis eines speziellen Antikörpernachweises und systemische Erkrankung. Systemische Erkrankungen gingen signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,050$ ) öfter mit einem positiven speziellen Antikörpernachweis einher als ohne.

### Augenbeteiligung bei Vaskulitis

Analysiert man das Auftreten einer Augen-Erkrankung, so fällt auf, dass anteilig am Spektrum aller Komorbiditäten aus der Fallgruppe ein Anteil von 12,6 % in diese Untergruppe fielen und nur 6 % aus der Kontrollgruppe. In der Fallgruppe gab es signifikant mehr Personen mit einer Erkrankung des Auges als in der Kontrollgruppe ( $p_{\text{exakt}}=0,032$ ). Vaskulitispatienten waren demnach ophthalmologisch häufiger betroffen, was sich mit Informationen aus der Literatur deckt <sup>vgl. 95, 96</sup>. Innerhalb der ophthalmologischen Fälle gehörten 78,5 % der Fallgruppe an.

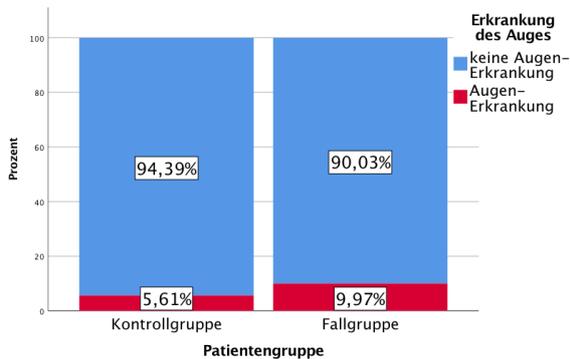


Abbildung 332: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Erkrankung des Auges

### Triggerfaktoren

Nukleosidanaloga wie Lamivudin, Entecavir und Telbivudin, die bei HIV oder Hepatitis B therapeutische Anwendung finden, können Vaskulitiden als seltene Nebenwirkungen haben <sup>vgl. 97</sup>.

Die Analyse der Arzneimitteluntergruppe Antibiotika/ antiinfektiöse Mittel, zu der auch diese Virostatika zählen, wurde jeweils der Fall- oder Kontrollgruppe gegenübergestellt. Passend zu den Daten der Literatur, repräsentierten 11,8 % in der Fallgruppe einen deutlich höheren Prozentwert an Antibiotika/ antiinfektiösen Mitteln als 3,1 % innerhalb der Kontrollgruppe. Ein Zusammenhang mit einer indes ausgelösten Vaskulitis ist daher gut vorstellbar.

Hepatitis-Antikörper wurden in der Fallgruppe in 35,3 % der Fälle, in der Kontrollgruppe sogar in 82,4 % der Fälle gefunden. Die oben aufgeführten Medikamente werden häufig bei einer Hepatitis eingesetzt.

Erkennbar ist deutlich, dass weniger Fallgruppenpatienten eine Hepatitis durchliefen oder geimpft wurden und damit nachweisbare Antikörper hatten, als Patienten der Kontrollgruppe. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer Vaskulitis ist unter diesem Aspekt dahingehend gut vorstellbar, dass Patienten ohne vorherigen Kontakt zu dem Virus eine deutlich schwerere Erstreaktion durchleben. Darüber hinaus werden laut Literatur auch bei Polyarthrit nodosa vermehrt Hepatitis-Antikörper festgestellt <sup>vgl. 98</sup>.

Auch Streptokokken sind als immunologischer Triggerfaktor beschrieben <sup>vgl. 15</sup>. Diese Aussage wird durch die Analysedaten der vorliegenden Arbeit unterstützt: Bakterien-Antikörper wurden in der Fallgruppe bei 6,4 % der Fälle festgestellt, ein positiver bakterieller Abstrich einer Körperstelle war bei 37,4 % nachweisbar. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der die Untergruppe der Bakterien-Antikörper gar nicht vertreten war, machte auch der positive bakterielle Abstrich bei 13,5 % der Fälle einen geringeren Anteil aus.

### Sind Patienten, die schon Immunsuppressiva nehmen, gefeiert vor Vaskulitis?

Da eine wirksame Prävention leider nicht bekannt ist <sup>vgl. 99</sup>, stellte sich die Frage, ob eine stattfindende Behandlung mit gegen Vaskulitis wirksamen Medikamenten, ein Ausbrechen möglicherweise im Keim ersticken könne. So müssten in der Fallgruppe weniger Patienten mit Immunsuppressiva-Einnahme gefunden werden als in der Kontrollgruppe. Ganz im Gegenteil: Mit signifikantem Unterschied ( $p_{\text{exakt}}=0,001$ ) sind Glucokortikoide innerhalb der Fallgruppe für 9 %, innerhalb der Kontrollgruppe für 2,6 % der Patienten verordnet worden.

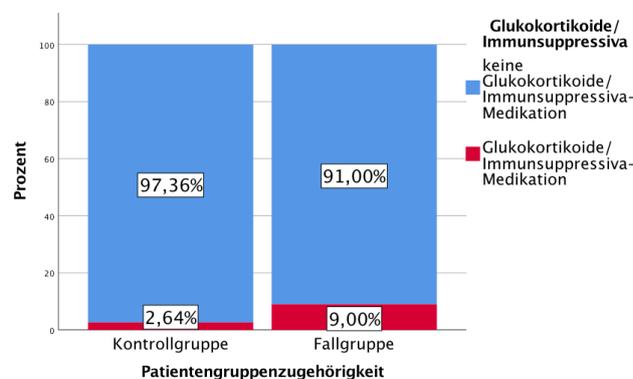


Abbildung 333: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Medikation mit Glukokortikoiden/Immunsuppressiva

Die Medikation ließ sich anteilig 12,5 % Kontrollgruppen- und 87,5 % Fallgruppenpatienten zuordnen. Von den Patienten, die mit Immunsystem-beeinflussenden-Medikamenten wie Interferonen behandelt wurden, stammten 76,9 % aus der Fall- und 23,1 % aus der Kontrollgruppe. Eine solche Behandlung betraf 1 % der Kontrollgruppenpatienten und 1,6 % der Fallgruppenpatienten. Die eingangs fragend formulierte These konnte demnach nicht bestätigt werden.

### Zusammenhang zwischen Erkrankung des Darmsystems und Auftreten einer Vaskulitis

In den Arztbriefen waren bei 41,9 % der Patienten aus der Fallgruppe in der Mehrfachanalyse, und bei

33,1% in dichotomer Analyse, eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts dokumentiert. In der Kontrollgruppe waren es dichotom errechnet 33,3 % und kategorial 35,8 %. Der prozentuale Unterschied war zwar vorhanden, allerdings recht gering. Die Spaltenanteile zwischen den Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ( $p_{\text{exakt}}=1,000$ ). Deshalb ist nur eine deskriptive Aussage dazu zulässig.

<u>Komorbidität</u>	Kontrollgruppenpatienten		Fallgruppenpatienten	
	<u>Anzahl</u>	<u>Spalten %</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Spalten %</u>
Erkrankung des Auges	17	6,00 %	62	12,60 %
Erkrankung des Nervensystems	29	10,30 %	104	21,10 %
Erkrankung des Atmungssystems	45	16,00 %	105	21,30 %
Erkrankung des Herzkreislaufsystems	128	45,40 %	257	52,20 %
Erkrankung Gefäßsystem	66	23,40 %	155	31,50 %
<i>Erkrankung des Verdauungssystems, Gastrointestinaltrakts</i>	<i>101</i>	<i>35,80 %</i>	<i>206</i>	<i>41,90 %</i>
Erkrankung des Urogenitalsystems	89	31,60 %	196	39,80 %
Erkrankung des Muskel-Skelett-Gelenk-Systems und Bindegewebes	114	40,40 %	193	39,20 %
Erkrankung des endokrinen Systems	85	30,10 %	161	32,70 %
Erkrankung der Psyche/ Verhaltensstörungen	27	9,60 %	50	10,20 %
Hämatologische Erkrankung	4	1,40 %	41	8,30 %
Sonstiges und schwer zu Kategorisierendes	12	4,30 %	21	4,30 %
Erkrankung von Mund Kiefer Gesicht	9	3,20 %	14	2,80 %
Erkrankung von HNO	32	11,30 %	53	10,80 %
Systemische Erkrankung	0	0,00 %	16	3,30 %
Dermatologische Auffälligkeit	70	24,80 %	94	19,10 %
Infektiöse Erkrankung	27	9,60 %	104	21,10 %
Lymphatische Erkrankung	8	2,80 %	15	3,00 %
Neoplasien benigne	18	6,40 %	4	0,80 %
Neoplasien maligne	58	20,60 %	58	11,80 %
Stoffwechselerkrankung	0	0,00 %	9	1,80 %
Gesamt	282	100,00 %	492	100,00 %

Tabelle 7: Verteilung auftretender Komorbiditäten in Fall- und Kontrollgruppe

### Nierenbeteiligung bei Vaskulitis

Eine Erkrankung des Urogenitalsystems betraf 29,4 % aller Kontrollgruppenpatienten und 31,5 % aller Fallgruppenpatienten ( $p_{\text{exakt}}=0,544$ ). Vergleicht man die Gruppen untereinander, so zählen deutlich mehr, nämlich 86,8 % der urogenital diagnostizierten Patienten, zur Fallgruppe.

Innerhalb der Komorbiditätenkohorte mit auffälligem Urin in der Fallgruppe war dieser zu 38,7 % unter dem Oberbegriff „sonst pathologisch“ auffällig (38,7 %) und zu 19,4 % kombiniert mit zellulären Auffälligkeiten. Je 12,9 % hatten entweder bakteriell oder zellulär auffälligen Urin.

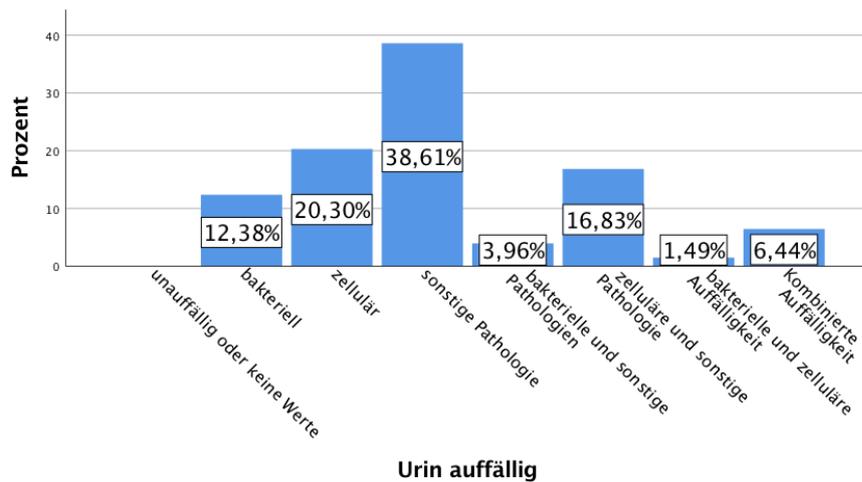


Abbildung 334: Säulendiagramm, prozentuale Verteilung von Urin-Auffälligkeiten, FG

In der Kontrollgruppe lag eine Verteilung von 60 % mit sonstiger-Pathologie und zu je 20 % mit bakterieller oder zellulärer Urinpathologie vor.

Die unauffälligen Urinbefunde miteinbezogen, lag dieser Prozentsatz bei 52,6 % in der Fallgruppe, somit waren nur noch 18,4 % der Patienten mit einer sonstigen-Urinpathologie gekennzeichnet. In der Kontrollgruppe war der Urin sogar bei 88,8 % der Patienten mit Erkrankung des Urogenitalsystems unauffällig, nur bei 6,7 % wurden Urinbefunde der Rubrik „sonstige Pathologie“ vermerkt.

Der Urin war also in der Fallgruppe häufiger bei vorherbestehender urogenitaler Erkrankung auffällig, allerdings eher unspezifisch.

Im Vergleich dazu war der Urin von Patienten mit anderen Komorbiditäten als jener des Urogenitalsystems in der Fallgruppe bei 63,6 % unauffällig. Es präsentierten sich 15,2 % mit sonstiger-Pathologie. In der Kontrollgruppe war der Urin sogar bei 92,9 % der Patienten unauffällig, nur bei 3,5 % wurde eine sonstige Pathologie gefunden. Der Urin war also auch im Beisein anderer Komorbiditäten innerhalb der Fallgruppe insgesamt häufiger auffällig. Allerdings ist die Differenz zwischen auffälligen und nicht auffälligen Urinbefunden innerhalb der Patientengruppen bei vermerkter urogenitaler Erkrankung größer.

Mit einem  $p_{\text{exakt}}=0,049$  gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe nur in Bezug auf das Vorkommen eines zellulär-und-sonst-pathologisch auffälligen Urins, da diese Kombination nur in der Fallgruppe vorzufinden war (16,83 %).

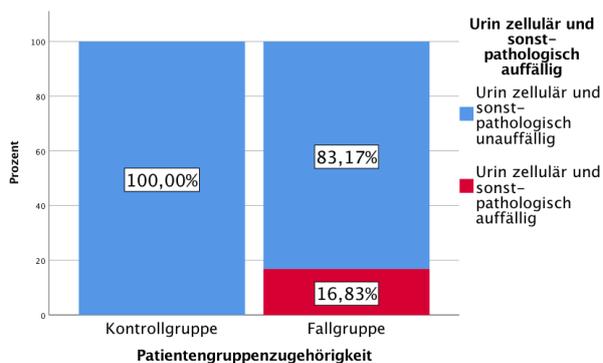


Abbildung 335: Gestapeltes Säulendiagramm, Patientengruppenzugehörigkeit und Urin zellulär und sonst-pathologisch auffällig

### Raucherstatus und Rezidiv-Entwicklung

Von den Rauchern aus der Fallgruppe ( $p_{\text{exakt}}=0,351$ ) entwickelten 13,8 % ein Rezidiv, von den Nichtrauchern 9,6 % und von den Ex-Rauchern nur 4,2 %.

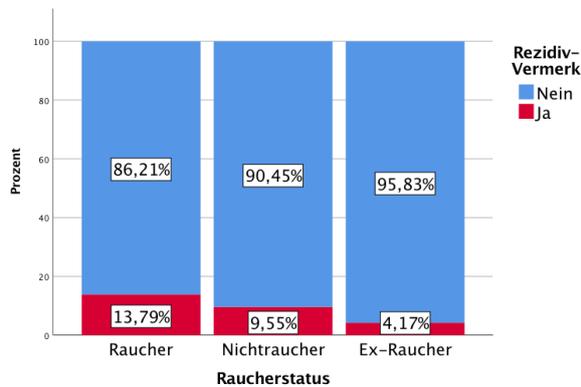


Abbildung 336: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Rezidiv-Vermerk, FG

Die Gruppe der Rezidiv-Patienten bestand zu 56,7 % aus Nichtrauchern, die der Patienten ohne Rezidiv zu 62,2 %.

In der Kontrollgruppe ( $p_{\text{exakt}}=0,576$ ) zeigte sich ein Rezidivaufreten bei nur 4,5 % der Raucher, bei 5,8 % der Nichtraucher und bei keinem der Ex-Raucher. Unter jenen mit vermerktem Rezidiv waren 70 % Nichtraucher. Patienten die rezidivfrei blieben, waren zu 57,4 % keine Nikotinkonsumenten.

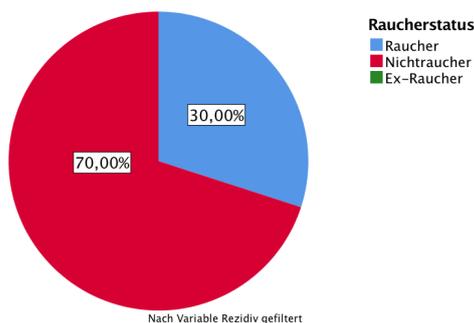


Abbildung 337: Kreisdiagramm, Raucherstatus der Rezidiv-Patienten, KG

	Raucherstatus
Rezidiv-Vermerk	

Der Chi-Quadrat-Test stellte, unter Verarbeitung der nicht angegebenen Fälle als eigene Kategorie, einen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,013$ ) zwischen dem Raucherstatus und einem Rezidiv-Auftreten her.

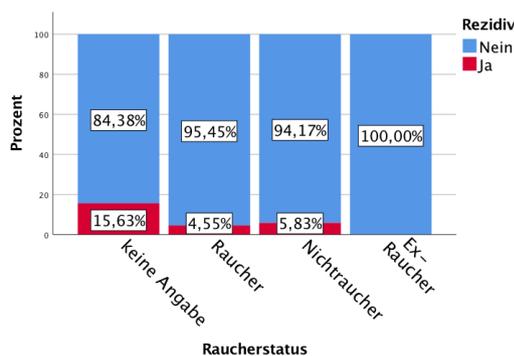


Abbildung 338: Gestapeltes Säulendiagramm, Raucherstatus und Rezidiv-Vermerk, KG

## 5. Diskussion anhand der Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse

Anhand der Daten konnten viele Zusammenhänge herausgestellt werden. Eine kurze, prägnante Übersicht geht der Zusammenfassung und Erörterung der analytischen Daten voraus.

### 5.1 Aussagen der Z-Tests

#### *Fallgruppe*

- Hautbefund ist abhängig von der Erkrankung
- Lokalisation der Biopsie ist abhängig von der Erkrankung
- Lokalisation der Läsion ist abhängig von der Erkrankung
- Raucherstatus ist abhängig von der Altersgruppe
- Lokalisation der Läsion ist abhängig von der Altersgruppe
- Urinwerte sind abhängig von der Altersgruppe
- Urinwerte sind abhängig vom Geschlecht
- Labor ist abhängig vom BMI
- Lokalisation der Läsion ist abhängig vom Hautbefund
- Lokalisation der Biopsie ist abhängig vom Hautbefund
- Urinwerte sind abhängig von der Lokalisation der Biopsie

#### *Kontrollgruppe*

- BMI ist abhängig vom Alter
- BMI ist abhängig vom Geschlecht
- Lokalisation der Läsionen/ akzessorischer Hautbefunde ist abhängig vom Geschlecht
- Lokalisation der Biopsie ist abhängig vom Geschlecht
- Komorbiditäten sind abhängig vom BMI
- Lokalisation der Läsion/ akzessorischer Hautbefunde ist abhängig vom BMI
- Rezidiv-Auftreten ist abhängig vom Raucherstatus
- Labor ist abhängig vom Raucherstatus
- Rezidiv-Auftreten ist abhängig von Komorbiditäten
- Lokalisation der Biopsie ist abhängig Lokalisation akzessorischer Hautbefunde
- Labor ist abhängig Lokalisation der akzessorischen Hautbefunde

#### *In beiden Gruppen*

- Arzneimittelgruppe ist abhängig von den Altersgruppen
- Komorbiditäten sind abhängig von den Altersgruppen
- Raucherstatus ist abhängig vom Geschlecht
- Arzneimittelgruppe ist abhängig vom Geschlecht

- Komorbidität ist abhängig vom Geschlecht
- Komorbiditäten sind abhängig vom Raucherstatus
- Komorbiditäten sind abhängig von den Allergien
- Arzneimittelgruppe ist abhängig von den Komorbiditäten
- Lokalisation Biopsie ist abhängig von den Komorbiditäten
- Lokalisation der Läsion ist abhängig von den Komorbiditäten
- Urinwerte sind abhängig von den Komorbiditäten
- Mikrobiologie ist abhängig vom BMI
- Mikrobiologie ist abhängig von der Lokalisation der Biopsie
- Lokalisation der Biopsie ist abhängig Lokalisation der Läsionen/ akzessorischer Hautbefunde

## **5.2 Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse mit Aussagen der Z-Tests und Verknüpfung mit literarischem Bezugsrahmen**

### *5.2.1 Signifikante Ergebnisse in der Fallgruppe*

#### Hautbefund ist abhängig von der Erkrankung

Bei allen mit einem Granuloma faciale diagnostizierten Patienten wurde der Hautbefund als akral eingestuft. Einen Unterschied zwischen sekundärer und primärer Vaskulitis und dem Hautbefund konnte nicht ausgemacht werden, weshalb eine Befundung als generalisiert oder lokal keinen Hinweis auf die Entität zulässt.

#### Lokalisation der Biopsie ist abhängig von der Erkrankung

Bei einer Biopsie an Kopf oder Hals war der Anteil an Patienten mit Granuloma faciale größer als derer mit primärer oder sekundärer Vaskulitis. Eine sekundäre Vaskulitis manifestierte sich primär dorsal und am rechten Arm, eine primäre eher an der unteren Extremität oder ventral.

Interessant war die Beobachtung eines vermehrten Anteils genitaler Biopsien während eines Granuloma faciales. Laut einem Abschnitt von Wigley 1945; Pedace und Perry 1996 über die seltene chronische Dermatose, kann diese auch mit extrafazialen Plaques einhergehen. Allerdings kommt das bei weniger als 10 % der Patienten zum Vorschein <sup>vgl. 52(p11)</sup>.

Oft ist morphologisch die Abgrenzung der Genese in primär und sekundär jedoch nicht möglich. So wenden die Forscher Rose und Holl-Ulrich <sup>vgl. 3(p5)</sup> ein, es bleibt bei einer PAN die Trennung einer kutanen von einer primären, systemischen oder sekundären Form aufgrund von Hepatitis B und rheumatoider Arthritis kaum möglich <sup>vgl. 3(p5)</sup>.

#### Lokalisation der Läsion ist abhängig von der Erkrankung

Eine primäre Vaskulitis manifestierte sich, eher als eine sekundäre, an den Unterschenkeln.

Fundierend in diesem Kontext wird die erste Manifestation einer PR3-ANCA positiven Vaskulitis exemplarisch in der Literatur bei einem jungen Mann als Extremitätenischämie beschrieben <sup>vgl. 100</sup>. Er präsentierte sich mit Durchblutungsstörungen inklusive Parästhesien eines Fußes und ausgeprägter B-Symptomatik <sup>vgl. 100</sup>.

#### Raucherstatus ist abhängig von der Altersgruppe

Raucher waren eher jung, zwischen 21 und 40 Jahren. Nichtraucher und, wie zu erwarten, ehemalige Nikotinkonsumenten häuften sich in der Gruppe der Über-achtzig-Jährigen. Diese Beobachtung könnte auf ein steigendes Stresslevel zu Beginn des Berufslebens hindeuten, das mit Zigaretten kompensiert wird.

Das Robert Koch-Institut veröffentlichte eine GEDA-Studie („Gesundheit in Deutschland aktuell“ <sup>101</sup>), die das Rauchverhalten von volljährigen Erwachsenen im Untersuchungszeitraum von November 2014 bis Juli 2015 erfragte. Darin wird beschrieben, dass unabhängig vom Geschlecht der Raucheranteil in den jüngeren Altersgruppen am höchsten sei. Die Quote des Nikotinkonsums sinkt bei weiblichen Studienteilnehmern ab 45 Jahren, bei männlichen ab 65 Jahren <sup>vgl. 101</sup>.

In Bezug auf das Alter deckte sich die Tendenz der jüngeren Patienten zum Zigarettenkonsum nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Im Vergleich zu der Prävalenz von Rauchern in Deutschland muss in die Interpretation miteinfließen, dass insgesamt in der vorliegenden Arbeit der Anteil an Patienten mittlerem Alters den der jüngeren Patienten übertraf (36 % der Männer zwischen 41-60 Jahre, 39,3 % zwischen 61-80 Jahre; 35,2 % der Frauen zwischen 41-60 und 38,4 % der Frauen zwischen 61-80 Jahre). Dies könnte auch Einfluss auf die Altersprävalenz der Raucher haben.

#### Lokalisation Läsion ist abhängig von der Altersgruppe

Läsionen an Hüft- und Glutealregion wurden mehr bei den <20- als bei den >41-Jährigen festgestellt. Ansonsten kristallisiert sich unabhängig von der Altersgruppe der Unterschenkel deutlich als primärer Lokalisationsort heraus. Daraufhin folgten durchgängig Oberschenkel und Arme als betroffene Regionen.

Die Autoren Anderson und Jacobson formulierten schon 1989 und 1996, dass die Haut mit zunehmendem Alter atrophiert, dünner wird und die Vaskularisierung nachlässt <sup>vgl. 102</sup>. Überlegenswert ist der Gedankengang, dass Vaskulitiden als Gefäßentzündungen im Glutealbereich bei jungen Personen öfter auftreten, da dort die Durchblutungssituation eine vermehrte Einwanderung von Blutzellen und inflammatorischen Stoffe zulässt.

Leitsymptome kutaner Vaskulitiden werden sehr häufig im Bereich der Unterschenkel beschrieben. Die Häufigkeit des Unterschenkel-Hautbefalls wird bei kutaner PAN, LcV, PSH zu 100 % angegeben <sup>vgl. 103(p3)</sup>. Zahlen um 50 % sollen für Kryoglobulinämische Vaskulitis, GPA, MPA und EGPA gelten <sup>vgl. 103(p3)</sup>. Das konnte in dieser Arbeit bestätigt werden.

### Urinwerte sind abhängig von der Altersgruppe

Die Auffälligkeit des Urins ist insofern abhängig von den Altersgruppen in der Fallgruppe, als dass junge Patienten (21-40 Jahre) einen häufigeren Anteil zellulär auffälligen Urins aufwiesen, als dass sie unter die Rubrik „sonstige Pathologie“ fielen, die von Patienten betagteren Alters angeführt wurde. Unter „sonstige Pathologie“ fallen generell unspezifische Auffälligkeiten, deren Interpretation schwieriger ist. Jungen Patienten konnte womöglich einfacher eine Diagnose gestellt werden, da die Nieren noch funktionstüchtiger und ein isolierter Befund von Erythrozyten oder Leukozyten wegweisender sind. Eine Hämaturie kann verschiedenste Ursachen haben. Urologisch können Tumore, Prostataerkrankungen, Entzündungen, Steinleiden oder Nierengefäßerkrankungen in Betracht kommen vgl. 104. Anderenfalls werden nephrologisch-internistisch Erkrankungen der Nieren, des Kreislaufs oder Systemerkrankungen wie Diabetes, Gerinnungsstörungen sowie seltener allergische Urothelreaktionen als ursächlich erhoben. Andererseits können auch Pigmente eine „scheinbare Hämaturie“ vgl. 104(p155) auslösen. Unter diesen Begriff fallen Trigger wie Medikamente, Intoxikationen, Myoglobinurie, Lebensmittelfarbstoffe, Menstruation oder ein schlichtweg stark konzentrierter Urin. Gerade in jungen Jahren ist eine Belastungshämaturie nach intensiven sportlichen Belastungen nicht unüblich vgl. 104(p155).

### Urinwerte sind abhängig vom Geschlecht

Der Anteil an Frauen mit bakteriell auffälligem Urin war signifikant größer als der an Männern. Harnwegsinfekte durch bakterielle Auslöser, wie sie mehrfach bei Patientinnen in dieser Arbeit befundet wurden, können mit einem bunten Keimspektrum einher gehen vgl. 105(p1). Eine Studie berichtet, bei der Hälfte aller Frauen und 15 % der Männer wurde bis zum Alter von 35 Jahren mindestens eine Harnwegsinfektion detektiert vgl. 106. Marcon et al gehen davon aus, dass in der Lebensspanne jede zweite Frau betroffen ist vgl. 105.

Eine Hämaturie gilt als zellulärer Befund, der bei Frauen im Rahmen der Menstruationsblutung unproblematisch ist vgl. 104(p155).

### Labor ist abhängig vom BMI

Ein auffälliges Blutbild wurde mit größtem Spaltenanteil der BMI-Klassen bei Personen mit Adipositas Grad III ermittelt. In Kombination mit erhöhten Infektparametern war der Teil, verglichen mit Patienten anderer Gewichtsgruppe, zwar signifikant geringer, jedoch dominierte das Ergebnis unter schwereren Personen.

Eine regelmäßige Blutbildkontrolle ist insofern wichtig, als dass im Falle voranschreitender Leukopenie oder schon bei schlichtem Abfall der Zellzahlen eine Reduktion der immunsuppressiven Medikamente erforderlich sein könnte vgl. 77(p3).

### Lokalisation der Läsion ist abhängig vom Hautbefund und umgekehrt

Waren Läsionen primär an Kopf und Hals lokalisiert, so unterschieden sich alle Unterkategorien des Hautbefundes signifikant. Ein akraler Hautbefund konnte in Verbindung mit Kopf/ Hals Effloreszenzen vermehrt festgestellt werden als ohne. Die Anteile zwischen Patienten mit und ohne Läsionen an den Armen beidseits unterschieden sich signifikant in allen Hautbefund-Unterkategorien. Ausschließlich lokale Erscheinungsformen einer Vaskulitis traten deutlich seltener an den Armen auf.

Ausprägungen der Vaskulitis, die sich ventral, dorsal, sowie an den Oberschenkeln, in Hüft- und Glutealregion und inguinal manifestierten, gingen schwerpunktmäßig mit generalisiertem Hautbefund einher. Bei lokalem Hautbefund stellte sich der Anteil von Läsionen beider Unterschenkel als größer heraus als in anderen Bereichen.

Die statistischen Analyseergebnisse legen nahe, dass bei Effloreszenzen passend zu einer Vaskulitis außerhalb der Extremitäten davon ausgegangen werden kann, dass die körperliche Untersuchung weitere Befunde aufdeckt.

### Lokalisation der Biopsie ist abhängig vom Hautbefund

Biopsierte an Kopf/ Hals und dem linken Arm wiesen eher einen akralen Hautbefund auf. Ein generalisierter Hautbefund überschneidet sich vermehrt mit Personen mit einer Gewebeprobe ventral, ein lokaler Hautbefund eher mit einer Biopsie an den Unterschenkeln. Wenngleich der kutane Hautbefund bei Vaskulitis vorwiegend die Unterschenkel betrifft, muss mit einer Ausweitung auf den ganzen Körper gerechnet werden. Nicht zuletzt deshalb, weil die Subgruppen der Erkrankung verschiedene Prädispositionsstellen haben, wie in der Einleitung ausführlich formuliert wurde.

### Urinwerte sind abhängig von der Lokalisation der Biopsie

Für vier Biopsie-Regionen war der Anteil an Personen mit pathologischem Urin größer als der Urin-auffällige Personenanteil, bei dem örtlich keine Gewebeprobe anstand. Betroffen waren Personen mit bakteriell-und-sonst-pathologischem Urin bei einer Biopsie am linken Arm, mit zellulär-und-sonst-pathologischem Urin bei einer Biopsie am linken Oberschenkel, mit bakteriell-und-zellulär auffälligem Urin bei einer Biopsie in Hüft- und Glutealregion links und mit insgesamt auffälligem Urin bei entnommenen Gefäßproben des rechten Unterschenkels.

### *5.2.2 Signifikante Ergebnisse in der Kontrollgruppe*

#### BMI ist von der Altersgruppe abhängig

Untergewicht kam ausschließlich bei jungen Menschen bis 40 Jahren zum Vorschein. Präadipöse Patienten waren vermehrt zwischen 61 und 80 Jahren alt. Kachektische Personen dominierten demnach in den Erkrankungsbildern nicht.

### BMI ist abhängig vom Geschlecht

In der Kontrollgruppe waren Frauen signifikant eher normalgewichtig, Männer tendierten zur Prädisposition.

### Lokalisation akzessorischer Hautbefunde ist abhängig vom Geschlecht

In Region des rechten Oberschenkels waren akzessorische Hautbefunde beim weiblichen Geschlecht öfter vorzufinden.

### Lokalisation der Biopsie ist vom Geschlecht abhängig

Der Anteil Männer, die ventral und dorsal am Thorax oder plantar biopsiert wurden, übertraf den des weiblichen Geschlechts, unterlag aber anteilig im Hinblick auf Biopsien am rechten Unterschenkel. Obwohl die Entstehung eines Melanoms überall möglich ist, führen Literaturdaten bei männlichen Patienten eine kumulative Prävalenz am Stamm, sowie bei weiblichen an den unteren Extremitäten auf vgl. 2(p789), vgl. 5(p330). Zum exakten Vergleich werden darin sogar Prozentwerte angegeben: Bei Männern ist das Melanom bei 51 % am Stamm und bei 15 % an den Beinen lokalisiert, bei Frauen zu 38 % an den unteren Extremitäten, sowie zu 24 % am Stamm vgl. 57(p1). Tendenziell ist ein relativer Anstieg von stammeslokalisierten Befunden beobachtbar vgl. 57(p1). Die Daten dieser saarländischen repräsentativ untersuchten Gruppe entsprechen denen anderer literarischer Ausführungen.

### Komorbiditäten sind abhängig vom BMI

Von den Patienten mit einer Erkrankung des Auges war der Anteil an Personen mit einer Adipositas permagna signifikant größer als mit Normalgewicht. Diese Korrelation ist schlüssig: Adipositas ist beträchtlich mit einem Diabetes Typ II assoziiert vgl. 107. Dieser manifestiert sich mikroangiopathisch bei den Betroffenen als Spätkomplikation nach fünf bis zehn Jahren am Auge als Retinopathie und erfordert vorbeugend eine Augenhintergrund-Untersuchung vgl. 107.

Außerdem hob sich der kardial erkrankte Anteil an Patienten mit Adipositas signifikant erhöht von dem Teil mit einer Herz-Kreislaufkrankung bei Normalgewicht ab. Der Risikofaktor Adipositas in Verbindung mit Herz-Kreislaufkrankungen ist in vielen Studien wiederholt belegt worden vgl. 108. Selbst die vorliegende Arbeit trägt somit mit ihrem Ergebnis bestätigend bei.

Der Anteil an Personen mit Untergewicht in Kombination mit lymphatischen Erkrankungen war signifikant größer als der Anteil an normalgewichtigen Patienten sowie an Adipösen gemäß Grad I oder II. Der Springer Verlag veröffentlichte 2015 niederländische Studienergebnisse über ein fast verdoppeltes Auftretens-Risiko von Rezidiven bei jungen Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie vgl. 109.

### Lokalisation akzessorischer Hautbefunde ist abhängig vom BMI

Akzessorische Hautbefunde an den Armen wurden wiederkehrend bei Personen mit Adipositas Grad I und II diagnostiziert. Plantar auftretende Hautbefunde konnten bei gründlicher Untersuchung mehrfach Personen der Gewichtsklasse Adipositas Grad II zugeordnet werden.

### Rezidiv-Auftreten ist abhängig vom Raucherstatus

Der Unterschied im Auftreten eines Rezidivs je nach Raucherstatus bestand vor allem darin, dass unter Patienten mit wiederkehrenden Melanomen bei signifikant mehr Patienten keine Angabe zum Rauchverhalten vorlag, als unter Rauchern oder Nichtrauchern.

### Labor ist abhängig vom Raucherstatus

Raucher wiesen vermehrt isoliert erhöhte Entzündungslabordaten als ein pathologisches Blutbild auf. Waren sowohl Blutbild als auch Entzündungsparameter außerhalb des Normbereichs, so war der Anteil an Nichtrauchern signifikant geringer als der an Ex-Rauchern. Dieses Ergebnis passt zu den wissenschaftlich bewiesenen und im Verlauf der Arbeit näher beschriebenen Auswirkungen des Rauchens.

### Rezidiv-Auftreten ist abhängig von Komorbiditäten

Patienten mit einer anamnestisch ermittelten malignen Neoplasie erlitten eher ein Rezidiv. Das deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Für Patienten, die in der Anamnese bereits ein Melanom verzeichnet haben, soll im Hinblick auf das Auftreten eines zweiten primären Melanoms ein erhöhtes Risiko bestehen <sup>vgl. 57(p2)</sup>. Unter rezidivierend betroffenen Patienten war der Anteil mit Stoffwechselerkrankungen und dermatologischen Auffälligkeiten deutlich ( $p_{\text{exakt}}=0,000$ ) größer als der Teil an Patienten ohne ein Relaps des diagnostizierten Melanoms.

Kein Rezidiv konnte signifikant mit Komorbiditäten des Muskel-Skelett-Bindegewebe- und Herzkreislaufsystems in Verbindung gebracht werden.

Trotz Tumorexzision tritt bei 20 % der Personen eine Metastasierung auf, wobei das zeitliche Risiko von der Dicke des Tumors abhängig ist <sup>vgl. 57(p12)</sup>. Überschreiten die Maße 4 mm, so progressiert die Erkrankung schon binnen 10 Monaten <sup>vgl. 57(p12)</sup>. Auffällige Hautmetastasen können auf lymphogenem Weg nahe des Ursprungs als „Satellitenmetastasen“ <sup>vgl. 57(p12)</sup> oder als „In-Transit-Metastasen“ vor Erreichen eines regionalen Lymphknotens gestreut werden <sup>vgl. 57(p12)</sup>. Im Rahmen der Melaninzirkulierung besteht die Möglichkeit einer diffusen Verteilung in der Haut <sup>vgl. 57(p12)</sup>.

In einer wissenschaftlichen Arbeit von Hoffmann wurde das Ergebnis präsentiert, dass ein Rezidiv signifikant häufiger auftrat, wenn AAV-Patienten eine histologische Nierenbeteiligung als FSGN (Fokal segmentale Glomerulonephritis) aufwiesen, als bei unbetreffener Niere <sup>vgl. 82(p47)</sup>. Außerdem wurden zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant erhöhte Titer an ANCA nachgewiesen <sup>82(p48)</sup>. Unter den Patienten des UKS, die erneut wegen einer Vaskulitis mit positiver Diagnostik auf Antikörper wie der ANCA in

Behandlung waren, hatte ein größerer Prozentsatz (nicht signifikant) keine Urogenitalerkrankungen. Damit war ein Rezidiv-Auftreten nur in der Kontrollgruppe signifikant mit bestehenden Komorbiditäten in Beziehung zu setzen.

#### Labor ist abhängig von Lokalisation der akzessorischen Hautbefunde

Begründbar ist diese Konstellation mit der jeweils eigenständigen Häufigkeit akzessorischer Läsionen an den Oberschenkeln und einem kombiniert auffälligen Labor, weshalb diese Variablen überzufällig oft bei den Patienten gleichzeitig auftraten.

#### *5.2.3 Signifikante Ergebnisse in der Fallgruppe und in der Kontrollgruppe*

#### Arzneimittelgruppe ist abhängig von den Altersgruppen

In der Fallgruppe lag der Schwerpunkt eingenommener Arzneimittel in den Kategorien Antazida/ PPI, Diuretika, Harnsäuresenker, Antidepressiva, AT1-Blockern,  $\beta$ -Blockern und Antikoagulanzen bei Patienten über 80 Jahren.

Zwischen 61 und 80 Jahren kumulierte die Medikation an Antidiabetika, Antihistaminika, Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen. Verordnungen mit kardioprotektivem Ziel waren besonders bei Patienten über sechzig angesetzt. Immunsystem-beeinflussende Medikamente sowie Kontrazeptiva prägten das Bild junger Patienten <21-40 Jahren. Ab dem zwanzigsten Lebensjahr wurden im Vergleich zu anderen Arzneimitteln mehr Antiarrhythmika vermerkt. Die Kohorte der Hormone-/ Schilddrüsenmedikamentenkonsumenten lag vermehrt zwischen 41 und 60 Jahren. Bei den 61-80-Jährigen war der Verbrauch an Statinen größer als der an Analgetika.

Kontrollgruppenpatienten >80 Jahren dominierten den Gebrauch an Beta-Blockern, Statinen und Diuretika. Für Antidiabetika und Thrombozytenaggregationshemmer war der Anteil 61-80-Jähriger den der anderen Alterskohorten übertreffend.

Inmitten 21-40-Jähriger oder jüngerer Patientinnen hob sich der Gebrauch an Kontrazeptiva deutlich ab. Komorbiditäten des Herzens scheinen in jungen Jahren noch keinen relevanten Behandlungsbedarf zu haben. Ein gesteigerter Konsum von Antidiabetika oder Thrombozytenaggregationshemmern konnte unter den 61-80-Jährigen festgestellt werden.

Die Einnahme von Arzneimitteln ist nahezu immer induziert durch die Vorerkrankungen, die im Laufe des physiologischen Alterns auftreten können. Daher ist die Korrelation zum Alter mutmaßlich auf diese zugrundeliegende Variable zurückzuführen.

#### Komorbiditäten sind abhängig von den Altersgruppen

Komorbiditäten hatte vorrangig jeweils die ältere Generation beider Gruppen. Signifikant betraf das vor allem neurale, ophthalmologische, kardiale, vaskuläre, urogenitale, muskulo-skelettale und endokrine

Erkrankungen der Fallgruppe. Innerhalb beider Gruppen waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen in jungen Jahren vergleichsweise seltener vertreten, dafür aber häufiger gastrointestinale Beschwerden.

In der Kontrollgruppe mit Melanompatienten hoben sich die Anteile an Krankheiten etwas weniger deutlich ab. Außerdem hatten Gefäßerkrankungen einen signifikant größeren Anteil bei Patienten in der Kohorte der über 60-Jährigen, wobei dermatologische Auffälligkeiten und Stoffwechselerkrankungen den gastrointestinalen Erkrankungsanteil in jungen Jahren übertrafen.

Obwohl ischämische Hirninfarkte vor allem im Kindes- und Jugendalter im neurologischen Klinikalltag insgesamt weniger populär sind, entspringen sie hauptsächlich primären Vaskulitiden unbestimmter Größe, die sich als „nicht-arteriosklerotische Vaskulopathien“<sup>vgl. 110</sup> präsentieren. Ein Ansprechen auf Kortikosteroide in Hochdosis in der Initialphase inklusive nachfolgender Erhaltungstherapie sind die Regel<sup>vgl. 110</sup>.

Bei Kindern unter zwei Jahren kann als Variante der leukozytoklastischen Vaskulitis das akute hämorrhagische Ödem des Kleinkindes (AHEI) auftreten<sup>vgl. 111(p3)</sup>. Die verschiedenartigen (im Vergleich zur PSH vor allem IgM, da kleine Kinder weniger IgA haben) Immunkomplex-Ablagerungen in der Wand kleiner dermaler Gefäße imponieren klinisch als zum Ödem hyperäme, geschwollene, druckschmerzhaft Haut mit sekundärer Einblutung<sup>vgl. 111(p3)</sup>. Fieber begleitet die kreis- oder rosettenförmige Purpura. Obwohl die Krankheit normalerweise selbstlimitierend verläuft, können selten beispielsweise Nephritis, Arthritis oder Magen-Darm-Blutung zu Komplikationen führen<sup>vgl. 112</sup>. Die AHEI wird als Vaskulitis der postkapillären Venolen beschrieben, die Unterschiede zu der kutanen IgA-Vaskulitis aufweist: Es sind auch Gefäße in subkutanen Septen anstatt dem rein dermalen Befall betroffen und die Prädispositionsstellen beschränken sich nicht auf die Unterschenkel<sup>vgl. 37(p8)</sup>. Das Krankheitsbild wurde allerdings 2012 nicht in die CHCC-Rubriken aufgenommen<sup>vgl. 37(p8)</sup>.

Die Verbindung zwischen Komorbidität und Alter wird von vielen Autoren unterstützt. So sprechen auch Baumhäkel und Böhm von einer „Multimorbidität der älteren Patienten“<sup>113</sup>.

### Raucherstatus ist abhängig vom Geschlecht

Frauen der Kontrollgruppe machten im Vergleich zu ihren männlichen Kollegen öfter keine Angaben über ihren Raucherstatus. Außerdem traten mehr männliche konsumierende Raucher und Ex-Raucher zum Vorschein. Unter den Rauchern der Fallgruppe waren anteilig mehr Männer, unter den Nichtrauchern mehr Frauen vertreten. Hierzu ist ein Vergleich mit der Prävalenz der Raucher in Deutschland interessant. Aus dem Journal of Health Monitoring geht hervor, dass 20,8 % der Frauen, sowie 27 % der Männer angaben, gelegentlich zu rauchen<sup>vgl. 101</sup>. Noch nie geraucht haben 52,6 % der Frauen und 38 % der Männer<sup>vgl. 101</sup>.

Demnach ähnelt die Geschlechtsverteilung der Vaskulitispatienten dieser Studie den Ergebnissen der GEDA-Studie, wobei der Anteil rauchender Männer mit Vaskulitis den Gesamtbevölkerungsdurchschnitt übertraf.

Interessanterweise dominierten unter den Raucher in der Kontrollgruppe hingegen die weiblichen Personen. Erstaunlicherweise ist die Expressierung von Hormonrezeptoren auf Melanozyten entdeckt worden <sup>vgl. 57(p8)</sup>. Aufgrund der Stimulierbarkeit durch Östrogene konnte ein melanozytäres Zellwachstum in der Schwangerschaft festgestellt werden <sup>vgl. 57(p8)</sup>. Außerdem entsteht ein Spannungsverlust der Venen aufgrund der ansteigenden Progesteronproduktion, die eine Dehnbarkeit der Gefäßwände ermöglicht <sup>vgl. 6(p7)</sup>. Folglich minimieren diese Veränderungen den venösen Rückstrom und erhöhen das Risiko potentieller Thrombembolien <sup>vgl. 6(p7)</sup>. Die weiblichen, fruchtbaren Nikotinkonsumentinnen scheinen daher besonders gefährdet, ein malignes Melanom zu entwickeln. Diese Faktorenkombination könnte bei einzelnen Personen dazu beigetragen haben, Teil der Kontrollgruppenkohorte geworden zu sein.

#### Arzneimittelgruppe ist abhängig vom Geschlecht

Frauen der Fallgruppe nahmen einen größeren Anteil an Arzneimitteln vom Typ Antazida/ PPI und an Verdauungsmitteln ein. Männern wurden zum größeren Teil mehr Spasmolytika verordnet. In der Kontrollgruppe nahmen mehr Männer Beta-Blocker, Statine und Calciumantagonisten ein. Frauen repräsentierten wie erwartet in beiden Gruppen die Arzneimittelgruppen Kontrazeptiva und Hormone/ Osteoporose-/ Schilddrüsenmedikamente.

Kutane Arzneimittelreaktionen werden in 2 Sorten unterteilt: Typ-A(augmented)-Reaktionen werden durch erhöhte, toxische Dosen induziert <sup>vgl. 30(p1)</sup>. Reaktionen vom Typ-B(bizar) sind seltener und werden in durch Vorkommnisse des pathologisch aktivierten, erworbenen Immunsystems und in nicht-immunologische Reaktionen eingeteilt <sup>vgl. 30(p1)</sup>. Das angeborene Immunsystem spielt in beiden Unterarten eine Rolle.

Mit verzögerter Wirkung äußern sich in manchen Fällen Kennzeichen einer Vasculitis allergica oder gar eines „acute respiratory distress syndroms“ <sup>vgl. 30(p25)</sup> (ARDS) als Manifestation der durch Biologika (beispielsweise TNF-alpha-Blocker) induzierten IgG-Antikörper.

Vermutet wird ein Zusammenhang zwischen dem Aufkommen von Teleangiektasien und der Zuführung von Kalziumkanalblockern, von denen genauer Amlodipin, Felodipin und Nifedipin aufgeführt <sup>vgl. 30(p16)</sup> sind. Hypothetisch reagieren defekte Gefäße ausgedehnter auf die einhergehende Vasodilatation <sup>vgl. 30(p16)</sup>. In den Analysedaten der Fallgruppe überschritten sich in 25 Fällen die Einnahme von Calciumantagonisten mit Gefäßsystemerkrankungen. Da aus der Kontrollgruppe keinerlei Auftreten derartiger Konstellation festzustellen war, festigen auch die vorliegenden Daten des Saarlandes diese Assoziation.

#### Komorbiditäten sind vom Geschlecht abhängig

Aus der Kontrollgruppe trugen weniger Männer die Nebendiagnose einer urogenitalen, dafür mehr einer muskel-skelettalen Erkrankung. In derselben Hinsicht hatten auch in der Fallgruppe Frauen einen geringeren Anteil an Atmungserkrankungen, aber einen größeren an endokrinen Erkrankungen.

Laut einer kürzlich veröffentlichten Statistik von BARMER litten in Deutschland in nahezu jeder Altersgruppe mehr Frauen an Muskel-Skelett-und-Bindegewebe-Erkrankungen <sup>vgl. 115</sup>, was die vorliegenden Daten von der Kontrollgruppe jedoch nicht bestätigen können.

Im Jahr 2018 wurden die meisten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen aufgrund von muskuloskelettalen, psychischen oder pulmologisch-respiratorischen Erkrankungen verfasst <sup>vgl. 114(p18)</sup>. Urogenitalerkrankungen sind in einer Auflistung der Arbeitsunfähigkeitstage auf Platz 11 mit einem Anteil von nur 1,9 % <sup>vgl. 114(p18)</sup>. Die Diagnosen sind also generell in der Bevölkerung häufiger vertreten wobei die gesundheitsbezogene Lebensweise beider Geschlechter einen erheblichen Einfluss auf die Morbiditätsentstehung vermuten lässt.

Spannenderweise berichtet die Fachliteratur, dass die von einem malignen Melanom betroffenen Geschlechter zu gleichen Teilen vorkommen, wobei eine erhöhte Mortalität den männlichen Patienten zugeschrieben wird <sup>vgl. 57(p1)</sup>. Eine Übereinstimmung mit den eigens erhobenen Daten konnte nicht geprüft werden, da die Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe an die Fallgruppe angepasst wurde und daher nicht zufällig ist.

#### Komorbiditäten sind abhängig vom Raucherstatus

Die Analyse der Spaltenanteile aus der Fallgruppe ergab, dass der Anteil an Nikotinkonsumenten mit einer pulmonalen Erkrankung signifikant größer war als der Teil an Nichtrauchern. In dem Kapitel „Hautveränderungen durch Alkohol, Drogen und Rauchen“ <sup>34</sup> wird beschrieben, dass eine höhere Quote an Rhinokonjunktivitis und asthmatischen Beschwerden bei Rauchern auftritt. Auch alleinig Passivrauchen reicht für einen bestehenden verschärften Krankheitsverlauf aus <sup>vgl. 34(p8)</sup>.

Die Inhaltsstoffe einer Zigarette führen über Sympathikus-Stimulation und die Ausschüttung von Katecholaminen zu einer Vasokonstriktion, die durch repetitiven Reiz zu Endothelschäden führen kann <sup>vgl. 34(p6)</sup>. Die Durchblutung kleinster Gefäße wird durch die verstärkte Verklumpungsgefahr des Blutes eingeschränkt <sup>vgl. 34(p6)</sup>. Zusammen mit einer Verminderung des oxidierten Hämoglobins begünstigen diese durch das Rauchen ausgelösten Vorgänge das Entstehen einer Arteriosklerose <sup>vgl. 34(p6)</sup>.

Dass die Korrelation von Rauchen und kardialer Komorbidität sich in der Datenauswertung der vorliegenden Arbeit nicht bestätigte, liegt darin begründet, dass das Spektrum an Risikofaktoren weitaus umfangreicher ist und nicht auf einen isolierten Nikotinkonsum zurückzuführen ist.

Immunsuppressive und die Mikrozirkulation einschränkende Auswirkungen sind außerdem assoziiert mit einem häufigeren Auftreten des Zervixkarzinoms unter weiblichen Patienten sowie mit einem erhöhten Weichteilinfektionsrisiko bei bestehenden ulzerierenden Hautläsionen <sup>vgl. 14, 34(p7)</sup>.

Letzteres liegt darin begründet, dass die Zellregeneration eingeschränkt ist <sup>vgl. 34(p9)</sup>. Die reduzierte Rekonvaleszenz lässt sich von der verminderten Produktion an Kollagen, Migrationshemmung der Fibroblasten und Aktivierung von „Matrix-Metalloproteinasen“ <sup>vgl. 34(p9)</sup> durch das Rauchen ableiten.

Mit einem Faktor von 2 besteht eine zunehmende Inzidenz und ein ernsthafterer Verlauf des kutanen Lupus erythematodes unter Nikotinkonsumenten <sup>vgl. 34(p8)</sup>.

Der Anteil an Ex-Rauchern der Kontrollgruppe, die eine Komorbidität der Kategorie „Sonstiges oder schwer zu Kategorisierendes“ diagnostiziert hatte, war signifikant größer als der Teil in den zu vergleichenden Nikotingruppen.

Identisch ergab sich sowohl unter Vaskulitis- als auch unter Melanompatienten, dass der Raucheranteil kardialer Komorbidität kleiner war als jener der Nichtraucher.

#### Komorbiditäten sind abhängig von den Allergien

Fallgruppenpatienten mit einer Atemwegs-, HNO und Muskel-Skelett-Bindegewebeerkrankung litten in der Mehrzahl an einer Allergie. Bei Kontrollgruppenpatienten galt dasselbe bei HNO-Erkrankungen, wobei signifikant weniger Fälle registriert wurden, in denen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht mit Allergien einhergingen, anstatt unter Allergikern gehäuft aufzutreten.

Allerdings herrscht eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Variablen, da Allergien sich regelmäßig als Beschwerdesymptomatik der oberen, mittleren und unteren Atemwege äußern.

#### Die Arzneimittelgruppe ist abhängig von den Komorbiditäten

In beiden Gruppen deckten sich die verordneten Medikamente mit den entsprechenden zugrundeliegenden Erkrankungen. Dies ließ sich dies für Analgetika, Antazida, Antiinfektiva, Verdauungsmedikamente, Antidepressiva, Antidiabetika, Antihistaminika, Thrombozytenaggregationshemmer, Urikostatika, Antitussiva, Hormone/ Schilddrüsenmedikamente, kardiale Medikamente (Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Statine, Calciumantagonisten, Kalium-/ Natriumkanalblocker, AT1-Blocker, NO-Donatoren), Diuretika, Kontrazeptiva, Psychopharmaka und Parkinsonmedikamente feststellen.

In der Fallgruppe sind Antiepileptika, Antikoagulanzen, weitere Antiarrhythmika, Immunsystem beeinflussende Medikamente, Glukokortikoide/ Immunsuppressiva, Prostaglandinanaloga, Spasmolytika und Vasokonstringenzen und in der Kontrollgruppe Chemotherapeutika/ Zytostatika zu ergänzen.

Anscheinend soll aufgrund breiter Studienlage das Risiko, ein Melanom zu entwickeln, sinken, wenn Arzneimittel wie Betablocker, NSAIDs und ASS fortführend eingenommen werden <sup>vgl. 2(p783)</sup>.

Die Verbindung von Vaskulitiden mit Arzneimitteln ist mehrfach in unterschiedlichen wissenschaftlichen Berichten formuliert worden. Medikamentös bedingte Purpura können infolge gebildeter Antikörper gegen Komplexe aus Penicillin oder Diuretika mit Thrombozytenproteinen entstehen, die eine Thrombozytenschädigung zur Folge haben <sup>vgl. 30(p15)</sup>. Arzneimittelbedingte Blutungen können auch toxischer Genese sein, sofern Glukokortikoide ein Defekt des perivaskulären Kollagens bewirken <sup>vgl. 30(p15)</sup>.

Prophylthiouracil wird aufgrund seiner antithyroidalen Wirkung bei M. Basedow eingesetzt und ist möglicher Auslöser einer ANCA-assoziierten leukozytoklastischen Vaskulitis <sup>vgl. 79(p1)</sup>. Das Medikament ist in der Lage mit Neutrophilen zu interagieren, gebundenes MPO zu verändern und Antikörperbildung

durch B-Lymphozyten hervorzurufen. Von ausgelösten Allgemeinsymptomen bis hin zur Knochenmarkssuppression sind auch ausschließlich kutane Ausprägungen beschrieben. Der Fokus liegt dann bei den Extremitäten, den Brüsten und den Ohrhelices <sup>vgl. 79(p2)</sup>.

Exogene Elemente, wie die Dauer der angefangenen Steroidtherapie, spielen in der Dynamik der Vaskulitis und damit der aktuellen Aktivität der Entzündung eine wichtige Rolle <sup>vgl. 8(p3)</sup>.

Neben vielen zu berücksichtigenden potentiellen Vaskulitis-Auslösern unter Medikamenten und Komorbiditäten konnten weitere durchbrechende Korrelationen mit der Datenlage der vorliegenden Arbeit nicht aufgestellt werden. Ausgewählte, plausible Überschneidungen sind folgende:

Um den Augeninnendruck, bei einem Glaukom beispielsweise, zu senken, werden Prostaglandinderivate wie Latanoprost oder Bimatoprost verwendet <sup>vgl. 116</sup>. Damit wird die erhöhte Anzahl an Patienten mit Prostaglandin-Medikamenten bei Augenerkrankungen in der Fallgruppe erklärt.

Eine mögliche Begründung von signifikant mehr Verdauungsmedikamenten bei kardial betroffenen Patienten könnte sein, dass die Herzsymptomatik zusätzlich vom Patienten gastrointestinal projiziert wird und derartige Beschwerden therapiert wurden. Naheliegender ist allerdings, dass kardiale Medikamente als Nebenwirkung ursächlich sind. Gastrointestinale Beschwerden können laut Amboss Begleiterscheinungen bei Statinen, Calciumantagonisten vom Verapamil Typ, Phosphodiesterase-III- und -VI-Hemmer, bei Antisymphotonika wie Uradipil oder Reserpin, Herzglykosiden, Thrombozytenaggregationshemmern,  $\alpha_1$ -Blockern und direkten Renin-Inhibitoren sein <sup>vgl. 117</sup>.

Nachvollziehbar ist sicherlich, dass MKG-Veränderungen sich behandlungsbedürftig in der psychischen Verfassung äußern können und daher den erhöhten Antidepressiva-Gebrauch begründen <sup>vgl. 118</sup>.

Juckende Hauterkrankungen können klinisch klassifiziert werden. Infektiöse Dermatosen, bakteriellen oder viralen Ursprungs, sowie Mykosen und viele andere gehen mit Pruritus einher <sup>vgl. 119</sup>. Dessen Behandlung erklärt den Zusammenhang zwischen Antihistaminika und infektiösen Komorbiditäten.

In den Analysen standen Antidiabetika im Zusammenhang mit Herzkreislauf-Erkrankungen. Passend dazu werden ursächlich für Mortalität und Morbidität vor allem Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Typ-2-Diabetikern angeführt <sup>vgl. 120</sup>. Als Sekundärtherapie werden Gliptine und Glitazone empfohlen, da Studien belegen, dass sie kardial weniger risikobehaftet sind <sup>vgl. 120</sup>.

#### Lokalisation der Biopsie ist abhängig von der Komorbidität

Es konnte ein deutlicher Unterschied in verschiedenen signifikanten Kombinationen im Anteil der Biopsierten, der schwerpunktmäßig in Verbindung mit einer vorliegenden Komorbidität, verglichen zu dem Anteil ohne, festgestellt werden. Eine Tabelle eignet sich zur besseren Übersicht der erhobenen Daten.

	<i>Signifikante Komorbidität im Zusammenhang</i>	
<i>Lokalisation der Biopsie</i>	<i>Fallgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
Kopf/ Hals	Stoffwechselerkrankung Maligne Neoplasien	MKG-Erkrankung
Ventral	Gastrointestinale Erkrankung Erkrankung der Psyche	
Arm links	Benigne Neoplasien	
Arm rechts	Dermatologische Auffälligkeiten	Endokrinologische Erkrankung
Oberschenkel links	Endokrinologische Erkrankung	Gastrointestinale Erkrankung
Unterschenkel links	Erkrankung des Gefäßsystems	
Oberschenkel rechts	Herz-Kreislauf-Erkrankung	Stoffwechselerkrankung Dermatologische Auffälligkeit Lymphatische Erkrankung
Plantar	Erkrankung des Atmungssystems	Erkrankung der Psyche
Genital		Hämatologische Erkrankung

Tabelle 8.1: Lokalisation der Biopsie und Gegenüberstellung der in diesem Zusammenhang signifikanten Komorbiditäten in Fall- oder Kontrollgruppe

In anderen Konstellationen war der Anteil an Personen, denen eine Biopsie einer bestimmten Körperstelle entnommen wurde, ohne untersuchte Komorbidität größer als der Anteil mit:

	<i>Signifikante Komorbidität im Zusammenhang</i>	
<i>Lokalisation der Biopsie</i>	<i>Fallgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
Kopf/ Hals	Endokrinologische Erkrankung	Muskel-Skelett-Bindegewebe-Erkrankung
Unterschenkel links	Erkrankung des Gefäßsystems	Herz-Kreislauf-Erkrankung
Oberschenkel rechts		Herz-Kreislauf-Erkrankung

Tabelle 8.2: Lokalisation der Biopsie und Gegenüberstellung der in diesem Zusammenhang signifikant fehlenden Komorbiditäten in Fall- oder Kontrollgruppe

Die Beobachtung, dass der rechte Unterschenkel auffällig oft biopsiert wurde, könnte in der Patientenausrichtung zum Arzt begründet sein. Untersuchungsraum sind einheitlich oft so gestaltet, dass die Patientenliege rechts des zuständigen Arztes steht. Betroffene Personen liegen dem Dermatologen oftmals so entgegen, dass die rechte Körperstelle näher zum Arzt liegt und eventuell bei der Entnahme von Gewebeprobe der Einfachheit halber bevorzugt wird.

Die Lokalisation der palpablen Purpura vormalig an der unteren Extremität lässt sich durch die Wirkung des hydrostatischen Drucks begründen <sup>95(p352)</sup>.

#### Lokalisation der Läsion ist abhängig von den Komorbiditäten

Diese Herausarbeitung sich signifikant häufender Überschneidungen ist spannend und hat seine Berechtigung, allerdings wären versuchte Begründungen rein spekulativ. Daher steht die Deskription

für sich. Es ist aber davon auszugehen, dass das Granuloma faciale als Gesichtsdematose zu den vermehrten Kopf-/ Hals Läsionen bei MKG-Erkrankungen beiträgt.

#### Urinwerte abhängig von den Komorbiditäten

Im Falle eines auffälligen Urinstatus als „unspezifisch pathologisch auffällig“ war der Spaltenanteil von Herz-Kreislauf- und hämatologischen Erkrankungen überraschend hoch. Ophthalmologische Komorbiditäten standen in Verbindung mit vermehrten Befunden eines bakteriellen oder sonst-pathologischen Urins.

Folgende Urin-Befunde wurden häufiger bei Patienten mit fehlender Komorbidität dokumentiert: Ein bakteriell auffälliger Urin ohne kardiale oder endokrine Erkrankung und ein sonst-pathologisch befundeter Urin ohne HNO-Erkrankung. In der Kontrollgruppe hatten alle Fälle mit sonst-pathologisch auffälligem Urin eine endokrine Erkrankung.

Bei Diagnosestellung einer Gefäßerkrankung ist nicht nur zur Detektion der Ursache, sondern auch im Hinblick auf den künftigen Therapieplan eine Urinuntersuchung Teil der Diagnostik.

Ausgewählten Patienten mit Vaskulitis wird im Falle einer schweren Rapid Progressive Nierenerkrankung im Hinblick einer verbesserten Überlebensrate zum Plasmaaustausch geraten <sup>vgl. 77(p4)</sup>. Definitionsrichtlinien sind ein Serumkreatinin >500 µmol/l oder 5,65 mg/dl und täglicher oraler Cyclophosphamid oder Prednisolon Gebrauch <sup>vgl. 77(p4)</sup>. Generell wird die Kombination von Methotrexat und Glucokortikoiden als weniger toxische Alternative in nicht organ- oder lebensgefährdenden ANCA-assoziierten Vaskulitiden empfohlen <sup>vgl. 77(p4)</sup>.

Osteoactivin wird eine Rolle in der Nierenregeneration nach Verletzung zugesprochen <sup>vgl. 121</sup>. Im Hinblick auf eine Expression wird vermutet, dass eine Gefäßentzündung zu verminderten Konzentrationen und dementsprechend verminderten Ausscheidungsraten im Urin führen könnte <sup>vgl. 82(p104)</sup>. Bei Personen mit gesunder Nierenfunktion wird Uromodulin mit einer Rate von 20-200 mg/Tag entfernt <sup>vgl. 122(p1)</sup>. Verglichen mit Gesunden wurden signifikant erniedrigte Titer des Glycoproteins bei Patienten mit AAV und bei jenen mit nekrotisierender Glomerulonephritis festgestellt <sup>vgl. 82(p103)</sup>. Diverse Komorbiditäten haben pathologischen Einfluss auf die Niere oder werden mit nephrotoxischen Medikamenten therapiert. Daher ist eine sorgsame Anamnese und Urinuntersuchung unerlässlich.

#### Mikrobiologie ist abhängig vom BMI

Signifikante Unterschiede wurden in beiden Gruppen festgestellt. In der Fallgruppe gab es mehr Patienten, die untergewichtig waren, mit einem nachgewiesenen Kontakt zu Viren außerhalb der HPV-Spezies als es anteilig bei Patienten bis zu einem BMI von 29,9 der Fall war.

Zugleich waren mehr adipöse Personen mit positiven Yersinen-Antikörpern vertreten als Normalgewichtige.

Bei bakteriell auffälligem Körperstellenabstrich waren die Kontrollgruppenpatienten am regelmäßigsten adipös. Eine aktive Serologie wurde auffällig oft in Zusammenhang mit Adipositas Grad III festgestellt.

Verglichen dazu war Normalgewicht, weniger als Adipositas Grad I und II, vergesellschaftet mit positiven Hepatitis-Antikörpern.

Ein bakterieller Abstrich soll vor dem Hintergrund folgender Erläuterungen stehen: Prinzipiell sollte die Spezies *Staphylococcus aureus* die Haut nur vorübergehend besiedeln. Sie kommt physiologisch in der Nasenschleimhaut vor <sup>vgl. 123(p1)</sup>. Forschungen ergaben von ihnen ausgehende Produktionen von Exotoxinen wie Proteasen, Lipasen, Katalasen, Hyaluronidase oder Hämolysinen <sup>vgl. 123(p1)</sup>, das „Toxic Shock Syndrome-Toxin-1“ und die „Enterotoxine SEA bis SEO“ <sup>vgl. 123(p11)</sup>. Die Exotoxine der Streptokokken werden nach den ersten 3 Buchstaben des Alphabets strukturiert <sup>vgl. 123(p11)</sup>. Insgesamt können alle Strukturen als „Superantigene“ <sup>vgl. 123(p21)</sup> zur Aktivierung von T-Zellen führen, die daraufhin TNF, Interleukin-6 und Interleukin-1β entleeren.

Postinfektiös in einem Zeitraum von 2-4 Wochen nach Besiedlung des Hals oder oberen Respirationstrakt durch Streptokokken der Gruppe kann sich eine allergische Hautreaktion als Vaskulitis allergica präsentieren <sup>vgl. 123(p27)</sup>. Andere einhergehende Manifestationen als Dermatosen wie Erythema multiforme/ nodosum/ rheumaticum oder Purpura fulminans sind möglich <sup>vgl. 123(p27)</sup>.

Im Kontext des Variablenwertes „nachgewiesener Virenkontakt“ gilt es zu erwähnen, dass für jedes einzelne der acht bekannten Herpesviren (HHV) Assoziationen zu dermalen Erkrankungen bestehen <sup>vgl. 124(p1)</sup>. Bei 20 % der erwachsenen Personen Westeuropas liegt eine Seropositivität von HSV-2 in Form von gebildeten Antikörpern vor <sup>vgl. 124(p2)</sup>. Das Epstein-Barr-Virus (EBV) stimmt mit HHV-5 überein. Das Zytomegalievirus (CMV) ist identisch mit HHV-5 <sup>vgl. 124(p2)</sup>.

In gravierenden Fällen von Läsionen durch Herpes zoster, die gleichbedeutend mit Herpes-simplex- und Varizellen (HHV-3)-Läsionen sind, ist das mögliche Bestehen einer Vaskulitis beschrieben <sup>vgl. 124(p20)</sup>.

Zur Behandlung einer Kryoglobulinämischen Vaskulitis, die mit Hepatitis C verbunden ist, sollte genauso eine antivirale Therapie stattfinden wie bei einer PAN, die mit Hepatitis B einhergeht <sup>vgl. 77(p5)</sup>. In letzterem Erkrankungsszenario sollten Plasmaaustausch und Glucocorticoide addiert werden <sup>vgl. 77(p5)</sup>. Eine Begleitvaskulitis taucht gelegentlich in Begleitung einer granulomatösen Reaktion, ausgelöst durch untypische „Mykobakterien“ <sup>vgl. 3(p6)</sup> oder tiefe Mykosen, auf.

Generell wird allen mit Cyclophosphamid oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol behandelten Patienten eine *Pneumocystis carinii* Prophylaxe nahegelegt <sup>vgl. 77(p4)</sup>.

Sowohl Untergewicht als auch Übergewicht scheinen die bakterielle und virale Besiedlung zu begünstigen. Botenstoffe des Immunsystems sind tief in komplexe Prozesse mit gewichtsregulierenden Hormonen vernetzt. Deren Ungleichgewicht, worauf im Diskussionsteil der Arbeit ausführlich eingegangen wird, wirkt sich auf die Abwehrfunktionen des Körpers aus. Die Analysen der Dissertation bekräftigen die aufgeführten Ergebnisse anderer Autoren.

### Mikrobiologie abhängig von Lokalisation der Biopsie

In der Fallgruppe gab es mehr Patienten mit positiven Hepatitis-Antikörpern im Serum, die am linken Oberschenkel biopsiert wurden, und mehr Personen mit Bakterien-Antikörpern bei einer Gewebeprobe dorsal als ohne Biopsie dort.

In der Kontrollgruppe jedoch war der nicht am linken Unterschenkel biopsierte Teil an Patienten mit positiver Hepatitis-Serologie signifikant größer als der dort biopsierte Teil. Bei bakteriell auffälligem Körperstellenabstrich wurde im Vergleich zum Anteil der Unbiopsierten der Überzahl an Patienten eine Biopsie am linken Unterschenkel und bei sonstigem nachgewiesenen Viruskontakt vermehrt in der rechten Hüft- und Glutealregion entnommen. Erneut dominiert die untere Extremität als Schauplatz der Erkrankung. Diesmal bei den Personen, die zusätzlich Kontakt zu Viren und Bakterien haben oder hatten, was unter den mikrobiologischen Auffälligkeiten auch am verbreitetsten war.

### Lokalisation der Biopsie ist abhängig von der Lokalisation der Läsionen/ akzessorischer Hautbefunde

Anlass für die Kreuztabelle war die Fragestellung, ob sich die Lokalisation der Biopsie und Lokalisation der Läsionen decken. Dies kann ganz klar, wie erwünscht, bejaht werden. Vor dem Hintergrund potenziell auftretender „skip lesions“<sup>127(p6)</sup> hätte es womöglich mehrere Biopsien an unterschiedlichen Stellen benötigt. Innerhalb der Fallgruppe war die Lokalisation der Biopsie nahezu überall übereinstimmend mit der Lokalisation der Läsionen. Ausnahmen waren genital und inguinal.

	<i>Signifikante Kombination bei Patienten</i>	
<i>Biopsie-Lokalisation</i>	<i>mit Läsion in der Fallgruppe</i>	<i>mit akzessorischen Hautbefunden Kontrollgruppe</i>
Ventral	Kopf/ Hals Dorsal Arm links Hüft- und Glutealregion bds. Inguinal	
Dorsal		Arm rechts
Arm links	Arm rechts	
Arm rechts	Arm links	
Oberschenkel links	Oberschenkel rechts Hüft- und Glutealregion bds. Genital	
Unterschenkel links	Unterschenkel rechts	
Oberschenkel rechts	Oberschenkel links Hüft- und Glutealregion bds.	Oberschenkel links Hüft- und Glutealregion links
Unterschenkel rechts	Unterschenkel links	Hüft- und Glutealregion links

Hüft- und Glutealregion links	Hüft- und Glutealregion rechts Plantar	
Hüft- und Glutealregion rechts	Hüft- und Glutealregion links	Hüft- und Glutealregion links
Inguinal		Hüft- und Glutealregion links

Tabelle 9.1: Biopsie-Lokalisation und signifikante Kombinationen mit Lokalisation von Läsionen in der Fallgruppe oder mit akzessorischen Hautbefunden in der Kontrollgruppe

	<i>Signifikante Kombination bei Patienten</i>	
<i>Biopsie-Lokalisation</i>	<i>Ohne Läsion in der Fallgruppe</i>	<i>Ohne akzessorische Hautbefunde in der Kontrollgruppe</i>
Ventral	Unterschenkel links	
Dorsal	Unterschenkel bds.	
Arm links	Unterschenkel bds.	
Arm rechts	Unterschenkel bds.	
Oberschenkel links	Unterschenkel bds.	
Unterschenkel links	Ventral Dorsal Oberschenkel bds. Hüft- und Glutealregion bds. Inguinal	
Unterschenkel rechts	Kopf/ Hals Dorsal Arme bds. Oberschenkel bds. Hüft- und Glutealregion bds. Plantar	Dorsal

Tabelle 9.2: Biopsie-Lokalisation und signifikante Kombinationen mit fehlenden Lokalisationen von Läsionen in der Fallgruppe oder fehlenden akzessorischen Hautbefunden in der Kontrollgruppe

Akzessorische Hautbefunde sind nicht unbedingt gleichwertig vergleichbar mit Läsionsmanifestationen einer Vaskulitis. Aber die Ergebnisse innerhalb der Gruppen bleiben aussagekräftig.

Die Lokalisation der Biopsie ist in der Kontrollgruppe gleichbedeutend mit der Lokalisation des zugrunde liegenden Melanoms. Laut einer Studie ist Roesch und Berking zufolge das Risiko für die Entstehung eines malignen Melanoms bei Menschen mit zahlreichen (>5) dysplastischen, dermalen Nävi erhöht <sup>vgl. 57(p2)</sup>. Berufen wird sich primär auf 10 % mit einer familiären Häufung, die das „Syndrom dysplastischer Nävi“ ausprägen <sup>vgl. 57(p2)</sup>. Dies ist auch unter dem Begriff „FAMMM-Syndrom (familial atypical multiple mole melanoma)“ <sup>125(p11)</sup> bekannt. In einer genaueren Beschreibung von „Dysplasie“ <sup>125(p12)</sup> werden Melanozyten mit „hyperchromatische(n)“ <sup>vgl. 125(p12)</sup> polymorphen Kernen in

unregelmäßiger Verteilung skizziert. Das Auftreten multipler Nävi als akzessorische Hautbefunde neben einem malignen Melanom ist in der unteren Körperhälfte auffallend, vor allem in Hautbereichen, die von UV-Strahlung seltener beschienen werden. Tatsächlich ist ein Vorkommen vieler, weniger exogen bedingter, akzessorischer Läsionen der Haut bei Patienten mit einem malignen Melanom vergesellschaftet und unterstützt so Angaben der Literatur.

Unabhängig von den Gruppen, ausgeprägter aber bei Vaskulitispatienten, scheinen sich auffällige dermatologische Befunde an den unteren Extremitäten zu kumulieren. Eine beidseitige Untersuchung inklusive der Becken- und Glutealregion ist folglich lohnenswert und ratsam.

Bei einer RZA kann eine Biopsie bei 10-20 % der Vaskulitispatienten falsch negativ ausfallen. In Gegenwart der charakteristischen Krankheitssymptome, wie neu aufgetretener lokalisierter Kopfschmerz, beträgt die Sensitivität allerdings 93,5 % und die diagnostizierte Spezifität 91,2 % <sup>vgl. 126(p1)</sup>. Daher ist eine Biopsie zur Diagnosestellung in jedem Fall erforderlich.

Grund seltener, aber möglicher, falsch negativer Ergebnisse ist ein auftretender segmentaler Gefäßbefall, was im Englischen unter „skip lesions“ <sup>127(p6)</sup> formuliert wird.

Es liegen Beschreibungen vor, in denen von 8,5 % bis zu 28,3 % der Fälle aktiver Vaskulitiden folgende Auftretensweisen gefunden wurden: Manche Segmente präsentieren eine unveränderte normale Intima, Media und Adventitia, während andere Gefäßabschnitte deutliche inflammatorische Zellinfiltrate der beiden inneren Schichten darbieten <sup>vgl. 126(p1)</sup>. Umso wichtiger bleibt das Einschicken eines Biopsats von ausreichender Länge <sup>vgl. 126(p3)</sup>. Je größer die Biopsielänge, desto geringer ist das Risiko eines falsch negativen Resultats <sup>vgl. 8(p1)</sup>. Außerdem ist für die bestmögliche Qualität des Gewebes eine kurze Ischämiezeit vor der Fixation ratsam <sup>vgl. 8(p1)</sup>.

Die analysierten Angaben vermitteln deutlich, dass eine Vaskulitis sich kutan selten nur an einer Körperregion abzeichnet. Die Gefäßentzündung breitet sich über viele Segmente hinweg aus, wodurch der kutane Befall nicht scharf abgrenzbar ist, sondern ausgedehnt auf Nachbarregionen übergeht. Die Unterschenkel sind bei Patienten des UKS, wie lehrbuchkonform erwartet, die vorrangigen Prädispositionsstellen.

### **5.3 Direkter signifikanter Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe mit Z-Tests**

#### 5.3.1 Anzahl der Arzneimittelgruppen

Feststellbar ist, dass die Patienten mit zunehmender Anzahl der eingenommenen Arzneimittel eher der Fallgruppe zuzuordnen waren. Möglicherweise könnten mit steigender Anzahl an Arzneimitteln auch mehr Wechselwirkungen und Nebenwirkungen aufgetreten sein, die dann zum Auftreten von Vaskulitiden beitrugen. Gar keine Medikamente zu benötigen, war bei den Patienten der Fallgruppe seltener der Fall. Signifikant waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der Einnahme von einem und zwei Medikamenten, die die Fallzahl in der Kontrollgruppe dominierten. Sechs Arzneimittel wurden, prozentual auf die Gruppen bezogen, vermehrt in der Fallgruppe benötigt.

### 5.3.2 Altersgruppen

Deskriptiv lässt sich zusammenfassen, dass die Mehrzahl der jüngsten und ältesten Patienten eine Vaskulitis diagnostiziert bekamen. Der Anteil <20 und >80-Jähriger war also in der Fallgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Das Alter der aus Melanompatienten bestehenden Kontrollgruppe lag dagegen hauptsächlich zwischen 20 und 80 Jahren. In jener Gruppe gab es allerdings einen signifikant größeren Anteil an 41-60-Jährigen.

Eine Vaskulitis kann in jedem Alter auftreten. Da Zellmutationen im Laufe der vergehenden Lebensjahre eine Rolle in der Ätiologie des Melanoms spielen, ist die vermehrte Entstehung im mittleren Alter plausibel und damit ein Erklärungsansatz der beschriebenen Altersverteilung in der Kontrollgruppe.

### 5.3.3 BMI

Der Anteil an Kontrollgruppenpatienten mit Adipositas Grad I und Adipositas Grad III war signifikant kleiner als bei Vaskulitispatienten. Unter diesen konnte man anteilig weniger der Kategorie „präadipös“ zuordnen. Demnach tendierten Fallgruppenpatienten eher zu Übergewicht als die Vergleichsgruppe.

Ein erhöhter BMI ist mit erhöhtem Leptin assoziiert <sup>vgl. 166(p4)</sup> und mit erniedrigtem Ghrelin. Ghrelin hat die Aufgabe, das Tumor-Wachstum zu beschränken <sup>vgl. 182(p6)</sup>. Verringerte Level könnten zu der Annahme verleiten, dadurch vermehrt das Auftreten von Neoplasien zu erwarten. Splittet man die Kontrollgruppe bestehend aus Patienten mit Malignem Melanom nach Gewicht auf, so sind die meisten (39,6 %) präadipös. Mit zweithäufigstem Wert sind 34,5 % normgewichtig und nur 17,6 % adipös gemäß Grad I. Mit 4 % und 2,4 % sind die beiden obersten Gewichtsklassen zwar häufiger als die Untergewichtigen (1,6 %) beim Auftreten eines Malignen Melanoms zu benennen, aber es ist kein deutlicher Trend zu Übergewicht bei Neoplasien in dieser Statistik erkennbar. Da die Kontrollgruppe nur in Bezug auf Geschlecht und Alter an die Fallgruppe angepasst wurde, sind die Werte durchaus verwendbar.

Unter der Prämisse, die Entzündungswerte je nach BMI zu vergleichen, wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt. Im Vergleich der Spalten von Kontroll- und Fallgruppe auf die BMI-Kategorien jeweils mit den Werten auffälliger Laborparameter, ergab der Chi-Quadrat Test nach Pearson signifikant p-Werte in folgenden Kategorien: Normalgewicht (p=0,000), Präadipositas (p=0,000), Adipositas Grad I (p=0,000) und Adipositas Grad III (p=0,043). Letztere Kategorie konnte allerdings nicht in die Vergleiche miteinbezogen werden, da die sich unterscheidenden relevanten Spaltenanteile (Entzündungsparameter und Entzündungsparameter in Kombination mit Blutbild) jeweils zu klein waren.

Den anderen drei Kategorien war gemeinsam, dass bei Kontrollgruppenpatienten, im Vergleich zur Fallgruppe, der Anteil eines auffälligen Labors inklusive Blutbild und Entzündungsparameter kleiner war. Der Anteil an Fallgruppenpatienten mit isoliert auffälligem Blutbild jedoch war kleiner als in der Kontrollgruppe. Anders gesagt hatten Fallgruppenpatienten anteilig häufiger kombiniert auffällige Werte, Kontrollgruppenpatienten nur im Blutbild.

Untergewichtige gab es in beiden Gruppen gleich wenige, die alle ein ausschließlich auffälliges Blutbild hatten.

Im Vergleich zum normalgewichtigen Patienten stieg in der Kontrollgruppe der Anteil erhöhter Entzündungswerte an den Labordaten mit zunehmender Gewichtsklasse. Auch in der Fallgruppe konnte der Anstieg erhöhter Entzündungswerte mit dem BMI beobachtet werden, allerdings nicht ganz so deutlich. Dies hängt sicher mit dem komplexen Zusammenspiel der Hormone, die von Adipozyten ausgeschüttet werden, zusammen. Auf ihre Interaktion bei Entzündungsprozessen wird weiter unten im Diskussionsteil der Arbeit eingegangen.

#### 5.3.4 Raucherstatus

Im Vergleich der Spaltenanteile war der Anteil an Rauchern, Nichtrauchern und Ex-Rauchern aus der Fallgruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Allerdings war der Teil an Melanompatienten, der keine Aussage über ihren Nikotinkonsum angab, in der Kontrollgruppe geringer. Rauchen als potentieller Risikofaktor bei der Melanomentstehung wird in der Verteilung der Anteile am ehesten deutlich.

#### 5.3.5 Hautbefund

Lokale und akrale Hautbefunde wurden schwerpunktmäßig signifikant in der Fallgruppe, generalisierte in der Kontrollgruppe dokumentiert. Da die akzessorischen Hautbefunde der Kontrollgruppe in die Zählung mitaufgenommen wurden, zeigen die Befunde, dass Patienten mit einem Maligenen Melanom auch häufig an anderen Körperstellen suspekter dermatologische Läsionen wie Striae, Keloide, Tätowierungen, Nävi, Angiome, Mäler oder Warzen aufwiesen. In die Auswertung flossen zudem Formulierungen aus den Arztbriefen wie „multiple Nävuszellnävi (NZN)“ mit ein. „Vereinzelte“ oder „unauffällige“ NZN wurden unter lokalem Hautbefund eingestuft.

Die Prädispositionsstellen der Infiltrate bei Vaskulitiden scheinen in der Mehrzahl der Fälle lokalen Charakter zu haben. Bei primären systemischen Vaskulitiden nehmen die Läsionen hingegen auch generalisierte Ausmaße an.

#### 5.3.6 Biopsieregion als Hauptmanifestationspunkt einer Vaskulitis

Der Anteil an Kontrollgruppenpatienten dominiert signifikant die folgenden Biopsieregionen und vermittelt demnach die Auftretensorte des Maligen Melanoms: ventral am Thorax/ Abdomen, dorsal am Thorax/ Rücken, beidseits an der oberen Extremität sowie plantar.

Dennoch dominierten die Prädispositionsstellen der Vaskulitis signifikant an allen Regionen der unteren Extremität.

Tendenzial sind kutane Manifestationsorte die Unter- und Oberschenkel <sup>vgl. 3(p5)</sup>. Bei entzündlichen Dermatosen, in deren Rahmen sekundäre Vaskulitiden hinzukommen, sind diffuse subkutane oder dermale vaskuläre Durchsetzungen die Regel <sup>vgl. 3(p5)</sup>. Selten ist eine granulomatöse Vaskulitis ausschließlich auf die Haut beschränkt <sup>vgl. 3(p5)</sup>.

Die Kategorie „extrakutane Biopsien“ umfasste vergleichsweise geringe Fallzahlen. Plausibelste Begründung hierfür ist die Seltenheit von Vaskulitiden, die sich ausschließlich extrakutan äußern.

Zudem beschränkte sich die Thematik explizit auf Vaskulitiden der Haut.

Im Falle der vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt im Datenspektrum deutlich auf Biopsien der Blutgefäße im Gebiet der Dermis, dem aus Stratum papillaren und Stratum reticulare aufgebauten Corium. Dort lässt sich regulär histologisch im Rahmen der IgA-Vaskulitis eine nekrotisierende Vaskulitis auffinden <sup>vgl. 60(p5)</sup>. Vor diesem Hintergrund wurden Biopsien am Universitätsklinikum des Saarlandes initial vorerst an der Haut vorgenommen, um mögliche Ablagerungen in der Histologie zu erkennen. Zusätzliche Diagnostik im Rahmen der Vaskulitiden, die aufgrund spezifischer Symptome Biopsien spezieller Organe erforderte, wurde möglicherweise in „Follow-up“ Dokumenten angeordnet und durchgeführt. Da diese Arbeit sich allerdings auf Patienten der Dermatologie unter Berücksichtigung ihres des Erstbefunds beschränkte, und nachfolgende vaskulitische Befundbriefe unter der Rubrik „Rezidiv - ja“ zusammengefasst wurden, sind die primären Biopsieorte selbstverständlich kutan.

### 5.3.7 Allergien

Interessant war, dass anteilig signifikant weniger Vaskulitispatienten unter einer Allergie litten als Melanompatienten. Dementsprechend war der Anteil an Kontrollgruppenpatienten, die Allergien verneinten, kleiner als der verneinenden Fallgruppenpatienten.

Die Annahme, Vaskulitispatienten könnten vermehrt zur Gruppe der Allergiker gehören, bestätigte sich also nicht signifikant.

### 5.3.8 Labor

Die Laborergebnisse sind abhängig von der Zugehörigkeit zur Fall- oder Kontrollgruppe. Signifikant geringer war der Anteil an Fallgruppenpatienten mit unauffälligem Labor oder isoliert auffälligen Entzündungswerten. Im Vergleich mit Melanompatienten, war der Anteil des kombiniert pathologischen Labors, bestehend aus Blutbild und Entzündungswerten, bei Vaskulitispatienten vermehrt. Dies spiegelt die Komplexität der Krankheitsparameter wieder, die in der Pathogenese der Vaskulitis vorherrschen. Die körperliche Reaktion auf eine Vaskulitis scheint deutlich heftiger und klinisch breiter auszufallen als bei Melanompatienten.

### 5.3.9 Komorbiditäten

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anteile neurologischer, ophthalmologischer, hämatologischer, systemischer und infektiöser Komorbiditäten in der Fallgruppe die der Kontrollgruppe signifikant überwogen. Daher wurde auf jene Vaskulitiden, die sich unter den genannten Komorbiditäten verbergen können, im Laufe der Diskussion näher eingegangen. Sowohl benigne als auch maligne Neoplasien und dermatologische Auffälligkeiten prägten anteilig die Kontrollgruppe.

Passend zu den Ergebnissen der Rubrik „Erkrankungen des Nervensystems“ werden Fälle berichtet, beispielsweise von Autoren wie Sasaki <sup>vgl. 128</sup>, in denen Schlaganfälle durch Thromboseneigung bei nekrotisierenden Gefäßentzündungen ausgelöst werden können, die bei Rupturen zerebrale Blutungen verursachen <sup>vgl. 18(p3)</sup>. Tritt eine atypische zerebrovaskuläre Krankheit in Augenschein, so wird laut Ito et al. <sup>vgl. 18(p1)</sup> geraten, die ANCA zu untersuchen. Auch eine kürzlich publizierte Dissertation bestätigte die

risikostratifizierte Besonderheit eines Apoplex vor dem Hintergrund erhöhter kardiovaskulärer Risiken bei Menschen, denen eine Vaskulitis des ANCA-Typs diagnostiziert wurde <sup>vgl. 129(p74)</sup>.

In der Literatur wird ein neurologisch auffälliger Mann dokumentiert, dessen Variante der entzündlichen zerebralen Vaskulitis sich als seltene „Beta-Amyloid-assoziierte Angiitis“ <sup>130</sup> herausstellte. Im Falle epileptischer Anfälle ohne Einblutungen oder Raumforderungen können immunhistologische Untersuchungen weiterführende Ergebnisse bringen <sup>vgl. 130</sup>.

Die Untersuchung von Patienten mit einer Erkrankung des Nervensystems wurde nach Laborparametern aufgesplittet. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe ( $p=0,007$ ). Der Anteil an Vaskulitispatienten mit unauffälligen Werten war kleiner als in der Kontrollgruppe (41,3 % zu 62,1 %). Anteilig waren bei weniger Kontrollgruppenpatienten sowohl ein auffälliges Blutbild als auch erhöhte Entzündungsparameter aufzufinden (3,4 % zu 35,6 %). Unter Malignen-Melanom-Fällen mit neurologischen Erkrankungen waren zu 3,4 % isoliert inflammatorische Parameter erhöht. Verglichen mit einem Prozentwert von 1 % unter den Vaskulitispatienten betraf die Konstellation tatsächlich mehr Personen, wenn auch dieser Spaltenanteil keinen relevanten Unterschied in der Signifikanz widerspiegelt. Allerdings kann über die Höhe der Werte keine Aussage getroffen werden. Auch in der Fallgruppe kann eine Aufspaltung aller Patienten mit diagnostizierten malignen Tumoren anhand ihrer Laborparameter erfolgen. Ein Vergleich mit der Kontrollgruppe erübrigt sich allerdings, da sie bekanntlich ausschließlich Diagnosen eines Malignen Melanoms beinhaltet.

Grundlage für die Untersuchung der statistischen Daten auf einen Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Labor in der Vergleichsgruppe sind Forschungsergebnisse, dass die in ihrer Funktion nicht gänzlich erfassten S100 Proteine bei folgenden Erkrankungsbildern erhöhte Werte zeigten: maligne Tumore wie Nierenzell-, Schilddrüsenkarzinom oder Melanome, im Anschluss an einen Apoplex und generell bei ZNS-Beteiligung <sup>vgl. 57(p10)</sup>.

Zunehmende hämatologische Werte wie Laktatdehydrogenase (LDL) oder C-reaktives Protein (CRP) sind infauste Indizien bei metastasierten Melanomen im fortgeschrittenen Stadium <sup>vgl. 57(p10)</sup>.

Alle genannten Parameter sind in der vorliegenden Arbeit in der Kategorie der Entzündungsparameter vertreten. Tatsächlich weisen die statistischen Daten des UKS unterstützend darauf hin, dass erhöhte Entzündungsparameter, wie S100 dazu gehört, bei malignen Tumoren und neurologischen Krankheiten vorliegen.

### 5.3.10 Arzneimittelgruppe

Der Anteil aller Medikamentengruppen von Analgetika/ Antipyretika/ Antiphlogistika, Antazida/ PPI, Antiarrhythmika, Antibiotika/ antiinfektöser Mittel, Antidiarrhoika/ Carminativa/ Laxanzien, Antiepileptika/ -konvulsiva, Diuretika, Homöopathika/ Nahrungsergänzungsmittel/ Vitamine, Glukokortikoide/ Immunsuppressiva, Spasmolytika/ motorisches System betreffende Medikamente und Antikoagulantien war bei der Kohorte der Vaskulitispatienten signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Statine bildeten die Ausnahme. Innerhalb der anderen Arzneimittelgruppen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

### 5.3.11 Mikrobiologie

Die Ergebnisse eines Großteils der Infektparameter sind abhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Signifikant größer war der Teil der Personen mit nachgewiesenem Kontakt zu sonstigen Viren, Yersinien- und Bakterien-Antikörpern, mit Pilznachweis, mit bakteriell auffälligem Abstrich einer Körperstelle, einer aktiven Serologie, sowie mit positivem Testergebnis einer Untersuchung auf spezielle Antikörper in der Vaskulitskohorte.

Es wird von Guillevin et al. <sup>vgl. 131(p1)</sup> zwar betont, dass zwischen infektiösem Agens als mögliche Ursache jeglicher Vaskulitis und bevorzugt befallenen Gefäße, deren Größenkaliber oder ANCA, kein Zusammenhang besteht, allerdings gibt es ein paar Vaskulitis Typen, die mit Viren assoziiert sind. In der Auflistung gilt dies vor allem für die ersten beiden Verbindungen:

HBV – PAN (Polyarteritis nodosa); HCV – Kyoglobulinämische Vaskulitis, (PAN); HIV – PAN, Vaskulitiden der großen, mittelgroßen und kleinen Gefäße, Zerebrale Vaskulitiden; Erythrovirus B19 – PAN, Purpura Schönlein-Henoch; VZV – Retinitis, Meningoenzephalitis; CMV – Retinitis, Colitis, PAN; HTLV-1 – Nekrotisierende Retinitis, Zerebrale Vaskulitis <sup>vgl. Tab.1 131(p2)</sup>.

Es wird davon ausgegangen, dass bei einer PAN Ablagerungen von Immunkomplexen pathogenetische Beteiligung finden. Komplexe aus dem Hepatitis-Antigen und zugehörigem Antikörper scheinen zumindest bei der HBV-PAN ein Faktor der Genese zu sein.

Daneben ähneln durch Rickettsien hervorgerufene Erkrankungen, eine Aortitis oder zerebrovaskuläre Erkrankung syphilitischen Ursprungs manchmal primären Vaskulitiden <sup>vgl. 131(p1)</sup>. Spezifischer geht bei bestehender Endokarditis die Ausbildung eines „mycotic aneurysm“ <sup>vgl. 131(p1)</sup> mit vaskulitischen Erscheinungen einher. Im anderem Fall besteht die Verbindung zwischen *Pseudomonas aeruginosa* Infektion und damit einhergehender destruktiver oder nekrotisierender Vaskulitis der Lungengefäße <sup>vgl. 131(p1)</sup>. Die Assoziation von Vaskulitiden nach einer Besiedlung mit Mikroorganismen ist nicht ungewöhnlich <sup>vgl. 131(p9)</sup>. Diesen Zusammenhang in der Diagnostik zu erkennen ist für die Therapie essentiell. So sind oftmals Plasmapherese und antivirale Medikation ausreichend <sup>vgl. 131(p9)</sup>.

## **5.4 Spezifische Schwerpunkte und Fragestellungen**

### 5.4.1 Analyse der Patientengruppe mit einer vorherrschenden Erkrankung des Gefäßsystems

Zu den Erkrankungen des Gefäßsystems, die kutan in Erscheinung treten, zählen das Raynaud-Phänomen, Livedoerkrankungen, Erkrankungen der Lymphgefäße, diabetische Ulzera, Venenerkrankungen wie Varikose, chronisch-venöse Insuffizienz, Phlebitis oder tiefe Beinvenenthrombose, und nicht zuletzt Vaskulitiden <sup>vgl. 95</sup>.

- Dass eine vorherrschende vaskuläre Erkrankung sich in der vorliegenden Arbeit in über 70 % mit einer primären Vaskulitis überschneidet, lässt sich aus dem Ursprung der primären Form herleiten. Sie rührt unmittelbar aus der Entzündung der Blutgefäße her, während die sekundären Vaskulitis-Syndrome von anderen zugrundeliegenden Erscheinungen wie Tumoren, Bindegewebserkrankungen, Infektionen oder

Medikamentenallergien induziert werden <sup>vgl. 60(p1)</sup>. Speziell die Assoziation eines primären oder sekundären Vaskulitis-Syndroms mit einer Bindegewebserkrankung legt die Einordnung als systemische Autoimmunerkrankung nahe <sup>vgl. 60(p1)</sup>.

Die diagnostische Schlussfolgerung einer primären Vaskulitisform ist oft mangels anderweitig herleitbarer Ursachen der Gefäßentzündung naheliegend und erklärt die analysierte Häufung.

- Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Häufigkeit des Auftretens einer Vaskulitis tritt weder in den Daten der vorliegenden Arbeit, noch in der Literatur auf <sup>vgl. 2(p601)</sup>.

- Ursächlich für eine Stase des Blutes, die die Entstehung von Thrombophlebitiden begünstigt, können mangelnde Bewegung oder Bettlägerigkeit sein <sup>vgl. 6(p17)</sup>. Diese beiden Faktoren spielen nicht zuletzt eine Rolle bei Patienten mit einem erhöhten BMI-Wert. Somit lässt sich die analysierte Übergewichtigkeit der Vaskulitispatienten mit Gefäßerkrankungen in Einklang bringen.

- Medikamentös standen Beta-Blocker, Statine, Antidiabetika, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen und Diuretika deutlich in Verbindung mit der untersuchten Komorbidität in der Fallgruppe.

Der große Verbrauch von Diuretika gegen ödematöse Einlagerungen und der von Thrombozytenaggregationshemmern zur Antikoagulation bei Gefäßpatienten der Fallgruppe ist selbsterklärend. Allerdings machten in der Kontrollgruppe mehr Personen Gebrauch von kardialen Medikamenten. Umso wichtiger ist es daher, darauf zu achten, dass auch bei Vaskulitispatienten auf kardiale Risikofaktoren gescannt wird. Nicht umsonst betont Cohen Tervaert, dass die Langzeit-Morbidität und -Mortalität bei Patienten ganz unterschiedlicher Varianten systemischer Vaskulitiden auf kardiovaskuläre Erkrankungen wegen frühzeitiger Arteriosklerose zurückzuführen ist <sup>vgl. 133(p1)</sup>.

Aus den unterschiedlichen Arzneimittelgruppen war der Anteil an vaskulär vorgeschädigten Kontrollgruppenpatienten mit Kalium-/Natriumkanalblockern und Parkinsonmedikamenten signifikant größer als der Teil mit intakten Gefäßen.

- Leukozyturie und Erythrozyturie gehören zur Rubrik zellulär auffälligen Urins. Proteinurie wurde der Kategorie „sonstige Pathologie“ zugeordnet. Dass genau diese Kategorien den Urin von Vaskulitispatienten dominieren, bestätigt oben genannte symptomatische Manifestationsformen einer Vaskulitis. Bakterielle Verunreinigungen, die Harnwegsinfekte definieren, ließen sich eher der Kontrollgruppe zuordnen.

- In der Fallgruppe wurden die meisten Biopsien an den Unterschenkeln entnommen. Dort am Unterschenkel äußern sich auch die meisten Venenerkrankungen, die teils vaskulitischen Berührungspunkt haben. Schwächen der Venenklappen, die eine postthrombotische oder primär entzündliche Grundlage haben, sowie zudem Schwächen der Venenwand bei einer chronisch venösen Insuffizienz, führen letztendlich zu einer Dilatation der Gefäße bis zur Permeabilitätssteigerung in den Kapillaren <sup>vgl. 6(p9)</sup>. In der Ätiopathogenese gibt es mehrere Überschneidungspunkte zwischen beispielsweise Thrombophlebitiden und Vaskulitis. Gerade im Zusammenhang mit möglicherweise noch undiagnostizierten Systemerkrankungen können Thrombophlebitiden erscheinen. Die

oberflächlichen Venenthrombosen entstehen hierbei aus der entzündeten Venenwand <sup>vgl. 6(p17)</sup>. Fördernd wirken beispielsweise Gerinnungsstörungen, Endothelläsionen, Infekte, Malignome, Medikamente sowie auch eine tiefe Beinvenenthrombose <sup>vgl. 6(p17)</sup>.

Selbst wenn die Entstehungsweise von Varizen zu 95 % als „primär idiopathisch“ <sup>6(p7)</sup> eingeschätzt wird, so sind doch die Risikofaktoren und Befunde von Gefäßerkrankungen sehr ähnlich zu denen einer Vaskulitis. Die klinischen Symptome einer chronisch venösen Insuffizienz sind nicht unbedingt für eine primäre Varikose pathognomonisch, da fehlgebildete Gefäße, Stauungen oder postthrombotische Syndrome neben degenerativen Venenveränderungen als auslösend infrage kommen <sup>vgl. 6(p4)</sup>. Bei Patienten mit anamnestisch diagnostizierten Venenerkrankungen sollte daher auch an den überlappenden Übergang in eine Vaskulitis gedacht werden.

- Ein erhöhter Prozentsatz positiver Hepatitis-Antikörper in der Kontrollgruppe als Ausdruck einer überstandenen Hepatitis könnte auf ein intaktes Immunsystem hinweisen, welches möglicherweise bei den Zugehörigen trotz Gefäßerkrankung vergleichsweise eher vorhanden war. Bei Vaskulitispatienten war der Anteil an Hepatitis-Antikörper-positiven Personen ohne eine Erkrankung des Gefäßsystems größer als der mit. Dafür überschneidet sich ein Pilznachweis bei Vaskulitispatienten deutlich mit bestehenden Gefäßerkrankungen.

Der Umstand, dass der bakterielle Abstrich in der Fallgruppe viel öfter, allerdings nicht signifikant, als in der Kontrollgruppe positiv war, ist auch nicht unüblich. Wie schon mehrmals aufgeführt, spielen Infekte oder auch die sekundäre Besiedlung von Ulzerationen bei Gefäßerkrankungen eine nicht zu unterschätzende Rolle.

- In den Altersgruppen 21-40 Jahre, 61-80 Jahre und >80 Jahre unterschieden sich die Anteile an der Fallgruppenpatienten mit und ohne Erkrankung des Gefäßsystems signifikant. Über sechzig dominierte der Patiententeil mit bestehenden vaskulären Erkrankungen. In der Kontrollgruppe war die Prävalenz von Gefäßerkrankungen nur unter den 61-80-Jährigen signifikant erhöht.

#### 5.4.2 Analyse von Patienten mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis

In mehreren Studien wurde versucht, ANCAs in einen Zusammenhang einzuordnen. Eine diffuse endotheliale Funktionsstörung ist ausgeprägt bei primären Systemvaskulitiden nachweisbar <sup>vgl. 132(p1)</sup>. Der Befall verschiedener Gefäßbetten ist aber unabhängig von einer gezielten Gefäßgröße oder Assoziation mit ANCA oder auch lokaler Erkrankungsausdehnung <sup>vgl. 132(p1)</sup>. Der beobachtete Endothelzellschaden aufgrund beeinträchtigter endothelabhängiger Vasodilatation wurde durch eine positive ANCA-Serologie nicht beeinflusst, könnte aber laut Filer et al. Vaskulitiden durch „priming“ des Endothels auf den Zellschaden, der durch ANCA herbeigeführt wird, verstärken <sup>vgl. 132(p4f)</sup>.

Auch Guillemin et al. <sup>vgl. 131(p1)</sup> betonen, dass kein Zusammenhang zwischen einem infektiösen Agens als mögliche Ursache jeglicher Vaskulitis und bevorzugt befallenen Gefäßen, deren Größenkaliber oder ANCAs besteht.

Selbst der Versuch der vorliegenden Arbeit, die eigens entwickelte These: „Ein Auftreten von ANCA ist in der Mehrzahl der Fälle entweder von einer primären oder sekundären Entität der Vaskulitis

unabhängig“, zu widerlegen, gelang nicht. Demnach wird es Teil weiterer Forschungen sein müssen, um das Auftreten von ANCA mit der Ursache von Vaskulitiden zusammen zu bringen.

- Patienten mit diagnostizierten speziellen Antikörpern litten zu 60 % unter einer primären Vaskulitis. Ohne ANCA-Assoziation waren es 70 % der Patienten. Eine Vaskulitis sekundärer Genese wurde bei 40 % in Zusammenhang mit Antikörpern wie ANCA gefunden.

- Der Hautbefund von Antikörper-positiven Personen war ausschließlich lokal, der Antikörper-negativer zu 70 % lokal.

- Am häufigsten (50 %) lag ein auffälliges Blutbild oder die Kombination mit auffälligen Entzündungswerten bei Personen mit ANCA-ähnlichen Antikörpern vor. Die Kombination war bei 50 % der ANCA-negativen Personen häufiger erkennbar als der Befund allein pathologischer Blutwerte.

- Der Urin war unabhängig von den ANCA-Werten als „sonst pathologisch“ auffällig, da diese unspezifische Kategorie viel mehr Parameter umfasst, als beispielsweise bakterielle Konkreme, wie sie im Rahmen von Harnwegsinfekten auffindbar sein können. ANCA-assoziierte Vaskulitiden mit schwerer Nierenbeteiligung bis zur Dialyse-Pflichtigkeit haben bessere Regenerations- und Überlebensraten, wenn die Therapie, bestehend aus Cyclophosphamid und Glukokortikoiden, durch Plasmapherese ergänzt wird <sup>vgl. 134</sup>.

- Hintergrund der mikrobiologischen Analyse war, dass Infektionen oder andere inflammatorische Impulse bei Patienten mit nachgewiesenen PR3-ANCA im Rahmen einer Wegener Granulomatose, ein erhöhtes Rückfallrisiko bedingen <sup>vgl. 135(p6)</sup>. Obwohl dies nur ein Beispiel der Auswirkungen ist, konnten die vorliegenden Daten dieser Arbeit in bakteriellen Abstrichen keine auffälligen Werte bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden im Vergleich zur Kontrollgruppe vorweisen (40 % zu 48,5 %). Bei ANCA-positiven Patienten waren auch nicht mehr Hepatitis-Antikörper nachzuweisen (20 % zu 32,3 %). Selbst eine aktive Serologie ist in diesem Fall nicht vermehrt mit ANCA assoziiert aufgetreten. Dies könnte damit begründbar sein, dass Immunkomplexe gegen befallende Erreger gewisse Zeit brauchen, um sich gegen das Agens zu bilden und abzulagern.

Allerdings kann bei nekrotisierender ANCA-assoziiierter Vaskulitis kleinerer Gefäße mit pauciimmuner Glomerulonephritis folgendes Resultat vorliegen: Im Gewebe fehlen abgelagerte Immunkomplexe, aber es zirkulieren ANCA im Serum <sup>vgl. 136</sup>. Im Falle einer gleichzeitigen Hämaturie bei Niereninsuffizienz ist nach laboratorisch diagnostischem Check-up auf Antikörper eine Immunsuppression unbedingt indiziert.

Interessanterweise stellte eine Kreuztabelle zwischen den Variablen Rezidiv und Mikrobiologie dar, dass ein nachgewiesener Kontakt zu sonstigen Viren, ein Pilznachweis, die Untersuchung spezieller Antikörper und eine aktive Serologie nur bei Nicht-Rezidiv-Patienten vorlag.

- Thyreostatika können in einzelnen Fällen ANCA-assoziierte Vaskulitiden bedingen <sup>vgl. 11(p35)</sup>. Umgekehrt entwickelte Hoffmann die These, eine Therapie mit L-Thyroxin könnte dazu beitragen, die Krankheitsaktivität bei einer AAV zu reduzieren <sup>vgl. 82(p84)</sup>. Er beobachtete, dass die Remissionsrate unter Patienten, die laut ihrer Daten unterstützend L-Thyroxin einnahmen, signifikant häufiger war <sup>vgl. 82(p84)</sup>.

Mit L-Thyroxin behandelte Patienten sprachen insgesamt besser auf eine immunsuppressive Therapie an. Daher äußerte er den Vorschlag, Thyroxin bei Autoimmunvaskulitiden einzusetzen <sup>vgl. 82(p111)</sup>. Schilddrüsenhormone haben den Effekt, den systemischen vaskulären Widerstand zu erniedrigen und eine verbesserte Herzkontraktilität sowie erhöhte Herzfrequenz hervorzurufen, um so protektive kardiale Auswirkungen zu entfalten <sup>vgl. 137(p1)</sup>. Laut Ortiz et al. steigern die Schilddrüsenhormone nach Myokardinfarkt die aortale Angiogenese, sodass dieses Gefäß auf Trijodthyronin und Thyroxin verbessert anspricht <sup>vgl. 138</sup>. In der Pathogenese autoimmuner Urtikaria besteht die Vermutung, dass damit in Verbindung eine TSH-Stimulation stünde und daher ein verringertes TSH-Level der besseren Krankheitskontrolle dienen könne <sup>vgl. 139(p2)</sup>.

Standen Patienten der vorliegenden statistischen Arbeit unter einer Therapie mit L-Thyroxin, so waren weniger häufig sowohl Entzündungsparameter als auch das Blutbild auffällig und es wurde kein Rezidiv vermerkt.

Zusammenfassend deuten die analysierten Werte tatsächlich tendentiell darauf hin, dass bei Vaskulitispatienten mit spezifischen Antikörpern eine Therapie mit Substanzen aus der Gruppe der Hormone/ Schilddrüsen-/ Osteoporosemedikamenten die Krankheitsaktivität mindern könnte.

Allerdings kann die oben genannte These mit den vorliegenden Daten nicht gänzlich bestätigt werden, da die untersuchte Arzneimittelgruppe zwar vorwiegend L-Thyroxin, in vereinzelt Fällen aber auch noch andere Medikamente umfasste.

- Vaskulitiden, die durch Medikamente induziert werden, stehen regelhaft in Zusammenhang mit P- oder MPO-ANCA <sup>vgl. 140</sup>. Es gleicht einer vernachlässigbaren Rarität, bei idiopathischen Vaskulitiden derselben Assoziation sowohl ANCA gegen PR3 als auch gegen MPO parallel vorzufinden <sup>vgl. 46(p3)</sup>. Ausnahme gilt in Beschreibungen einer Vaskulopathie, die durch Kokain induziert ist und in der Diskussion der vorliegenden Arbeit erneut aufgegriffen wird.

Zusammenfassend gab es drei signifikante Analyseergebnisse in der Kohorte der Patienten mit spezifischen Antikörpern: Es gab signifikant mehr Patienten, deren spezieller Antikörpernachweis positiv ausfiel und die weitere Antiarrhythmika oder Urikostatika verordnet bekamen, als solch medikamentös eingestufte Personen mit unauffälligem Nachweis. Systemische Erkrankungen gingen signifikant öfter mit einem positiven speziellen Antikörpernachweis einher als ohne. Dieses Ergebnis ist insofern stimmig, als dass AAV auch als explizit als „Systemerkrankungen“ <sup>141</sup> betitelt werden.

- Die Diagnose und Therapie einer AAV steht in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine „de novo“ <sup>93(p1)</sup> Krebsentstehung vom Faktor 1,6 bis 2 verglichen mit der Normalbevölkerung. Dies ist scheinbar die Konsequenz aus beeinträchtigter Immunfunktion und möglicherweise dem Gewebeuntergang auf Basis einer bestehenden chronischen Immunstimulation sowie dem direkten Onkogenitätsrisiko eingesetzter Immunsuppressiva. Speziell dem Zytostatikum Cyclophosphamid werden karzinogene Eigenschaften zugeschrieben, die mit zunehmender Dosis steigen <sup>vgl. 93(p1)</sup>. Die Mehrzahl der beobachteten Krebsarten assoziiert mit AAV sind seltene Hautkrebsformen unter dem Oberbegriff NMSC für „Non-Melanoma Skin Cancer“ <sup>142</sup>, Leukämien oder Urogenitalzellkarzinome <sup>vgl-</sup>

<sup>93(p1)</sup>. Des Weiteren besteht die Vermutung, Krebs könnte potentiell ursächlich für einen AAV sein <sup>vgl.</sup>  
<sup>93(p1)</sup>. Insgesamt sind krebsassoziierte Vaskulitiden mit 0,4-4,2 % des Gesamtspektrums selten, kommen  
aber am häufigsten in Form der kutanen Leukozytoklastischen Vaskulitis vor <sup>vgl.</sup> <sup>93(p8)</sup>.  
Malignitätsassoziierte Vaskulitiden provozieren mit neoplastischem Beitrag in der Pathogenese sowohl  
lymphoide und myeloide Krebsarten, Myodysplasien und ein breit gefächertes Spektrum an soliden  
Tumoren <sup>vgl.</sup> <sup>93(p8)</sup>.

Eine Assoziation zwischen ANCA und dem Auftreten von Neoplasien konnte aufgrund der analysierten  
Daten zwar nicht bestätigt werden, allerdings waren die Werte zwischen Patienten mit positiven und  
negativen ANCA, sowohl malignitätsassoziiert als auch nicht, zu ähnlich um die Verbindung infrage zu  
stellen.

- Es liegt eine gut beschriebene Datenlage zu einer erhöhten Sterblichkeit bei AAV als Resultat einer  
kardiovaskulären Erkrankung vor, wobei das relative Risiko im Vergleich zu Kontrollgruppen 2-4 mal  
erhöht eingeschätzt wird <sup>vgl.</sup> <sup>133(p1)</sup>. Vor allem im Falle einer RZA ist das Erscheinungsbild von  
Aortenaneurysmen und Aortenrupturen deutlich erhöht <sup>vgl.</sup> <sup>133(p1)</sup>. Die Vorgänge einer beschleunigten  
Arteriosklerose-Entwicklung bei Takayasu arteriitis sind klar belegt worden <sup>vgl.</sup> <sup>133(p1)</sup>. Arteriosklerose  
wird als chronisch inflammatorische Erkrankung der Blutgefäße definiert, genauer der arteriellen  
Intima-Schicht <sup>vgl.</sup> <sup>143</sup>. Spezielle additive Risikofaktoren zur Ausprägung von Arteriosklerose begleitend  
zu diagnostizierten Systemvaskulitiden können alle Bestandteile des metabolischen Syndroms  
(Hypertension, Adipositas, Diabetes und Dyslipidämie), persistierende Proteinurie, verschlechterte  
renale Funktion und die zunehmende CRP-Produktion sein <sup>vgl.</sup> <sup>133(p2)</sup>. Arteriosklerotische Vorgänge  
werden durch Cholesterol beschleunigt. Demnach setzt der therapeutische Ansatz bei  
Entzündungshemmung und Risikofaktorenverminderung an, ergänzt durch ACE-Hemmer,  
Angiotensin-Blocker, ASS und Statine, um jeweils Hypertension oder Dyslipidämie zu kontrollieren <sup>vgl.</sup>  
<sup>133(p2)</sup>.

Pathophysiologisch aktivieren Autoantikörper wie ANCA die Endothelzellen <sup>vgl.</sup> <sup>133(p4)</sup>. Dieser Vorgang  
ist wichtiger Teil der Initialphase des arteriosklerotischen Prozesses nach Einlagerung von  
Lipoproteinen in den Gefäßen <sup>vgl.</sup> <sup>133(p2)</sup>. Als Anzeichen einer arteriosklerotischen Erkrankung gilt der  
Befall verschiedener Gefäßbetten unabhängig von einer gezielten Gefäßgröße, Assoziation mit ANCA  
oder auch lokaler Erkrankungsausdehnung <sup>vgl.</sup> <sup>132(p1)</sup>. Möglicherweise hat dies mit der systemischen  
Reaktion als Konsequenz der primären Vaskulitis zu tun, unterscheidet sich aber deutlich von dem  
lokalen inflammatorischen Prozess einer Vaskulitis <sup>vgl.</sup> <sup>132(p1)</sup>.

In der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen ANCA und dem Auftreten kardiovaskulärer  
Erkrankungen in den erhobenen Daten konnten allerdings zu der naheliegenden Annahme,  
Vaskulitispatienten mit nachweisbaren Antikörpern hätten anteilig mehr kardiovaskuläre Erkrankungen,  
keine unterstützenden Ergebnisse geliefert werden.

- Speziell bei Patienten mit Wegener Granulomatose wurden zirkulierende Immunkomplexe nur in  
Zusammenhang mit einem infekassozierten Rezidiv, kaum bei auftretenden Infektionen ohne Rückfall,

festgestellt <sup>vgl. 94(p1)</sup>. Damit entstand die Vermutung, dass die von der Infektion herleitenden Komplexe eine Rückkehr der Erkrankung provozieren könnten. Eine Akute-Phase- oder zelluläre Antwort auf Infektionen könnten den Weg eines stillen Krankheitsverlaufs ebnen <sup>vgl. 94(p1)</sup>. Vor diesem Hintergrund wurde eine statistische Analyse der UKS-Patienten durchgeführt. Die Verbindung zwischen Infekt, ANCA und Rezidiv konnte allerdings nicht zustimmend, geschweige denn signifikant festgestellt werden.

- Reinhold-Keller und Gross legten in Ihrem Buch die Vermutung nahe, dass die Höhe des ANCA-Titers bei der Mehrzahl der Patienten mit der Ausdehnung und Gravidität der Erkrankung korreliert <sup>vgl. 11(p106)</sup>. Sie wiesen explizit darauf hin, dass bei steigenden Werten mit einem Rezidiv gerechnet werden sollte <sup>vgl. 11(p106)</sup>. Außerdem wird der Titer dem Verdünnungsgrad gleichgesetzt, der die ANCA unter dem Mikroskop gerade noch als solche erkennen lässt <sup>vgl. 11(p106)</sup>. Im Bewertungsmaßstab sollte berücksichtigt werden, dass stufenweise eine Verdopplung der Zahl des Titers stattfindet: 1:16, 1:32 und so weiter. Ein Titer-Unterschied von 32 und 64 ist demnach gleichzusetzen mit einem zwischen 512 und 1024 <sup>vgl. 11(p106)</sup>. In diese Arbeit wurde die Höhe der Titer im Rahmen besserer Übersichtlichkeit allerdings nicht erfasst, wodurch keine Bestätigung dieser Aussage möglich war. Die Gegenüberstellung von ANCA und einem Rezidiv an sich ergab, dass vorhandene Antikörper bei den saarländischen Patienten nicht öfter ein erneutes Vaskulitis-Erscheinen begünstigen.

#### 5.4.3 Augenbeteiligung bei Vaskulitis-Patienten

Vaskulitispatienten waren signifikant häufiger von ophthalmologischen Erscheinungen betroffen als die Vergleichsgruppe, was sich mit Informationen aus der Literatur deckt. Aus einem Tagungsbericht des 12. Berliner Immunologie Seminars (BIS) geht hervor, dass es verschiedene Erkrankungen gibt, die den Ophthalmologen differenzialdiagnostisch an die Ersterscheinung einer systemischen Vaskulitis denken lassen sollten. Dazu zählen (Epi-)Skleritiden, Retinale Vaskulitis, Retinale Infiltrate, Retinale Gefäßverschlüsse, Opticus-Neuritis, von Hypopyon begleitete Uveitis anterior, Keratitis und Amaurosis fugax <sup>vgl. 96</sup>.

Je nach Typ der Vaskulitis sind die Manifestationsformen etwas unterschiedlich. Mit einem Zentralarterienverschluss kann die Riesenzellerarteriitis ophthalmologisch am häufigsten einhergehen, alternativ durch anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) <sup>vgl. 127(p1)</sup>. Ein sofortiger, irreversibler Sehverlust ist gängig <sup>vgl. 127(p4)</sup>. Die Ausdehnung der Befunde in den Arterien und demnach die Beschwerden sind typischerweise bilateral <sup>vgl. 144(p7)</sup>. Sporadisch offenbart sich eine RZA mit Zentralarterienverschluss (der A. ophthalmica beispielsweise) und ischämischem zerebralen Infarkt, was zu Einschränkungen der Augenbewegung und Uveitis führt <sup>vgl. 127(p4)</sup>.

Als „Takayasu-Retinopathie“ <sup>145</sup> wird das Puzzle aus Kapillardilatationen, arteriovenösen Anastomosen und Mikroaneurysmata benannt, das aus der okulären Ischämie resultiert. Im Zuge dessen ist auch eine hypertensive Retinopathie zu 16-37 % verbreitet <sup>vgl. 127(p1)</sup>. Oft (bei 44 %) bemerken Patienten eine voranschreitende Amaurosis fugax, die unbehandelt innerhalb von 2 Wochen das kontralaterale Auge

betrifft und finale, irreversible Blindheit zur Folge hat <sup>vgl. 144(p6)</sup>. Seltene okuläre Manifestationsformen sind Glaskörperblutung, Optikusatrophie, Katarakt, Netzhautablösungen oder Neovakularisationsglaukom. Rarität mit bis zu 3,5 % ist die AION <sup>vgl. 127(p10)</sup>.

Das Phänomen schmerzloser bilateraler Visusminderung, jedoch in verschiedenem Ausmaß, bildet bei gesunden, jungen, weiblichen Patienten mit retinalen und entzündlichen Vaskulitiden die markante Konstellation des IRVAN-Syndroms <sup>vgl. 146(p4)</sup>. Die Abkürzung steht für „idiopathic retinal vasculitis, aneurysms, and neuroretinitis“ <sup>147</sup>. Das Syndrom lässt sich in 5 Stadien einteilen, wobei die retinale Vaskulitis mit verminderter kapillarer Perfusion schon initial im ersten Entwicklungsabschnitt erkennbar ist. Um die entzündlichen Veränderungen einzudämmen, kann die Applikation von Dexamethason in den Glaskörper additional zur Gabe systemischer Steroide erfolgreich eingesetzt werden <sup>vgl. 146(p5)</sup>.

#### 5.4.4 Sind Patienten, die schon Immunsuppressiva nehmen, gefeit vor Vaskulitis?

Eine schon bestehende Therapie mit gegen Vaskulitis wirksamen Medikamenten wie Glukokortikoiden wirkt sich anscheinend nicht unmittelbar protektiv auf das Auftreten einer Vaskulitis aus, denn in der Fallgruppe war der Anteil einnehmender Patienten größer als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise begünstigt eine immunsuppressive Therapie von komorbid geschwächten Patienten eine entstehende vaskuläre Inflamationsreaktion erst recht.

Von Reinhold-Keller und Gross wird auf einen anderen Beitrag zur möglichen Tertiärprävention verwiesen. Der Ratgeber für Patienten schlägt therapieunterstützende Eigenmaßnahmen vor: Neben gesunder und ausgewogener Ernährung kann eine entzündungshemmende Wirkung durch den eingeschränkten Konsum tierischer Eiweiße ausgelöst werden und zur Entlastung der Nieren beitragen <sup>vgl. 11(p131)</sup>. Hintergrund ist die Arachidonsäure. Diese Fettsäure wird bei Überangebot an tierischem Eiweiß aus der Zellmembran freigesetzt und abgebaut. Bei diesem Vorhang reagiert sie mit Sauerstoffradikalen zu Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen, die eine inflammatorische Verstärkung verursachen <sup>vgl. 11(p167)</sup>. Anti-inflammatorisch werden auch Antioxidanzien wie Vitamin A, C, E und Fischölkapseln empfohlen.

Selbstverständlich gilt es, den Konsum sonstiger bekannter gefäßschädigender Faktoren einzustellen.

#### 5.4.5 Zusammenhang zwischen Erkrankung des Darmsystems und Auftreten einer Vaskulitis

Ausschlaggebend für die Datenuntersuchung war der Fall einer Kollagenkolitis nach leukozytoklastischer Vaskulitis im Kolon. Die Spaltenanteile zwischen den Fall- und Kontrollgruppen auf eine gastrointestinale Erkrankung unterscheiden sich in den erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit nicht signifikant.

In der Literatur wird bei 6 % der Patienten eine Verknüpfung von entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben, die vorausgehend zu einer diagnostizierten Takayasu-Arteriitis beobachtet worden waren <sup>vgl. 146(p4), vgl. 127(p9)</sup>.

Vaskulitiden, deren Ausprägungsort mesenteriale Arterien inklusive kleinerer Gefäße sind, manifestieren sich im Gastrointestinaltrakt als potentielle Darmischämie <sup>vgl. 148(p2)</sup>.

Entzündliche Darmerkrankungen können auch mit der sich in GPA und EGPA entfaltenden granulomatösen Inflammation der Darmmucosa verwechselt werden <sup>vgl. 148(p2)</sup>.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind in seltenen Fällen aber zusätzlich zu einer möglicherweise hohen Dunkelziffer assoziiert mit verschiedenen Vaskulitis-Typen. Dazu zählen sortiert nach auftretender Häufigkeit Großgefäßvaskulitiden, hauptsächlich TAK, sowie ausschließlich kutane und ANCA-assoziierte Vaskulitiden, vor allem GPA <sup>vgl. 148(p2)</sup>. Als Rarität wird das Auftauchen einer leukozytoklastischen Vaskulitis beschrieben, deren kutane Ausprägung erst an gastrointestinale Beschwerden anschließt und die nicht mit einer Systemerkrankung begründbar ist <sup>vgl. 149</sup>.

Aber auch andere Formen wie beispielsweise zentralnervöser oder retinaler Art, sowie IgA-Vaskulitis sowohl mit und ohne Glomerulonephritis, können mit CED assoziiert auftreten <sup>vgl. 148(p2)</sup>.

Allerdings können ZNS-Abnormitäten wie Schlaganfälle als ZNS-Vaskulitis fehldiagnostiziert werden. Hintergrund ist das erhöhte Risiko von Patienten, mit entzündlichen Darmerkrankungen thromboembolische Vorfälle zu erleiden <sup>vgl. 150(p10)</sup>. Der Wirkung eingesetzter Medikamente bei CED ist zu verdanken, dass kutane Vaskulitisausprägungen eine mildere und nur vereinzelt auftretende Komplikationsform darstellt <sup>vgl. 148</sup>.

Speziell bei TAK-Patienten mit CED konnte in einer retrospektiven Studie von Sy et al. beobachtet werden, dass jene in jüngerem Alter und mit regelmäßigeren Cephalgien und Ausprägungsformen der B-Symptomatik additional zu den gastrointestinalen Symptomen betroffen waren <sup>vgl. 148(p2)</sup>. Allerdings gibt es kaum Abweichungen zwischen der Behandlung und der Prognose von Vaskulitis-Patienten mit primärer Genese und kombinierter CED <sup>vgl. 148(p9)</sup>. Gleichmaßen sind Behandlungsformen der entzündlichen Gefäßerkrankungen geeignet gegen CED.

#### 5.4.6 Nierenbeteiligung bei Vaskulitis

Eine Erkrankung des Urogenitalsystems traf im Gruppenvergleich auf mehr Patienten aus der Fallgruppe zu, der Unterschied war aber nicht signifikant. Auch aus der Gesamtzahl aller urogenital auffällig diagnostizierten Patienten zählte die Mehrzahl zur Fallgruppe.

Auch der Urin war deutlich häufiger auffällig in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe, allerdings unspezifischer. Die Auffälligkeiten im Urin kumulierten unter der Rubrik „sonst pathologisch“, aber es sind auch zelluläre bekannt. Allerdings gab es nur in Bezug auf das Vorkommen eines zellulär und sonst-pathologischen Urins einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit Schwerpunkt in der Vaskulitis-Kohorte. Diese Befunde sind passend zu den Äußerungen einer im Rahmen einer Vaskulitis entstehenden Glomerulonephritis.

#### 5.4.7 Rauchen und Rezidiv-Entwicklung

Laut Krug wurde aus einer Zusammenstellung verschiedener Studien die Erkenntnis gezogen, dass Raucher nach der Diagnose eines Malignen Melanoms ein „geringeres rezidivfreies Überleben“<sup>63(p11)</sup> sowie ein höheres Metastasierungsrisiko vor allem für viszerale Metastasen haben. Neben einer verringerten Immunantwort auf zellulärer und humoraler Ebene konnte auch nachgewiesen werden, dass natürliche Killerzellen signifikant weniger aktiv gegen Melanomzellen bei Rauchern hervorgingen<sup>vgl. 151</sup>.

Unter den rauchenden Kontrollgruppenpatienten erlitten weniger ein Rezidiv als unter den Nichtrauchern. Der Chi-Quadrat Test stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und einem Rezidivaufreten heraus, allerdings unter Verarbeitung der nicht angegebenen Fälle als eigene Kategorie. Aus den Fallgruppenteilnehmern traten weniger chronische Verläufe unter Nikotinkarenz auf, als dass bei Rauchern ein wiederholtes Auftreten vaskulitischer Symptome festgestellt wurde. Im Vergleich der beiden Gruppen gaben die Spaltenanteile allerdings für Raucher mit Rezidiv knapp kein signifikant unterschiedliches Ergebnis ( $p=0,057$ ). Nur der Anteil an Patienten mit Rezidiv, die keine Angabe zu ihrem Raucherverhalten äußerten, war unter den Fallgruppenpatienten kleiner als unter den Kontrollgruppenpatienten ( $p=0,022$ ). Ein rezidivierendes Auftreten eines Melanoms war also bei Personen, deren Nikotinkonsum fraglich blieb, signifikant häufiger als sich wiederholende Zeichen einer Vaskulitis. Handelt man diese fraglichen Fälle als versteckte Raucher, so könnte die Annahme eines erhöhten Rezidiv-Risikos bei rauchenden Melanompatienten durchaus unterstützt werden. Die These, dass Rauchen die Chance, ein Melanom auszuprägen, steigern könne, konnte allerdings durch noch keine Studie verifiziert werden<sup>vgl. 152(p5)</sup>.

Nach den erfolgten Erläuterungen soll nun der Zusammenhang mit vaskulitischen Vorgängen im Vordergrund stehen. Schon 1978 konnte tierexperimentell eine beeinträchtigte Wundheilung auf die systemische Nikotinwirkung zurückgeführt werden<sup>vgl. 153</sup>. Als vasoaktive Substanz hat der Stoff einen direkten vasokonstriktiven Effekt auf die Haut<sup>vgl. 153(p1)</sup>. Nicht nur der reduzierte Blutfluss beeinträchtigt Heilungsvorgänge. Nikotin scheint zur Freisetzung von adrenalen Katecholaminen zu führen<sup>vgl. 154(p1)</sup>, die die Funktion von Wund-Hormonen dahingehend modulieren, dass die Epithelialisierung inhibiert wird.

Besonders beim Versetzen von Hautlappen ist die Ausbildung mikrovaskulärer Anastomosen essentiell<sup>vgl. 62(p2)</sup>. Innerhalb von 48 Stunden müssen Erythrozyten das Transplantat mit Sauerstoff versorgen<sup>vgl. 62(p2)</sup>. Nach dermalen Lappenrekonstruktionen mit Nekrotisierung dokumentierte eine Studie von Goldminz und Bennett bei Rauchern ein vergrößertes Ausmaß<sup>vgl. 155</sup>. Das Risiko für eine Nekrose war allerdings nicht signifikant im Gegensatz zu Nichtrauchern erhöht. Brustchirurgische Wundheilungsstörungen sind bei Rauchern sogar um 30-50 % erhöht<sup>vgl. 62(p3)</sup>.

Aufgrund der Assoziation des Rauchens mit Atrophischer Dermatitis, steht auch im Raum, dass Nikotin die Gleichgewichtsverschiebung der T-Helferzellen in Richtung der Th2-Lymphozyten begünstigt<sup>vgl. 63(p7f)</sup>.

Dermale Irritationen durch Nikotinpflaster sind zusammen mit Schlafstörungen oder Nausea beobachtet worden, allerdings ist über die kontaktile Auswirkung des Stoffs wenig bekannt <sup>vgl. 63(p9)</sup>.

Als entzündliche Erkrankung hauptsächlich der Extremitäten betrifft die eng mit Tabakrauch assoziierte Thrombangiitis obliterans (TAO) mittlere und kleine Venen und Arterien <sup>vgl. 63(p9)</sup>. Noch 2006 wurde sie als eine Vaskulitis klassifiziert <sup>vgl. 156(p1)</sup>. Obwohl simultan inflammatorische okklusive Thromben gefunden werden, ist allerdings als differenzierendes Entscheidungskriterium keine fibrinoide Nekrose der arteriellen Wand auszumachen <sup>vgl. 156(p3)</sup>. Im Gegensatz zu disruptierenden Veränderungen bei Vaskulitiden bleiben die *Elastica interna* und *media* gut erhalten <sup>vgl. 156(p3)</sup>.

Vor allem bei Rauchern mit dieser Erkrankung wurden zirkulierende Immunkomplexe ausfindig gemacht, auf die der Gefäßwandschaden hauptsächlich zurückzuführen ist <sup>vgl. 157(p2)</sup>. In den Blutgefäßen der Patienten wurden Antinukleäre (ANA), Anticollagen I und III, Antielastin und Antinikotin Antikörper und IgG, IgC3 sowie IgC4 gefunden <sup>vgl. 157(p2)</sup>.

Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Induktion der Antikörper und damit die direkte Beeinflussung der Entzündungskette durch das Nikotin bewirkt wird <sup>vgl. 157</sup>.

Die Anwesenheit von ANAs regt Neutrophile zur Generation von ROS und lytischen Enzymen zur Auflösung von Endothelzellen an <sup>vgl. 158(p3)</sup>. Stimuliert induzieren sie die Bildung freier Sauerstoffradikale und tragen so zu endothelialen Veränderungen sowie zu einem erhöhten Risiko für Entzündungen und Thrombosen bei <sup>vgl. 158</sup>. Generell aktiviert Zigarettenrauch ROS (reactive oxygen species) produzierende Enzyme in der Gefäßwand <sup>vgl. 159(p2)</sup>. Es wird sogar von einer direkten Aktivierung der vaskulären ROS-Produktion ausgegangen <sup>vgl. 159(p2)</sup>. Die Zigarettenrauch induzierte Endotheldysfunktion kommt auch durch die reduzierte NO-Bioverfügbarkeit durch das Rauchen zustande <sup>vgl. 159(p2)</sup>. Des weiteren fanden Experimente an Ratten statt, die eine erhöhte vaskuläre mRNA-Expression pro-inflammatorischer Zytokine und Entzündungsmediatoren, provoziert durch Zigarettenrauch, erkannten <sup>vgl. 160</sup>. Genauer war von IL-6, TNF, IL-1 und iNOS (inducible nitric oxide synthase) die Rede. Eine auf den Rauch zurückzuführende Hochregulierung von NF-κB, das die Transkription vieler an Entzündungsvorgängen beteiligter Gene steuert, konnte in arteriellen Endothelzellen nachgewiesen werden <sup>vgl. 160(p1)</sup>. Außerdem wurde eine verbesserte Adhäsion an das Endothel von aktivierten zirkulierenden Monozyten bewiesen <sup>vgl. 160(p6)</sup>. Auch Anticardiolipin Antikörper, die bei TAO gebildet werden können, triggern ihrerseits Monozyten zur Sekretion des tissue factor, der Hyperkoagulation und inflammatorischen Thromben den Weg ebnet <sup>vgl. 158(p3)</sup>. Alle diese Vorgänge sind Teil der Pathogenese eines durch das Rauchen ausgelösten Gefäßwandschadens. Da die akute Entzündungsreaktion alle Gefäßwandschichten betrifft und okklusive Thrombosen entlang der Läsionen entstehen, kann die TAO auch heute noch als Vaskulitis betrachtet werden <sup>vgl. 158(p5),vgl. 156</sup>. Da TAO starke pathogenetische Verbindungen zu Zigarettenkonsum aufweist, ist es naheliegend, auch einen Bogen vom Rauchen zur möglichen Entität der Vaskulitis zu schlagen. Nicht zuletzt sind die Auswirkungen auf das Immunsystem, neben atopischer Dermatitis und TAO auch Teil von Erkrankungen wie Psoriasis, Acne vulgaris und inversa sowie Pustulosis palmoplantaris <sup>vgl. 63(p2)</sup>.

Obwohl sich viele Forscher einig sind, dass Rauchen sich negativ auf die Wundheilung, die adäquate Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und die Gefäßstrukturen auswirkt sowie die autoimmune Antikörperbildung induziert, konnte bei den Rauchern der untersuchten Stichprobe statistisch kein vermehrtes Auftreten einer Vaskulitis festgestellt werden. Nichtsdestotrotz ist Nikotinkarenz für das Gefäßsystem sicherlich protektiver.

#### 5.4.8 BMI im Rahmen von Entzündungsvorgängen

Im Folgenden soll auf die Mehrzahl der potentiell BMI-relevanten Faktoren eingegangen werden.

Das in Adipozyten produzierte Leptin reguliert die Nahrungsaufnahme und Thermogenese und hat immunologische sowie neuroendokrine Funktionen <sup>vgl. 161, vgl. 162(p1)</sup>. Die gewichtsregulierenden Effekte von Leptin werden über einen der sechs durch alternatives Splicing entstehende Rezeptorformen im Hypothalamus vermittelt <sup>vgl. 161</sup>. Im dortigen Neuronenkreis supprimiert Leptin direkt die orexigenen Peptide Neuropeptid Y (NPY) und agouti-related peptide (AGRP). Gleichzeitig stimuliert es die Level anorektischer Peptide, Proopiomelanocortin (POMC) sowie kokain- und amphetamin-regulierter Transkripte, die ihrerseits komplexe Vorgänge auslösen <sup>vgl. 162(p3)</sup>. Insgesamt führt Leptin zu einer gehemmten Nahrungsaufnahme und Thermogenese, reduziertem Körpergewicht und Fett, verringerter Glucose, stimulierter Lipolyse und gesteigerter Fettsäuren-Oxidation <sup>vgl. 162(p3)</sup>.

Aber auch periphere Organe wie Lunge, Niere, Plazenta, Milz, Magen, Hypophyse, Skelettmuskel, Brustepithel, Chondrozyten sowie T-Lymphozyten, zirkulierende mononukleäre Zellen, Endothelzellen und Makrophagen exprimieren Rezeptorisoformen <sup>vgl. 163(p2)</sup>.

Der Gehalt an Makrophagen im Fettgewebe korreliert in einer Statistik von Weisberg positiv mit dem BMI und der Größe der Adipozyten <sup>vgl. 67(p2)</sup>. Es wird angenommen, dass mit zunehmender Akkumulation die Produktion von proinflammatorischen und Akute-Phase-Molekülen zunimmt und somit Leptin seinen Beitrag zu den pathophysiologischen Auswirkungen bei Adipositas leistet <sup>vgl. 67(p11)</sup>. Allerdings scheinen viele übergewichtige Personen auf endogen produziertes Leptin insensibel zu sein <sup>vgl. 164</sup>. Die Basis der Annahme ist die Korrelation von Serum-Leptin und Körperfettanteil, wie ihn auch Forscher um Considine beschreiben <sup>vgl. 164</sup>. Die scheinbare „Leptin-Resistence“ <sup>vgl. 162(p3)</sup> bei adipösen Patienten zeigte sich schon darin, dass eine Behandlung mit Leptin eine Gewichtszunahme nicht vorbeugen konnte.

Zwischen BMI und der Konzentration des aus Fettgewebe produzierten Plasma-Leptins wurde schon 1995 von Maffei et al. ein Zusammenhang beschrieben. Das absolute Level war allerdings je nach Person bei einem bestimmten Körperfettanteil variabel <sup>vgl. 165(p2)</sup>. Die Werte schwankten bei Fasten und Nahrungsaufnahme unverhältnismäßig zu den Veränderungen im Fett-Speicher <sup>vgl. 163(p2)</sup>. Unabhängig von der Ausgangskonzentration sanken die Leptin-Werte zusammen mit einem diätisch ausgelösten Gewichtsverlust <sup>vgl. 165(p2)</sup>. Die signifikant positive Assoziation eines hohen BMIs mit Leptin wurde von verschiedenen Wissenschaftlern, unter anderem um Karmiris analysiert <sup>vgl. 166(p4)</sup>. Sie untersuchten Patienten mit einer CED auf die Auswirkungen der „adipocytokines“ <sup>vgl. 167</sup>, denen eine große Bedeutung

im Entzündungsvorgang zugesprochen wird. Ausgangsthese war, dass Adipozyten durch die Überexpression von Leptin, Adiponectin und Resistin als immunregulatorische Zellen fungieren <sup>vgl. 166(p1)</sup>.

Adiponectin hat anti-inflammatorische Eigenschaften und ist im Gegensatz zu Leptin bei Adipositas reduziert nachweisbar <sup>vgl. 162(p5)</sup>. Bei schwerem Gewichtsverlust steigen die Konzentrationen des Peptidhormons <sup>vgl. 162(p5)</sup>. Adiponectin wirkt antagonistisch zu TNF- $\alpha$  und soll darüber hinaus anti-inflammatorische Eigenschaften haben. In den Gefäßwänden führt das Hormon zur verringerten Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen und verhindert so die Anheftung von Monozyten sowie die Entstehung von Schaumzellen <sup>vgl. 168</sup>. Gleichzeitig liegen Belege vor, Adiponectin stimuliere die Angiogenese durch stimulierende NO-Produktion <sup>vgl. 169</sup>. Zusammen mit Ghrelin antagonisiert es die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen aus Makrophagen und verhindert die Transformation und Proliferation der Makrophagen <sup>vgl. 166(p5), vgl. 162(p6)</sup>. Des Weiteren stimuliert es die Fettsäure-Oxidation und verhindert hepatische Gluconeogenese sowie in Blutgefäßen die Migration glatter Muskelzellen <sup>vgl. 162(p6)</sup>.

Resistin steht in signifikanter Korrelation mit erhöhtem CRP und ist beteiligt an metabolischen und vor allem inflammatorischen Signalwegen <sup>vgl. 166(p2)</sup>. Durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors von NF- $\kappa$ B, das die Sekretion von TNF- $\alpha$  und IL-12 erhöht, wirkt Resistin pro-inflammatorisch <sup>vgl. 170</sup>.

In Phasen akuter Entzündung oder auf Stimuli wie Lipopolysaccharide, Zytokine oder Terpentin, wird zirkulierendes Leptin erhöht, das wiederum Makrophagen zur Zytokin-Freisetzung anregt und die T-Zell-vermittelte Immunität stimuliert <sup>vgl. 163</sup>. Insgesamt scheint Leptin die Aktivität von Phagozyten zu erhöhen und die T-Helferzellen Population zu Gunsten des Th1-Typs zu verschieben sowie in diesem Zuge die Abwehr zu stärken <sup>vgl. 161(p4)</sup>.

Der Effekt auf Lymphozyten läuft über verschiedene Mechanismen wie der Proliferationsinduktion, sowie der erhöhten Expression von Aktivierungsmarkern in CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup>-Zellen <sup>vgl. 170</sup>. Im Mausmodell trägt Leptin zur Differenzierung von Osteoprogenitor-Zellen und gleichzeitig zur Kalzifizierung der arteriellen Gefäßzellen bei <sup>vgl. 171(p1)</sup>.

In vitro Langzeitdaten berichten die Hemmung des Proteins nach Inkubation des Fettgewebe mit proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und IL1- $\beta$  <sup>vgl. 173</sup>. Anders herum äußern sich die Effekte von Leptin, das in Mäuse injiziert wurde, durch reduzierte TNF- $\alpha$  und IL-6 Sekretion als anti-inflammatorisch <sup>vgl. 174</sup>.

Histologisch nachweisbare epitheliale Wandschäden, Infiltrationen von Neutrophilen und die Formierung von Krypten-Abszessen kommen durch intestinales Leptin zustande, das von entzündeten Endothelzellen bei CED freigesetzt wurde <sup>vgl. 175(p7)</sup>. Der nukleare Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, der auch als proinflammatorisches Zytokin im Colon agiert, wird durch luminales Leptin aktiviert. Es wird vermutet, dass mit dem Auftreten einer CED das Level des zirkulierenden Leptins verringert wird.

Eine 2004 veröffentlichte Arbeit beschreibt, dass Leptin die Migration von Neutrophilen sowie die zelluläre Antwort auf Chemokine inhibiert <sup>vgl. 76(p1)</sup>. Auch andere chronisch inflammatorische Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis wiesen sich durch niedrige Leptin-Werte aus <sup>vgl. 176</sup>.

In einer Reihe von Autoimmunerkrankungen wie M. Beçet wurde eine positive Korrelation zwischen Leptin und Entzündungsaufreten analysiert <sup>vgl. 177</sup>. Erhöhte Werte des „Stress“-Hormons wurden auch nach inflammatorischen Stimuli wie chirurgischer Cholezystektomie gemessen <sup>vgl. 178</sup>. Physiologische Leptin-Level können über die veränderte Produktion von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen auf ein Entzündungsgeschehen reagieren <sup>vgl. 161(p2)</sup>.

Nicht umsonst wird es als „pleiotroic“ <sup>163(p1)</sup> betitelt. Faggioni et al. postulierten 2001, dass niedrige Leptin-Level die neuroendokrine und immune Dysfunktion in Hungerphasen vermitteln <sup>vgl.163(p1)</sup>. Mangelernährung zusammen mit erniedrigtem Leptin geht somit mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit und verringerter T-Zell-Antwort einher <sup>vgl. 163(p5)</sup>. Genauer tragen, zumindest bei erforschten Nagetieren, erhöhte Glucokortikoid-, sowie verringerte Thyroid- und Wachstumshormon-Level dazu bei <sup>vgl. 172(p1)</sup>. Hohe Level hingegen signalisieren dem ZNS ausreichend gefüllte Energiespeicher, woraufhin ein reduzierter Appetit die Adipositasentstehung vorbeugen soll <sup>vgl. 165</sup>.

Gleichzeitig geht von Bernotiene die Annahme aus, dass Leptin die Immunantwort limitiert <sup>vgl. 161</sup>. Um das Bild zu vollenden sei erwähnt, dass Leptin, das wie Insulin vasodilativ wirken kann, zur Kalzifizierung der Gefäßzellen beiträgt <sup>vgl. 171</sup> und die Bildung arterieller Thrombosen fördern kann <sup>vgl. 179</sup>. Insgesamt ist die Literatur voller unsystematischer Ergebnisse. Die komplexe Rolle von Leptin beinhaltet möglicherweise gegensätzliche direkte und indirekte Wirkungen.

Ghrelin ist ein Ligand des „growth hormone secretagogue receptor“ <sup>75</sup>, der in Neuronen des Hypothalamus und Hirnstammes identifiziert wurde und die Nahrungsaufnahme in der Regulation des Körpergewichts stimuliert. Neben der vornehmlichen Regulation des hypophysären Wachstumshormons (GH) ist es vor allem in den Endothelzellen des kardiovaskulären Systems zu finden, wird aber hauptsächlich von Enterozyten im Magen synthetisiert <sup>vgl. 180(p1)</sup>. Der Ghrelin/ GH-Rezeptor aktiviert den hypothalamischen Neuropeptid Y-Signalweg, der Gewichtszunahme induziert <sup>vgl. 180</sup>. Durch verringerte Fettnutzung wird durch die anabole Wirkung von Ghrelin eine positive Energie-Balance hergestellt <sup>vgl. 180(p6)</sup>. Eine Erhöhung der Konzentration des Peptidhormons wurde tierexperimentell in Fastenphasen gemessen. Nach oraler Glucosegabe reduzierten sich die Level <sup>vgl. 180(p3)</sup>. Verglichen mit normalgewichtigen Patienten wurden signifikant reduzierte Ghrelin-Level bei adipösen Personen festgestellt, die sich bei Gewichtsverlust und Nahrungsverzicht erhöhten <sup>vgl. 181</sup>.

Es hat einen sehr selektiven angiostatischen Effekt auf die in vitro Angiogenese und auf die Regulation des Wachstums in vitro <sup>vgl. 75</sup>. Es wirkt direkt zytotoxisch auf mikrovaskuläre Endothelzellen, genauer beschränkt sich der Effekt auf proliferative Endothelzellen <sup>vgl. 182(p6)</sup>. Das Tumor-Wachstum wird beschränkt, wobei der Zelltod bestehender, ruhiger Endothelzellen inhibiert wird <sup>vgl. 182(p6)</sup>.

Verringerte Ghrelin-Level, wie sie bei Adipösen vorkommen, lassen annehmen, dadurch ein vermehrtes Auftreten von Neoplasien erwarten zu können. Die BMI-Analysen der Kohorte des Malignen Melanoms

in der vorliegenden Arbeit sind diesbezüglich Nährboden weiterer Spekulationen: In den beiden obersten Gewichtsklassen war häufiger als bei Untergewichtigen das Auftreten eines Malignen Melanoms zu beobachten. Ein deutlicher Trend zu Übergewicht bei Neoplasien ließ die Statistik aber kaum zu.

Die Untersuchung von BMI und Entzündungswerten kam zu folgender Schlussfolgerung: Im Vergleich zum normalgewichtigen Patienten stieg in den Labordaten der Kontrollgruppe der Anteil erhöhter Entzündungswerte mit zunehmender Gewichtsklasse. Auch in der Fallgruppe konnte der Anstieg erhöhter Entzündungswerte mit dem BMI beobachtet werden, allerdings nicht ganz so deutlich. Dies hängt sicher mit dem komplexen Zusammenspiel der Hormone, die von Adipozyten ausgeschüttet werden, zusammen.

Die Expression zellulärer Adhäsionsmoleküle auf Endothelzellen der menschlichen Gefäße wird durch pathophysiologisch relevante Konzentrationen von Ghrelin und Resistin erhöht, was laut Skilton mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, aber auch mit messbaren Level bei Diabetes Typ 2, Anorexie oder dem Prader-Willi-Syndrom einhergehen kann <sup>vgl. 71(p4)</sup>. Insgesamt ist der Ernährungsstatus ausschlaggebend für die menschlichen Plasma-Ghrelin-Werte: Bei Patienten mit leichter Adipositas und Anorexie konnten Werte geringer und höher als bei Gesunden gemessen werden <sup>vgl. 181(p1)</sup>. Geringere Level hatten fettleibige Patienten mit Diabetes Typ 2, höhere Level Patienten schlankerer Konstitution bei gleicher Grunderkrankung <sup>vgl. 181(p1)</sup>.

Das Hormon Ghrelin wurde ubiquitär in T-Zellen, Monozyten, B-Zellen und dendritischen Zellen identifiziert <sup>vgl. 183(p8)</sup> und kann die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukine, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  aber auch Leptin hemmen <sup>vgl. 166(p2)</sup>. Das Ghrelin-Protein wird von aktivierten T-Zellen exprimiert und abgesondert <sup>vgl. 183(p7)</sup>. Außerdem liegen Beschreibungen zu erhöhtem Ghrelin und TNF- $\alpha$  bei Anorexie vor <sup>vgl. 166</sup>. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine durch IL-1 $\beta$  induzierte Anorexie durch peripher verabreichtes Ghrelin aufgehoben und eine positive Energiebalance erreicht werden konnte <sup>vgl. 184</sup>. Ein entzündungsbedingter Gewichtsverlust, der durch bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) ausgelöst wurde, konnte zumindest in mit Ghrelin behandelten Mäusen wieder reduziert werden <sup>vgl. 183(p8)</sup>.

Insgesamt haben in vitro Studien keine einheitlichen Ergebnisse geliefert.

Demnach kann Ghrelin zu einer reduzierten Freisetzung von IL-8 und dem „monocyte chemoattractant protein-1“ <sup>vgl. 71(p4)</sup> führen. Gleichzeitig wird die durch TNF- $\alpha$  stimulierte Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen verringert <sup>vgl. 71(p4)</sup>. Interessant sind auch Beschreibungen, in denen Ghrelin vasodilatatorisch und NO-unabhängig auf Widerstandsgefäße des Unterarms wirken soll. In vivo allerdings war eine solche durch Ghrelin ausgelöste Vasodilatation nicht messbar. Eine Relevanz ist daher auch fraglich <sup>vgl. 185</sup>. Ferner kann es bei gesunden Personen einen hypotensiven Effekt verursachen, der mit einem verringerten arteriellen Druck und mit erhöhtem kardialen Auswurf ohne erhöhte Herzfrequenz einhergeht <sup>vgl. 186</sup>.

Dem Peptid werden sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Eigenschaften zugesprochen. Adipositas-Behandlungen, die auf verringerte Ghrelin-Level abzielen, könnten erstens entweder inflammatorische Ereignisse potenzieren und zur immunologischen Dysregulation führen oder aber auch zweitens positive Resultate im Management von kachexie-assoziierten Syndromen wie Krebs oder inflammatorische Zustände erzielen, die auf die anti-inflammatorischen Wirkungen des Hormons zurückzuführen sind <sup>vgl. 183(p8)</sup>.

In der Studie von Kumpers et al. mit dem Ergebnis, dass eine aktive AAV durch verringertes Leptin und erhöhtes Ghrelin im Serum gekennzeichnet ist, vermuteten die Autoren ein Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust und der ausgeprägten Allgemeinsymptomatik, die oft als Begleiterscheinung zu einer AAV auftritt <sup>vgl. 74</sup>. Obwohl sie keine signifikante Korrelation zwischen den Parametern und dem Gewichtsverlust vor Diagnosestellung feststellen konnten, schilderten sie eine signifikant positive Korrelation von Ghrelin und der Krankheitsaktivität, sowie eine negative für Leptin <sup>vgl. 74(p3)</sup>. Die Wissenschaftler schlussfolgerten, dass Gewichtsverlust bei AAV anderen regulatorischen Mechanismen zugrunde liegen muss. Gleichzeitig vermuteten sie, erniedrigtes Leptin könnte die Anfälligkeit für begleitende, bakterielle Infektionen erhöhen, was seinerseits teilweise die Vaskulitis triggern könne <sup>vgl. 74(p4)</sup>.

Sicher in jedem Fall ist, dass das regulatorische Netzwerk aus den pleiotropen Peptidhormonen Ghrelin und Leptin die immunologische Zell-Aktivierung und Entzündungen kontrolliert.

Die Fallgruppe bestand tendentiell aus mehr adipösen Personen, die häufiger kombiniert auffällige Laborparameter bestehend aus pathologischem Blutbild und Entzündungsparametern aufwiesen. Außerdem konnte ein Anstieg der inflammatorischen Parameter mit zunehmendem BMI beobachtet werden. Zusätzlich wurde eine erhöhte BMI bei älteren Personen erfasst und diverse Komorbiditäten, beispielsweise ophtalmologische und kardiovaskuläre, standen signifikant in Verbindung mit Übergewicht. Überdies war das weibliche Geschlecht eher adipös und der Auswertung mikrobiologischer Daten nach zu urteilen, schien bei den Patienten die virale und bakterielle Besiedlung der Haut und die Infektionsanfälligkeit durch einen vom Normalgewicht abweichenden BMI begünstigt zu werden.

Hormonelles Ungleichgewicht variiert fraglos die pathogenetischen Vorgänge bei Entzündungen und es ist davon auszugehen, dass dies auch bei Gefäßkrankheiten wie den Vaskulitiden bedeutsam ist. Diese Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ermutigen zu weiteren Erforschungen, inwiefern das Körpergewicht detailliert die vaskulitische Krankheitsaktivität beeinflusst.

#### 5.4.9 Primäre ZNS-Vaskulitis - primary angiitis of the central nervous system (PACNS)

Als organbeschränkte Erkrankung begrenzen sich die Ausprägungen der PACNS auf das Gehirn und das Rückenmark <sup>vgl. 187</sup>. Beide Geschlechter seien gleichermaßen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 48 Jahren gleichermaßen betroffen, so formulieren Schuster et al. <sup>vgl. 188(p1)</sup>. Auch unter den Fallgruppenpatienten der vorliegenden Arbeit mit einer Erkrankung des Nervensystems waren 45,6 %

weiblich und 54,4 % männlich. Der Mittelwert jener Patienten betrug 64 Jahre, womit der Altersdurchschnitt ein wenig höher war.

Als Trigger für eine primäre ZNS-Vaskulitis können verschiedene Mikroorganismen fungieren: Vertreter viraler Infektionen sind VZV, Parvovirus B19, Hepatitis-C-Virus, HIV und CMV. Die bakterielle Bandbreite umfasst *Treponema pallidum*, *Mykobakterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Mykoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae* sowie Rickettsien <sup>vgl. 10(p1)</sup>.

Von unspezifisch systemischen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Gedächtnisstörungen, über Visuseinschränkungen und Hemiparesen, bis hin zu Myelonerkrankungen mit Paraparese kann sich die klinische Dominanz entfalten <sup>vgl. 10(p1)</sup>.

Bei der PANCS sind meist verschiedene Gefäßgrößen betroffen, wobei sich die Methoden der Diagnostik je nach dem Verteilungsschema unterschiedlich gut eignen <sup>vgl. 188(p6)</sup>. Mit einer Biopsie werden vor allem Gefäße erfasst, die <0,5 mm groß sind. In einer konventionellen Angiographie werden über dem Wert liegende Gefäßdurchmesser dargestellt <sup>vgl. 188(p6)</sup>.

Chronische Kopfschmerzen resultieren aus dem Befall kleiner, distaler Hirngefäße <sup>vgl. 188(p1)</sup>. Definitionsgemäß müssen für eine Primäre Angiitis die folgenden Kriterien erfüllt sein: Für ein nach der Basisuntersuchung unerklärliches, neurologisches Defizit in Kombination mit histopathologischen oder angiographisch demonstrierten Merkmalen einer Angiitis des ZNS, lässt sich kein zugrundliegendes Phänomen wie eine systemische Vaskulitis finden, das die Kennzeichen in der Bildgebung als sekundäre Genese erklären lässt <sup>vgl. 189(p1)</sup>.

Die Biopsie entnommen aus Parenchym und Leptomeninge liefert bei nahezu, je nach Autor, von 23 % bis zu 83 % der verdächtigen Patienten ein positives Ergebnis <sup>vgl. 190</sup>.

In der Morphologie kann zwischen granulomatöser (58 %), lymphozytärer (28 %) und nekrotisierender (14 %) ZNS-Vaskulitis differenziert werden <sup>vgl. 188</sup>. Am häufigsten besteht das Muster aus infiltrierten mononukleären Zellen und Riesenzellen sowie in bis zur Hälfte der Fälle aus  $\beta$ 4-Amyloid-Ablagerungen <sup>vgl. 10(p3)</sup>. Besonders bei Kindern ist oft eine lymphoplasmazelluläre Infiltration zu beobachten. Am seltensten ist eine gesamt fibrinoid-nekrotisch veränderte Gefäßwand auffällig <sup>vgl. 10(p3)</sup>. Resultat der destruierten Gefäßwand ist nicht selten eine Thrombose <sup>vgl. 188(p5)</sup>.

Die MRT-Untersuchung gibt unabhängig vom histologischen Muster meist Hinweise in Form von multiplen Infarkten, die beidseits im Kortex und Marklager lokalisiert sind, aber auch intrakranielle Blutungen oder tumoröse Abwandlungen <sup>vgl. 10(p2)</sup>. In kurzer Zeit nach entzündlichen Prozessen oder Infarkten des ZNS kann die Blut-Hirn-Schranke undicht sein, was sich in einer Aufnahme von appliziertem Kontrastmittel in den Parenchymläsionen abzeichnet <sup>vgl. 188(p2)</sup>.

Bei der digitalen Subtraktionsangiographie liegt die Spezifität bei unter 30 %, bei einer Biopsie die Sensitivität sowie der negative prädiktive Wert zwischen 53 % und 70 % <sup>vgl. 191</sup>.

Eine Liquor-Untersuchung wird empfohlen, da bei höchstens 30 % der Patienten pathologische Entzündungszeichen im Labor festzustellen sind.

Die vorliegende Arbeit untermauert den von Hermann <sup>vgl. 10(p2)</sup> angegebenen Prozentsatz, wenn auch mit fehlender Signifikanz ( $p=0,753$ ). Insgesamt 21,4 % der Fallgruppenpatienten hatten laut dichotomer Analyse der Komorbiditäten eine Erkrankung des Nervensystems. Aus dieser Kohorte waren in der Mehrzahl der Fälle (60,7 %) sowohl Blutbild als auch Entzündungsparameter auffällig. Von Patienten, deren Labor isoliert auf Entzündungsparameter auffällig war, war bei 33,3 % eine neurologische Erkrankung anamnestisch bekannt.

Laut Schuster <sup>188(p3)</sup> sind regelhaft systemische serologische Entzündungsparameter normwertig, da sich die Inflammation ausschließlich in den ZNS-Gefäßen abspielt <sup>vgl. 188(p3)</sup>. Zu den Ausschlussbeziehungswise Differentialdiagnosen zählt das posttraumatische oder sich auf vasoaktive Medikation anschließende reversible zentrale Vasokonstriktionssyndrom <sup>vgl. 192</sup>. Manchmal äußert sich bei Patienten mit Autoimmunerkrankung, Sepsis oder hypertensiver Krisensituation ein „posteriore reversibles Leukenzephalopathiesyndrom“ <sup>vgl. 10(p5)</sup>. Da Infektionen viraler, bakterieller und fungaler Art eine ZNS-Vaskulitis nachahmen können, ist der vorherige laboratorische Ausschluss essentiell <sup>vgl. 10(p4)</sup>.

Die statistischen Analysen dieser Dissertation unterstützen die Resultate bestehender wissenschaftlicher Untersuchungen. Übereinstimmend mit den ausgeführten Einschätzungen der Literatur waren die prozentualen Ergebnisse von Patienten mit einer Erkrankung des Nervensystems und laboratorisch dokumentierten Entzündungsparametern. Gerade bei AAV besteht ein erhöhtes Apoplex-Risiko <sup>vgl. 129</sup> und passend dazu kamen neurologische Komorbiditäten bei Vaskulitispatienten signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe.

#### 5.4.10 Vaskulitis als Nebenwirkung verschiedener ausgewählter Arzneimittel und Triggerfaktoren

Die Rolle von Pharmaka wurden nun schon häufiger in verschiedenen Verbindungen erwähnt. Leflunomid und Etanercept werden als „disease-modifying antirheumatic drugs“ <sup>vgl. 193(p2)</sup> zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis eingesetzt und können eine „Hypersensitivitätsvaskulitis“ <sup>vgl. 193(p2)</sup> triggern. Diese Art beschreibt eine Reaktion auf Krankheitserreger und Medikamente oder im Rahmen von Grunderkrankungen. Die DMARDs zählten in der Erfassung der vorliegenden Arbeit in die Arzneimittel-Kategorie mit dem Obernamen „Glukokortikoide/ Immunsuppressiva“. Jene Medikation wurde tatsächlich in der Fallgruppe, dementsprechend in Verbindung mit dem Auftreten einer Vaskulitis, signifikant häufiger eingenommen als in der Vergleichsgruppe. Folglich ist diese Beobachtung mit einem möglichen Triggerungshinweis stimmig.

Die antiviralen Medikamente Lamivudin, Entecavir und Telbivudin werden bei Hepatitis B und HIV in einer kombinierten Therapie angewandt <sup>vgl. 97</sup>. Als Nukleosidanaloga greifen sie in die Zellvermehrung ein, indem sie die reverse Transkriptase hemmen. Dabei können gelegentlich neben Neutropenien oder Neuropathien auch Vaskulitiden als außergewöhnliche Nebenwirkung vorkommen <sup>vgl. 97</sup>. In der Dissertation herausgearbeitete Analyseergebnisse der Patienten mit Medikation aus der relevanten Arzneimittelgruppe bestätigen in Zusammenhang mit der Gruppenzugehörigkeit und den Laborparametern diese Annahme.

Prinzipiell können auch Leukotrien-Antagonisten wie Montelukast oder Zafirlukast, die zu den Asthmamedikamenten zählen, eine Vaskulitis auslösen <sup>vgl. 11(p61)</sup>. Genauer klassifiziert worden sind einige Fälle eines Churg-Strauss-Syndroms <sup>vgl. 11(p61)</sup>. Die Analyse der Gruppe „Bronchodilatoren“, zu der diese Asthmamedikation gezählt wurde, ergab zwar, dass mehr Patienten (5,31 % aus der Fallgruppe; 3,63 % aus der Kontrollgruppe) unter dieser Medikation tatsächlich zu den Vaskulitispatienten gehörten, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p_{\text{exakt}}=0,324$ ).

## 5.5 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Studie hat die Stärke, ein recht großes Patientenspektrum analysiert und auf viele unterschiedliche Parameter untersucht zu haben. Besonders zu berücksichtigen gilt in dieser Hinsicht ein Einwand von Jansen und Laatz, dass wenn Stichproben von großer Teilnehmerzahl verwendet werden, zahlreiche Signifikanzen zwischen Variablen auftreten können. Dabei besteht allerdings oft nur ein schwacher Zusammenhang <sup>vgl. 89(p318)</sup>.

Bei der Kreuztabelle zur Hypothese, der Raucherstatus sei vom Alter abhängig, lautete eine dahingehende Formulierung von SPSS beispielsweise: „Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau 0,05 signifikant. In dieser Untertabelle weisen mehr als 20 % der Zellen erwartete Zellenhäufigkeiten von weniger als 5 auf. Daher sind die Ergebnisse von Chi-Quadrat möglicherweise ungültig. In dieser Untertabelle ist die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit kleiner als 1. Daher sind die Ergebnisse von Chi-Quadrat möglicherweise ungültig.“. Zudem fallen kleine Differenzen und Unterschiede im Vergleich großer Gruppen scheinbar immer ins Gewicht. Die Autoren Jansen und Laatz raten, die Differenzhöhe anstatt der Signifikanz als Bewertungskriterium ausschlaggebend zu betrachten <sup>vgl. 89(p318)</sup>. In den Einstellungen zu den Teststatistiken wurde daher darauf geachtet, bei einem Signifikanzniveau von 0,05 die p-Werte für Mehrfachvergleiche nach der Bonferroni-Methode anzupassen. Mit dieser Funktion werden vor der Beurteilung von Differenzen als signifikant höhere Anforderungen an den Chi-Quadrat-Test gestellt. So kann die erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein signifikantes Ergebnis im Rahmen des Zufalls bei Mehrfachvariablen ausgeglichen werden <sup>vgl. 89(p267)</sup>. Die ausformulierten statistischen Analyseergebnisse sollten vor diesem Hintergrund betrachtet werden.

Das Format „klinisch-pathologische Parameter“ bietet ein weites und offenes Interpretations- und Analysespektrum. Diese Herausforderung verlangte ein breiteres, weniger spezifisches Vorgehen. Limitierend erwiesen sich außerdem das retrospektive Setting sowie die Einschränkung, dass vorrangig die Erstberichte der Vaskulitispatienten als Datenbasis verwendet wurden.

Die Literaturrecherche hingegen war ausgedehnt und umfassend. Viele unterschiedliche, in ihrer Möglichkeit relevanten Forschungsergebnisse wurden als Ausgangspunkt für die statistischen Analysen verwendet und unter Erkenntnisgewinn in die Diskussion miteinbezogen.

## 5.6 Zukunftsaussicht

Es wird schwierig bleiben, die erstmalige Erscheinung von einer Vaskulitis zur passenden Diagnose richtig zuzuordnen. Viele verschiedene Symptome bei Infektionen können Teil vaskulitischer Ausprägungen sein. In manchen Fällen bleibt es eine schlichte Infektion, die nur verwechselbare Symptome nachahmt <sup>vgl. 13(p1)</sup>. Auch eine Allgemeinsymptomatik mit Gliederschmerzen und Fieber sowie unspezifische Laborparameter wie CRP oder Leukozytose können jeweils bei einer Infektion als auch bei einer zugrundeliegenden Vaskulitis vorkommen. Trotzdem ist ein Basis-Screening obligatorisch. Delévaux et al. schlugen 2013 vor, Procalcitonin als unterscheidenden Parameter zu non-inflammatorischen Prozessen einzusetzen, da ihre Daten eine Erhöhung bei bakteriellen Infektionen ergaben <sup>vgl. 194</sup>. Trotzdem ist der Einsatz aufgrund eingeschränkter Verfügbarkeit nicht weit verbreitet <sup>vgl. 13(p2)</sup>. Des Weiteren verursachen thrombotische Störungen, zu denen die Thrombozytopenische Purpura und das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom gehören, Sichelzellanämie, Embolien verschiedenen Ursprungs, Vasospasmen ausgelöst durch Mutterkorn, Amyloidose, Fibromyalgie als nicht-inflammatorische Gefäßwandstörung und sogar Skorbut-Manifestationen eine Ischämie oder generell systemische Symptome, die Präsentationsformen einer Vaskulitis annehmen <sup>vgl. 13(p2)</sup>. Sekundäre Auslöser zu erkennen und zu eliminieren ist daher essentiell. Unentdeckte Infektionen könnten bei Patienten unter bestehender immunsuppressiver Therapie drastische Folgen auslösen.

Im histologischen Erscheinungsmuster kann die kutane leukozytoklastische Vaskulitis der Offenbarung systemischer Vaskulitiden gleichen <sup>vgl. 9(p9)</sup>. Vor der endgültigen Diagnose einer Einzelorganvaskulitis ist eine weiterführende, interdisziplinäre Diagnostik ratsam. Vaskulitiden vereinen ein komplexes, heterogenes, mannigfaltiges klinisch-pathologisches Spektrum an Gefäßerkrankungen. Die Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen in Diagnostik, klinischer Einschätzung und Behandlung wird auch in Zukunft unablässig sein. In Freiburg wurde 2016 ein Vaskulitis-Zentrum eröffnet, in dem die Kooperation verschiedener Kliniken mit dem Ziel einer hochqualifizierten Versorgung und optimalen Betreuung der Patienten stattfindet <sup>vgl. 195</sup>. Von weiteren Zentren würden die betroffenen Patienten sicherlich profitieren. Hürdepunkt ist allerdings nicht zuletzt die relativ niedrige Inzidenz der Erkrankung. Realisierbar sind daher die regelmäßigen wöchentlichen interdisziplinären „Vaskulitis-Boards“ <sup>vgl. 196(p1)</sup> eher an größeren Zentren, wie beispielsweise in Zürich.

## 5.7 Fazit

Insgesamt ist es gelungen, diverse bestätigende Beiträge zum Krankheitsbild von sich kutan manifestierenden Vaskulitiden zu leisten: Bei den tendenziell übergewichtigeren Fallgruppenpatienten mit vaskulärer Gefäßerkrankung waren entzündliche Prozesse nicht nur bioptisch, sondern mehrfach sogar laboratorisch nachweisbar. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe wiesen die analysierten Parameter auf eine laboratorisch feststellbare breitere körperliche Reaktion im Rahmen einer Vaskulitis hin. Systemische Erkrankungen gingen signifikant öfter mit einem positiven speziellen

Antikörpernachweis einher als ohne. Da unter Patienten mit nachgewiesenen Antikörpern unter Medikation mit Hormonen/ Schilddrüsenmedikamenten, im engsten Sinne demnach bei AAV-Patienten unter L-Thyroxin Einnahme, kein erneutes Aufflammen der Vaskulitis beobachtet werden konnte, wird die Annahme einer krankheitsaktivitätsmindernden Wirkung dieser Supplementation unterstützt. Eine Assoziation zwischen ANCA und dem Auftreten von Neoplasien oder rezidivierenden Vaskulitiden konnte aufgrund der analysierten Daten weder bestätigt noch dementierend angezweifelt werden. Auch zwischen ANCA und Neoplasien oder Herzkreislaufkrankungen konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Das Auftreten von ANCA im klinisch-pathologischen Kontext sollte infolgedessen Thematik von weiterführenden Forschungsarbeiten über Vaskulitiden sein.

Die Annahme, Vaskulitispatienten könnten vermehrt zur Gruppe der Allergiker gehören, bestätigte sich nicht signifikant, allerdings überwogen die Anteile neurologischer, ophthalmologischer, hämatologischer, systemischer und infektiöser Komorbiditäten in der saarländischen Fallgruppe die der Kontrollgruppe. Auch die nachweisbaren Infektparameter unterschieden sich deutlich.

Leitsymptome kutaner Vaskulitiden werden sehr häufig im Bereich der Unterschenkel beschrieben. Dies konnte in zahlreichen Kontexten in der vorliegenden Arbeit bekräftigt werden.

Die Kontrollgruppe bestand aus folgendem Grunde aus Malignen-Melanom-Patienten: Sie boten auf dem Gebiet der Dermatologie die beste Möglichkeit, der saarländischen Vaskulitis-Kohorte von 2006 bis 2017 als alters- und geschlechtsübereinstimmendes, einheitliches Patientenkollektiv vergleichend gegenübergestellt zu werden. Innerhalb dieser Gruppe ergaben sich nebensächlich spannende Ergebnisse über die geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Lokalisationen des malignen Melanoms, sowie Verbindungen zwischen dem Rauchen und laboratorisch erhöhten inflammatorischen Blutwerten oder zwischen anamnestisch erfassten Komorbiditäten und gehäuften Rezidiv-Vermerken.

In beiden Gruppen scheint der Anstieg erhöhter Entzündungswerte mit dem BMI Ausdruck des komplexen Zusammenspiels der Hormone, die von Adipozyten ausgeschüttet werden, zu sein.

Die statistisch analysierten Ergebnisse dieser Dissertation betonen die Relevanz einer ganzheitlichen Erfassung eines breiten Spektrums an klinischen und pathologischen Parametern. Inklusiv ist hierbei eine ausführliche Anamnese und Diagnostik von Urin, Mikrobiologie, Blutbild und Organfunktionen essentiell, um die multiplen und komplexen Auswirkungen einer Vaskulitis der Haut zu erfassen.

Die umfangreiche Datenerhebung ist in ihrer Reichhaltigkeit an signifikanten Ergebnissen eine bedeutende und interessante Zusammenführung klinisch-pathologischer Parameter von Vaskulitispatienten mit kutaner Manifestation, die Anregung und Ermutigung für die Entwicklung neuer themenbezogener Fragestellungen bietet.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Hertl M. Dermatologische Grundlagen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Reference Medizin. Springer; 2018:3-21. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_1
2. Schwarz T, Fritsch P. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. 3. vollständig überarbeitete Auflage. Springer; 2018:1218818.
3. Rose C, Holl-Ulrich K. Granulomatous reaction pattern of the skin : Interstitial granulomatous dermatitis - lymphoma - vasculitis. *Hautarzt*. 2017;68. doi:10.1007/s00105-017-4004-6
4. Sunderkötter C. Vaskulitis und Vaskulopathien. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Reference Medizin. Springer; 2018:1139-1182. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_64
5. Moll I, Augustin M, Jung EG, eds. *Dermatologie*. 8., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme; 2016:1-533.
6. Strölin A, Adamczyk A. Erkrankungen der Venen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Reference Medizin. Springer; 2018:1203-1225. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_125
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
8. Banz Y. Diagnostische Aspekte der Vaskulitis. *Gefässchirurgie*. 2019;24(2):114-118. doi:10.1007/s00772-019-0504-2
9. Becker MO, Maurer B, Distler O. Formen der Vaskulitis. *Gefässchirurgie*. 2019;24(2):104-113. doi:10.1007/s00772-018-0499-0
10. Hermann J. Primäre Vaskulitis des Zentralnervensystems. *Rheuma Plus*. 2018;17(4):132-137. doi:10.1007/s12688-018-0185-z
11. Reinhold-Keller E, Gross WL. *Vaskulitis - Was sie ist, wie man sie erkennt, was man dagegen tun kann, ein Ratgeber für Patienten und Angehörige 2. Auflage - PDF Free Download*. 2nd ed. Steinkopff Verlag Darmstadt; 2005. Accessed March 26, 2020. <https://epdf.pub/vaskulitis-was-sie-ist-wie-man-sie-erkennt-was-man-dagegen-tun-kann-ein-ratgeber.html>
12. Döbel T, Schäkel K. Allergische Vaskulitis. *Allergo J*. 2015;24(6):16-17. doi:10.1007/s15007-015-0910-z
13. Suresh E. Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. *Postgrad Med J*. 2006;82(970):483-488. doi:10.1136/pgmj.2005.042648
14. Metze D. Dermatopathologie. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Reference Medizin. Springer; 2018:47-59. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_4
15. Guggenberger K, Bley T. Imaging in Large Vessel Vasculitides. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2019;191(12):1083-1090. doi:10.1055/a-0896-2833
16. ARORA P. CUTANEOUS VASCULITIS. *Med J Armed Forces India*. 1994;50(4):283-290. doi:10.1016/S0377-1237(17)31088-2
17. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672
18. Ito Y, Suzuki K, Yamazaki T, Yoshizawa T, Ohkoshi N, Matsumura A. ANCA-associated vasculitis (AAV) causing bilateral cerebral infarction and subsequent intracerebral hemorrhage without renal and respiratory dysfunction. *J Neurol Sci*. 2006;240(1):99-101. doi:10.1016/j.jns.2005.07.003
19. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J Clin Res Ed*. 1982;285(6342):606.
20. Bezerra AS, Polimanti AC, Fürst RV de C, Corrêa JA. Algorithm for diagnosis of primary vasculitides. *J Vasc Bras*. 2019;18. doi:10.1590/1677-5449.009218
21. Schreiber A. Mechanismen der ANCA-induzierten Vaskulitis. Published online 2010. doi:http://dx.doi.org/10.17169/refubium-9854
22. Wilde B, Paassen P van, Witzke O, Tervaert JWC. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2011;79(6):599-612. doi:10.1038/ki.2010.472

23. Sonnemann J, Rousselle A, Schreiber A. Nekroptose und ANCA-assoziierte Vaskulitis. *Nephrol.* 2018;13(1):45-47. doi:10.1007/s11560-017-0219-x
24. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-1535. doi:10.1126/science.1092385
25. Schreiber A, Rousselle A, Becker JU, Mässenhausen A von, Linkermann A, Kettritz R. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(45):E9618-E9625. doi:10.1073/pnas.1708247114
26. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):63-73. doi:10.1093/ndt/gfx378
27. Venhoff N, Jandova I, Venhoff AC, et al. Rituximab als remissionserhaltende Therapie bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis. Retrospektive monozentrische Analyse zu B-Zell-gesteuerten, individualisierten Rituximab-Applikationsintervallen im Vergleich zu fixen Applikationsintervallen. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2019:DocVK.15. doi:10.3205/18dgrh196
28. Arndt F, Berliner J, Iking-Konert C. Remissionserhaltende Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis mit Rituximab: Monozentrischer Erfahrungsbericht über 62 Patienten. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2017:DocVK.13. doi:10.3205/17dgrh223
29. Stille K, Kuipers JG, Herget-Rosenthal S. Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis mit schwerer renaler Beteiligung unter Routinebedingungen. *Z Für Rheumatol.* 2016;75(9):910-916. doi:10.1007/s00393-016-0067-5
30. Pfützner W. Kutane Arzneimittelreaktionen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:599-624. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_35
31. Biedermann T. Grundprinzipien von Allergie- und Intoleranzreaktionen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:441-452. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_25
32. Alexandra M. Die Rolle der regulatorischen T-Zellen bei der kutanen leukozytoklastischen Vaskulitis. Published online July 4, 2017. <https://d-nb.info/1144614899/34>
33. Schiefer J, Gröne H-J, Tüting T, Chatzikyrkou C, Mertens PR. Von Hauteffloreszenzen zum pulmorenalen Syndrom. *Nephrol.* 2018;13(6):411-415. doi:10.1007/s11560-018-0269-8
34. Löffler H. Hautveränderungen durch Alkohol, Drogen und Rauchen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:633-646. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_37
35. Görl N, Kneitz C. Schwere akrale Nekrosen als Manifestation einer Kryoglobulinämischen Vaskulitis. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2014:DocFA.07. doi:10.3205/14dgrh105
36. Görl N, Kneitz C. Kryofibrinogenämie als seltene Ursache einer systemischen Vaskulitis. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2019:DocVK.20. doi:10.3205/18dgrh201
37. Sunderkötter C, Lamprecht P, Mahr A, Metze D, Zelger B. Nomenklatur der kutanen Vaskulitiden – deutschsprachige Definitionen des Dermatologischen Anhanges zur Chapel Hill Consensus Conference. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(12):1425-1433. doi:10.1111/ddg.13703\_g
38. Alm L. Therapie der Systemischen Rheumatoiden Vaskulitis: Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Cyclophosphamid- Therapie. Published online 2019. doi:10.15496/publikation-27633
39. Laskaria K, Ahmadi-Simab K, Lamken M, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Are anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis? *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):469-471. doi:10.1136/ard.2009.110411
40. Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. Systemic Rheumatoid Vasculitis: A Clinical and Laboratory Study of 50 Cases. *Medicine (Baltimore).* 1981;60(4):288-297.
41. Tomandl F, Mahrhofer H, Walz B, Wehrmann M, Golf A, Hellmich B. Vaskulitis der großen Gefäße als Erstmanifestation einer akuten myeloischen Leukämie. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2017:DocFA.29. doi:10.3205/17dgrh023
42. Hassan IS, Dar J. Systemic vasculitis with prolonged pyrexia, recurrent facial urticaria, skin nodules, pleural effusions and venous thrombosis: an unusual presentation of an uncommon disease.

GMS Ger Med Sci. 2011;9:Doc27. doi:10.3205/000150

43. Pecher A-C, Henes J. „Double hit“ – Vaskulitis. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2016:DocFA.47. doi:10.3205/16dgrh151
44. Sklerodermie zirkumskripte pansklerotische - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. Published December 15, 2015. Accessed March 24, 2020. <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/sklerodermie-zirkumskripte-pansklerotische-18042>
45. Stöckl F, Kehl G, Finkenwirth C, et al. Kryoglobulinämische Vaskulitis und Glomerulonephritis i.R. eines primären Sjögren-Syndroms mit Konversion in Marginalzonen-Lymphom, Remission unter Rituximab. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2016:DocFA.03. doi:10.3205/16dgrh288
46. Kötter I, Reinhold-Keller E. Vaskulitis-Mimics. *Z Für Rheumatol.* 2019;78(1):24-30. doi:10.1007/s00393-018-0581-8
47. Langlois V, Lesourd A, Girszyn N, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated With Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(3). doi:10.1097/MD.0000000000002564
48. Badawi RA, Brent LH, Feinstein DE. Mimics of Vasculitis: Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Masquerading as Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1845-1846. doi:10.3899/jrheum.081252
49. Horvath L, Pflugfelder J, Holl-Ulrich K, Hellmich B. Steroid-resistente Purpura und Dystonien bei einer unterernährten Patientin: Therapie-refraktäres Rezidiv einer IgA-Vaskulitis? In: German Medical Science GMS Publishing House; 2017:DocFA.11. doi:10.3205/17dgrh010
50. Braun-Falco O, Schill W-B. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie: Vorträge der XI. Fortbildungswoche der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in Verbindung mit dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. vom 27. Juli bis 1. August 1986.* Springer-Verlag; 2013.
51. Peckruhn M, Elsner P, Tittelbach J. Eosinophilic dermatoses. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(10):1039-1051. doi:10.1111/ddg.13943
52. Reich K, Mrowietz U. Erythematöse, papulonodöse und erythemosquamöse Erkrankungen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:649-676. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_38
53. Barnadas MA, Curell R, Alomar A. Direct immunofluorescence in granuloma faciale: a case report and review of literature. *J Cutan Pathol.* 2006;33(7):508-511. doi:10.1111/j.1600-0560.2006.00451.x
54. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. 10 Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillières Clin Rheumatol.* 1997;11(2):423-446. doi:10.1016/S0950-3579(97)80052-0
55. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. *Front Pediatr.* 2018;6:226. doi:10.3389/fped.2018.00226
56. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-1832. doi:10.1136/ard.2008.101279
57. Roesch A, Berking C. Melanom. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:1869-1885. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_105
58. Stolz W. Dermatoskopie. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:61-68. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_5
59. Röcken M, Biedermann T. Immunologische Grundlagen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:23-34. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_2
60. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitis syndrome—diagnosis and therapy. *J Gen Fam Med.* 2017;18(2):72-78. doi:10.1002/jgf2.4
61. Satta R, Biondi G. Vasculitis and infectious diseases. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2015;150(2):211-220.
62. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med.* 1992;93(1, Supplement 1):S22-S24. doi:10.1016/0002-9343(92)90623-J
63. Krug M, Wünsche A, Blum A. Tabakabhängigkeit und die Folgen auf die Haut. *Hautarzt.* 2004;55(3):301-317. doi:10.1007/s00105-003-0674-3

64. Mosely LH, Finseth F. Cigarette Smoking: Impairment of Digital Blood flow and Wound Healing in the Hand. *Hand*. 1977;os-9(2):97-101. doi:10.1016/S0072-968X(77)80001-6
65. Ambrus JL, Mink IB. Effect of cigarette smoking on blood coagulation. *Clin Pharmacol Ther*. 1964;5(4):428-431. doi:10.1002/cpt196454428
66. Fink B, Antwerpes F. Livedo racemosa. DocCheck Flexikon. Accessed April 17, 2020. [https://flexikon.doccheck.com/de/Livedo\\_racemosa](https://flexikon.doccheck.com/de/Livedo_racemosa)
67. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. doi:10.1172/JCI200319246
68. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes*. 2004;28(11):1357-1364. doi:10.1038/sj.ijo.0802778
69. Seckl JR. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(6):597-602. doi:10.1016/j.coph.2004.09.001
70. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):637-647. doi:10.1016/j.beem.2005.07.001
71. Skilton MR, Nakhla S, Sieveking DP, Caterson ID, Celermajer DS. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(10):839-844. doi:10.1111/j.1440-1681.2005.04274.x
72. Ross SE, Erickson RL, Gerin I, et al. Microarray Analyses during Adipogenesis: Understanding the Effects of Wnt Signaling on Adipogenesis and the Roles of Liver X Receptor  $\alpha$  in Adipocyte Metabolism. *Mol Cell Biol*. 2002;22(16):5989-5999. doi:10.1128/MCB.22.16.5989-5999.2002
73. Flier JS. Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic. *Cell*. 2004;116(2):337-350. doi:10.1016/S0092-8674(03)01081-X
74. Kumpers P, Horn R, Brabant G, et al. Serum leptin and ghrelin correlate with disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007;47(4):484-487. doi:10.1093/rheumatology/ken023
75. Baiguera S, Conconi MT, Guidolin D, et al. Ghrelin inhibits in vitro angiogenic activity of rat brain microvascular endothelial cells. *Int J Mol Med*. 2004;14(5):849-854. doi:10.3892/ijmm.14.5.849
76. Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M, et al. Leptin as a Uremic Toxin Interferes with Neutrophil Chemotaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(9):2366-2372. doi:10.1097/01.ASN.0000139321.98029.40
77. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-317. doi:10.1136/ard.2008.088096
78. Sunderkötter C, Michl C. Hautveränderungen bei Vaskulitiden: Teil 2: Spezielle Aspekte der Krankheitsbilder großer, mittelgroßer und kleiner Gefäße. *Internist*. 2019;60(8):805-813. doi:10.1007/s00108-019-0642-3
79. Kutlutürk F, Gül N, Yarman S, Tanakol R, Alagöl F. Propylthiouracil-Induced Thrombotic Leukocytoclastic Vasculitis. *Turk J Endocrinol Metab Istanb*. 2006;(2):3.
80. Michels G, Pfister R. Die Bedeutung der Laborwerte für den Zahnarzt. *Zahnmed Up2date*. 2013;7(4):337-351. doi:10.1055/s-0032-1325024
81. Kaya B, Sana B, Eris C, Karabulut K, Bat O, Kutanis R. The Diagnostic Value of D-dimer, Procalcitonin and CRP in Acute Appendicitis. *Int J Med Sci*. 2012;9(10):909-915. doi:10.7150/ijms.4733
82. Hoffmann JC. Untersuchung von Biomarkern bei Patienten mit Anca-assoziiierter Vaskulitis. Published online June 6, 2018. Accessed March 19, 2020. <https://ediss.uni-goettingen.de/handle/11858/00-1735-0000-002E-E40F-5>
83. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology*. 2018;57(5):784-790. doi:10.1093/rheumatology/kex333
84. Jayne DRW, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM Int J Med*. 1995;88(2):127-133. doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a069033
85. Mayo Clinic Staff. Blood urea nitrogen (BUN) test - Mayo Clinic. Mayo Clinic. Published July 2, 2019. Accessed March 18, 2020. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/blood-urea->

nitrogen/about/pac-20384821

86. Borsch J. Wann ist Vitamin D ein Arzneimittel? DAZ.online. Published May 31, 2016. Accessed March 22, 2020. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/05/31/wann-ist-vitamin-d-ein-arzneimittel>
87. EvK Herne. Chemotherapie. EvK Herne, Lungenkrebszentrum Herne-Bochum. Accessed March 27, 2020. <https://www.evk-herne.de/index.php?id=658>
88. Amboss. Thrombozytenaggregationshemmer - AMBOSS. Published February 17, 2020. Accessed March 22, 2020. <https://next.amboss.com/de/article/Um0bUg#Z2bf6095ed24962e2237f2691a98fca66>
89. Janssen J, Laatz W. *Statistische Datenanalyse mit SPSS: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests*. Springer-Verlag; 2016.
90. IBM Knowledge Center. Vergleichen der Spaltenanteile. Published October 24, 2014. Accessed March 3, 2020. [www.ibm.com/support/knowledgecenter/de/sslvmb\\_sub/statistics\\_mainhelp\\_ddita/spss/tables/sig\\_test\\_s\\_colprop\\_ex.html](http://www.ibm.com/support/knowledgecenter/de/sslvmb_sub/statistics_mainhelp_ddita/spss/tables/sig_test_s_colprop_ex.html)
91. Draeger A, Sanchez-Freire V, Babychuk EB, et al. Statine – gut fürs Herz, problematisch für die Muskeln. :2.
92. Grebe M. Gerinnungsaktive Medikamente zur Sekundärprophylaxe bei pAVK. *Gefäßchirurgie*. 2006;11(5):341-346. doi:10.1007/s00772-006-0484-x
93. Mahr A, Heijl C, Le Guenno G, Faurichou M. ANCA-associated vasculitis and malignancy: Current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(1):45-56. doi:10.1016/j.berh.2012.12.003
94. Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, Lockwood CM, Mitchison RS, Peters DK. Relapses in Wegener's granulomatosis: the role of infection. *Br Med J*. 1980;281(6244):836-838.
95. Goebeler M. Tag 3: Erkrankungen des Gefäßsystems. In: Goebeler M, Walter P, Westhofen M, eds. *Augenheilkunde, Dermatologie, HNO in 5 Tagen*. Springer-Lehrbuch. Springer; 2018:343-359. doi:10.1007/978-3-662-52799-3\_29
96. Moeller D. 12. Berliner Immunologie Seminar (BIS) - Der Augenspiegel | Zeitschrift für Klinik und Praxis. Der Augenspiegel. Published 08 2006. Accessed June 29, 2020. <http://www.augenspiegel.com/zeitschrift.php/auge/blog/12-berliner-immunologie-seminar-bis/>
97. Amboss. Virustatika. Published October 8, 2018. Accessed March 22, 2020. <https://next.amboss.com/de/article/pm0Lgg#Zda91de855ee7b6328037eb33f3716d40>
98. Schirmer JH, Holl-Ulrich K, Moosig F. Polyarteriitis nodosa. *Z Für Rheumatol*. 2014;73(10):917-927. doi:10.1007/s00393-014-1483-z
99. Medical Tribune. primäre Vaskulitiden. Medical Tribune. Accessed March 21, 2020. <https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/krankheitsbild/rheumatologie/primare-vaskulitiden/>
100. Pongratz J, Lahmer T, Thürmel K, Frank H, Reeps C, Eckstein H-H. Akute Extremitätenischämie als Erstmanifestation einer ANCA-assoziierten Vaskulitis. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2010:Doc10dgch428. doi:10.3205/10dgch428
101. Zeiher J, Kuntz B, Lange C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland, GEDA-Studie des RKI (Robert Koch-Institut). *J Health Monit* 20172. Published online 2017:59-65. doi:DOI 10.17886/RKI-GBE-2017-030
102. Menke H. Besonderheiten im Alter. In: Lehnhardt M, Hartmann B, Reichert B, eds. *Verbrennungschirurgie*. Springer; 2016:263-268. doi:10.1007/978-3-642-54444-6\_24
103. Schäkel K, Meurer M. Kutane Vaskulitiden. *Hautarzt*. 2008;59(5):374. doi:10.1007/s00105-008-1546-7
104. Rathert P, Roth S, Hakenberg O, Neuendorf J. *Urinzytologie und Sedimentanalyse: Praxis und Atlas*. Springer-Verlag; 2018.
105. Marcon J, Stief CG, Magistro G. Harnwegsinfektionen. *Internist*. 2017;58(12):1242-1249. doi:10.1007/s00108-017-0340-y
106. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary Tract Infection: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10(8):509-515. doi:10.1016/S1047-2797(00)00072-7
107. Amboss-Wissen. Diabetes mellitus - AMBOSS. Amboss-Fachwissen für Mediziner im ärztlichen Alltag und Studium. Published February 4, 2020. Accessed April 12, 2020.

<https://next.amboss.com/de/article/3g0SE2>

108. König D, Bönner G, Berg A. Bedeutung von Adipositas und Bewegungsmangel in der kardiovaskulären Primärprävention. *Herz Kardiovaskuläre Erkrank.* 2007;32(7):553-559. doi:10.1007/s00059-007-3019-7
109. Springer Medizin-Verlag. Bei Untergewicht mehr Rezidive. *Best Pract Onkol.* 2015;10(1):5-5. doi:10.1007/s11654-015-0169-6
110. Bruck N, Walsh S, Knöfler R, et al. Primäre ZNS Vaskulitis der großen Gefäße im Kindesalter: Erfahrungen eines Tertiärzentrums. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2017:DocKR.25. doi:10.3205/17dgrh128
111. Kretschmer A-M, Krause B, Buchauer F, Seeliger S. Akutes hämorrhagisches Ödem des Kleinkindes. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2016;164(7):598-602. doi:10.1007/s00112-015-0015-5
112. Bachmann Holzinger II, Neuhaus TJ, Portmann S. Kokardenpurpura, rote Ohren und schmerzende Füße bei kleinen Kindern. *Swiss Med Forum.* 2014;14(2930):545-546. doi:10.4414/smf.2014.02001
113. Baumhäkel M, Böhm M. Kardiovaskuläre Pharmakotherapie im Alter. *Internist.* 2003;44(8):943-950. doi:10.1007/s00108-003-0939-z
114. Institut für Betriebliche Gesundheitsförderung BGF GmbH. Branchenbericht Krankenhäuser - Auswertung von Arbeitsunfähigkeitsdaten der AOK-versicherten Beschäftigten im Rheinland und in Hamburg. Published online September 2019:31.
115. Statista Research Department. Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes 2008 nach Geschlecht und Alter. Statista Research Department. Published January 15, 2010. Accessed April 14, 2020. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/75895/umfrage/krankheiten-des-muskel-skelett-systems-und-des-bindegewebes-2008-nach-geschlecht-und-alter/>
116. Beubler E. Vegetatives Nervensystem und Gewebshormone. In: Beubler E, ed. *Kompandium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis.* Springer; 2018:29-44. doi:10.1007/978-3-662-54559-1\_2
117. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
118. Steckeler, Kraski, Frötschl. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Heidenheim. Praxis am Brenzpark (MKG-Chirurgie). Accessed June 15, 2020. <https://www.praxis-am-brenzpark.de/mkg-chirurgie.html>
119. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Klinische Klassifikation von chronischem Pruritus. *Hautarzt.* 2006;57(5):390-394. doi:10.1007/s00105-006-1122-y
120. Feldmann C. Orale Antidiabetika: Therapie mindert kardiales und kardiovaskuläres Risiko. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(21):1526-1526. doi:10.1055/s-0042-113258
121. Li B, Castano AP, Hudson TE, et al. The melanoma-associated transmembrane glycoprotein Gpnmb controls trafficking of cellular debris for degradation and is essential for tissue repair. *FASEB J.* 2010;24(12):4767-4781. doi:10.1096/fj.10-154757
122. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein--uromodulin (1950-1990). *Kidney Int.* 1990;37(6):1395-1401. doi:10.1038/ki.1990.128
123. Abeck D. Staphylokokken- und Streptokokkeninfektionen der Haut. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:147-174. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_11
124. Lautenschlager S. Humane Herpesviren. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:101-125. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_9
125. Tronnier M. Melanotische Flecke und melanozytäre Nävi. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, eds. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* Springer Reference Medizin. Springer; 2018:1851-1868. doi:10.1007/978-3-662-49544-5\_104
126. Poller D, van Wyk Q, Jeffrey M. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J Clin Pathol.* 2000;53(2):137-139. doi:10.1136/jcp.53.2.137
127. Neß T, Schmidt W. Augenbeteiligung bei Großgefäßvaskulitis (Riesenzellerarteriitis und

- Takayasu-Arteriitis). *Ophthalmol.* 2019;116(9):899-914. doi:10.1007/s00347-019-00959-9
128. Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y, Tanaka T, Takeuchi H. [An autopsy case of P-ANCA-positive microscopic polyangiitis with multiple cerebral hemorrhagic infarction]. *No To Shinkei.* 1998;50(1):56-60.
129. Kröplin J. Analyse von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden unter besonderer Berücksichtigung von Lipoprotein (a). Published online June 27, 2019. Accessed March 13, 2020. <https://ediss.uni-goettingen.de/handle/21.11130/00-1735-0000-0003-C144-6>
130. Riechers E, Barrantes-Freer A, Götz F, Hirsch S, Schmidt RE, Witte T. ABRA – Fallvorstellung einer seltenen zerebralen Vaskulitis. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2019:DocFA.01. doi:10.3205/18dgrh001
131. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2 Suppl 41):S71-81.
132. Filer A, Gardner-Medwin J, Thambyrajah J, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):162-167. doi:10.1136/ard.62.2.162
133. Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(1):33-44. doi:10.1016/j.berh.2012.12.004
134. Stille K, Kuipers JG, Herget-Rosenthal S. Plasmapherese-Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis mit schwerer renaler Beteiligung in der Post-MEPEX-Ära unter Real-Life Bedingungen. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2015:DocVK.21. doi:10.3205/15dgrh247
135. Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood.* 2004;104(5):1411-1418. doi:10.1182/blood-2004-01-0267
136. Koneth I. Pauciimmune Glomerulonephritis, ANCA-Vaskulitis. *Ther Umsch.* 2015;72(3):161-169. doi:10.1024/0040-5930/a000660
137. Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016;3(3):168-176. doi:10.1002/ehf2.12084
138. Ortiz VD, de Castro AL, Campos C, et al. Effects of thyroid hormones on aortic tissue after myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2016;791:788-793. doi:10.1016/j.ejphar.2016.10.022
139. Milchert M, Fliciński J, Ostanek L, Brzosko M. Chronic Urticaria and Mild Arthritis Associated with Autoimmune Thyroid Disease: Successful Treatment with L-Thyroxine. doi:info:doi/10.2340/00015555-0244
140. Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(1):43–48. doi:10.1097/BOR.0b013e3283323538
141. Schett G. Medizinische Klinik 3- Rheumatologie und Immunologie. Universitätsklinikum Erlangen. Accessed June 23, 2020. <https://www.medizin3.uk-erlangen.de/universitaetsmedizin/krankheitsbilder/anca-assoziierte-vaskulitis/>
142. Trautinger F. Non-Melanoma Skin Cancer - Österreichische Ärztezeitung. ÖAZ Nr.17 - Österreichische Ärztezeitung. Published September 10, 2016. Accessed March 16, 2020. <https://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2016/oeaez-17-10092016/non-melanoma-skin-cancer-basalzellkarzinom-plattenepithelkarzinom-nmsc-univ-prof-franz-trautinger.html>
143. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2011;12(3):204-212. doi:10.1038/ni.2001
144. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2002;347(4):261-271. doi:10.1056/NEJMra011913
145. Esen F, Ergelen R, Alibaz-Öner F, Çelik G, Direskeneli H, Kazakoğlu H. Ocular findings and blood flow in patients with Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(7):928-932. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312580
146. William A, Rössler C, Binder C. Atypische retinale Vaskulitis. *Ophthalmol.* 2018;115(8):683-688. doi:10.1007/s00347-017-0600-1
147. Shanmugam MP, Sharma T, Karna SD. Bilateral retinal arteritis with multiple aneurysmal dilatations. *Indian J Ophthalmol.* 1999;47(1):38.

148. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):475-482. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.07.006
149. Höflmayer D, Dzirilo L, Schartner E, et al. Manifestation einer leukozytoklastischen Vaskulitis im Kolon gefolgt von einer Kollagenkolitis. *Z Für Gastroenterol*. 2014;52(5):P32. doi:10.1055/s-0034-1376016
150. Katsanos AH, Kosmidou M, Giannopoulos S, et al. Cerebral arterial infarction in inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):37-44. doi:10.1016/j.ejim.2013.08.702
151. Smith JB, Fenske NA. Answers to CME examination (Identification No. 896-104), April 1996 issue of the Journal of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(5, Part 1):717-732. doi:10.1016/S0190-9622(96)90003-1
152. Witkowski JA. Cutaneous manifestations of systemic diseases: Collagen vascular disease and vasculitis. *Clin Dermatol*. 1983;1(1):88-101. doi:10.1016/0738-081X(83)90044-5
153. Mosely LH, Finseth F, Goody M. NICOTINE AND ITS EFFECT ON WOUND HEALING. *Plast Reconstr Surg*. 1978;61(4):570-575.
154. Westfall TC, Watts DT. Catecholamine excretion in smokers and nonsmokers. *J Appl Physiol*. 1964;19(1):40-42. doi:10.1152/jappl.1964.19.1.40
155. Goldminz D, Bennett RG. Cigarette Smoking and Flap and Full-Thickness Graft Necrosis. *Arch Dermatol*. 1991;127(7):1012-1015. doi:10.1001/archderm.1991.01680060086009
156. Puechal X, Fiessinger J-N. Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: challenges for the rheumatologist. *Rheumatology*. 2006;46(2):192-199. doi:10.1093/rheumatology/kel388
157. Joviliano EE, Dellalibera-Joviliano R, Dalio M, Évora PR, Piccinato CE. Etiopathogenesis, clinical diagnosis and treatment of thromboangiitis obliterans – current practices. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc*. 2009;18(3):119-125.
158. Shapouri-Moghaddam A, Saeed Modaghegh M-H, Rahimi H reza, Ehteshamfar S-M, Tavakol Afshari J. Molecular mechanisms regulating immune responses in thromboangiitis obliterans: A comprehensive review. *Iran J Basic Med Sci*. 2019;22(3):215-224. doi:10.22038/ijbms.2019.31119.7513
159. Csiszar A, Podlutzky A, Wolin MS, Losonczy G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2009;14:3128-3144.
160. Orosz Z, Csiszar A, Labinskyy N, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2007;292(1):H130-H139. doi:10.1152/ajpheart.00599.2006
161. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):217. doi:10.1186/ar2004
162. Ahima RS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity*. 2006;14(S8):242S-249S. doi:10.1038/oby.2006.317
163. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition1. *FASEB J*. 2001;15(14):2565-2571. doi:10.1096/fj.01-0431rev
164. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>. doi:10.1056/NEJM199602013340503
165. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-1161. doi:10.1038/nm1195-1155
166. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(2):100-105. doi:10.1097/01.MIB.0000200345.38837.46
167. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in Synovial Fluid RESEARCH LETTER. *JAMA*. 2003;290(13):1709-1710. doi:10.1001/jama.290.13.1709-c
168. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie*. 2004;86(11):779-784. doi:10.1016/j.biochi.2004.09.016
169. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin Stimulates Production of Nitric Oxide in Vascular Endothelial Cells. *J Biol Chem*. 2003;278(45):45021-45026. doi:10.1074/jbc.M307878200

170. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in macrophages by NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(4):1092-1101. doi:10.1016/j.bbrc.2005.06.202
171. Parhami Farhad, Tintut Yin, Ballard Alex, Fogelman Alan M., Demer Linda L. Leptin Enhances the Calcification of Vascular Cells. *Circ Res*. 2001;88(9):954-960. doi:10.1161/hh0901.090975
172. Flier JS. Lowered leptin slims immune response. *Nat Med*. 1998;4(10):1124-1125. doi:10.1038/2619
173. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;190(1):91-99. doi:10.1016/S0303-7207(02)00007-2
174. Xiao E, Xia-Zhang L, Vulliémöz NR, Ferin M, Wardlaw SL. Leptin Modulates Inflammatory Cytokine and Neuroendocrine Responses to Endotoxin in the Primate. *Endocrinology*. 2003;144(10):4350-4353. doi:10.1210/en.2003-0532
175. Sitaraman S, Liu X, Charrier L, et al. Colonic leptin: source of a novel pro-inflammatory cytokine involved in inflammatory bowel disease. *FASEB J*. 2004;18(6):696-698. doi:10.1096/fj.03-0422fje
176. Popa C, Netea M, Radstake T, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JWM. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1195-1198. doi:10.1136/ard.2004.032243
177. Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):331-336. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04703.x
178. Wallace AM, Sattar N, Mcmillan DC. THE CO-ORDINATED CYTOKINE/HORMONE RESPONSE TO ACUTE INJURY INCORPORATES LEPTIN. *Cytokine*. 2000;12(7):1042-1045. doi:10.1006/cyto.2000.0674
179. Konstantinides S, Schäfer K, Loskutoff DJ. The Prothrombotic Effects of Leptin. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947(1):134-142. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03936.x
180. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908-913. doi:10.1038/35038090
181. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):240-244. doi:10.1210/jcem.87.1.8129
182. Conconi MT, Nico B, Guidolin D, et al. Ghrelin inhibits FGF-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo. *Peptides*. 2004;25(12):2179-2185. doi:10.1016/j.peptides.2004.08.011
183. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004;114(1):57-66. doi:10.1172/JCI21134
184. Asakawa A, Inui A, Kaga O, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001;120(2):337-345. doi:10.1053/gast.2001.22158
185. Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakagawa E, Oya H, Kangawa K. Vasodilatory Effect of Ghrelin, an Endogenous Peptide From the Stomach. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39(6):779-783.
186. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(5):R1483-R1487. doi:10.1152/ajpregu.2001.280.5.R1483
187. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *The Lancet*. 2012;380(9843):767-777. doi:10.1016/S0140-6736(12)60069-5
188. Schuster S, Magnus T. Primäre Vaskulitis des Zentralnervensystems. *Z Für Rheumatol*. 2015;74(10):854-862. doi:10.1007/s00393-015-0007-9
189. Calabrese LH, Mallek JA. Primary Angiitis of the Central Nervous System: REPORT OF 8 NEW CASES, REVIEW OF THE LITERATURE, AND PROPOSAL FOR DIAGNOSTIC CRITERIA. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(1):20-39.
190. Torres Jose, Loomis Caitlin, Cucchiara Brett, Smith Michelle, Messé Steven. Diagnostic Yield and Safety of Brain Biopsy for Suspected Primary Central Nervous System Angiitis. *Stroke*. 2016;47(8):2127-2129. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013874

191. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol.* 1995;22(4):662-667.
192. Cappelen-Smith C, Calic Z, Cordato D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Recognition and Treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(6):21. doi:10.1007/s11940-017-0460-7
193. Stolz-Kasinger K, Nothnagl T, Rintelen B. Kutane leukozytoklastische Vaskulitis im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis unter DMARD Therapie. *Rheuma Plus.* 2017;16(2):64-66. doi:10.1007/s12688-017-0111-9
194. Delèveaux I, André M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(4):337-340. doi:10.1136/ard.62.4.337
195. Venhoff N, Neumann-Haefelin E, Voll R, et al. Gründung und Aufbau eines interdisziplinären Vaskulitis-Zentrums an einer deutschen Universitätsklinik zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Vaskulitiden – Vaskulitis-Zentrum Freiburg. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2017:DocEV.24. doi:10.3205/17dgrh075
196. Thalhammer C, Baumgartner I. Vaskulitis interdisziplinär. *Gefäßchirurgie.* 2019;24(2):97-98. doi:10.1007/s00772-019-0508-y

## **7. Danksagung**

Mein Dank gilt selbstverständlich Oberärztin Prof. Dr. med. Cornelia S. L. Müller für den Vorschlag und die Vergabe der Thematik. Als Doktormutter hat sie mich während der gesamten Arbeit unterstützt und aufkommende Fragenstellungen prägnant und motivierend beantwortet.

An dieser Stelle möchte ich mich zusätzlich bei Frau Alexandra Stark aus dem Labor der Dermatopathologie bedanken, die mir zur Erstellung der Kontrollgruppe behilflich war.

Insbesondere danke ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik und daraus hauptsächlich der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil aus dem Fachbereich der Klinischen Medizin für ihre Hilfe bei der Datenübertragung in SPSS und der statistischen Auswertung.

Gleichermaßen möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich verständnisvoll und immerzu ermunternd während des Arbeitsprozesses begleitet haben.

## **8. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## **9. Eidesstattliche Versicherung – Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

In der Erstellung der vorliegenden Arbeit habe ich keine endgeldliche Hilfe in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Mössingen, 24.08.2020



Tag der Promotion: 22.09.2022  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. D. Menger  
Berichterstatter: Prof. Dr. Cornelia Müller  
Prof. Dr. Henning Madry