

Vaskulitiden

Einteilung, Pathogenese und Therapie

Hans H. Peter

Die wissenschaftliche Beschäftigung mit Vaskulitiden begann vor etwas mehr als 120 Jahren durch eine berühmte Arbeit der Freiburger Ärzte Kussmaul und Maier über die Periarteriitis nodosa (19). Kussmaul beschrieb in der Krankheitsgeschichte des Schneidergesellen Karl Seufarth eine tödlich verlaufende Form einer generalisierten Arteritis kleiner und mittlerer Gefäße. Die Erkrankung ging mit schwerem allgemeinem Krankheitsgefühl, Nephritis und Muskellähmungen einher und führte schließlich zum Tod. Schon in dieser ersten Vaskulitis-Publikation, in der auch eine mildere Verlaufsform der Erkrankungen beschrieben wird, deutet sich das weite Gebiet der Vaskulitiden an. Es wird in der Folgezeit mit vielen Eigennamen und teils verwirrenden Klassifikationsversuchen angefüllt.

Nachfolgend wird auf der Grundlage verschiedener Klassifikationsvorschläge der neueren medizinischen Literatur (2, 7, 12, 18, 20, 25, 33, 37, 40) eine an ätiologischen, pathologischen, klinischen und laborserologischen Aspekten orientierte Einteilung vaskulitischer Syndrome versucht, und die Prinzipien der Therapie werden kurz erläutert.

Klassifikationen basieren auf einem Kompromiß

Einteilungen der Vaskulitiden lassen sich nach unterschiedlichsten Gesichtspunkten vornehmen (*Tabelle 1*). Eine allgemein anerkannte nosologische Gliederung der Vaskuliti-

Vaskulitiden zählen zu den fettenreichsten Krankheitsbildern der Medizin. Sie bereiten in allen Fachrichtungen ihre spezifischen Probleme. Ihre systematische Einteilung wurde vielfach versucht, ohne je zu befriedigen. Der vorliegende Beitrag stellt aus internistischer Sicht einen Versuch der Vaskulitis-Klassifikation nach ätiologischen, pathologischen, topographischen, immunologischen, laborserologischen und nosologischen Gesichtspunkten dar. Für eine erfolgreiche Therapie ist eine präzise diagnostische Zuordnung der Vaskulitiden eine unerläßliche Voraussetzung.

den unterscheidet primäre und sekundäre Gefäßentzündungen von nicht sicher klassifizierbaren Sonderformen (*Tabelle 2b*). Bei den primären Vaskulitiden werden Anlaß und Ziel der Entzündung in den Blutgefäßen selbst vermutet, bei den sekundären Formen bilden sie den Schauplatz einer Mitreaktion, die außerhalb der Gefäßwände ihren Ursprung nimmt. Daß diese Definition keineswegs strikt angewandt wird, erkennt man daran, daß nicht alle immunkomplexbedingten Vaskulitiden zu den sekundären gerechnet werden, sondern nur diejenigen, bei denen man eine Ursache der Im-

munkomplexbildung kennt (also zum Beispiel bei systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis und Kryoglobulinämien). Idiopathische, immunkomplexbedingte Vaskulitiden wie die Urtikaria-Vaskulitis (11), die Schoenlein-Henoch-Purpura oder andere Formen der Hypersensitivitäts-Angiitiden (21, 34, 40) zählen dagegen zu den primären Vaskulitiden.

Die Unterteilung in primäre und sekundäre Vaskulitiden stellt also einen Kompromiß aus ätiologischen und pathoanatomischen Aspekten dar, wobei fließende Übergänge charakteristisch sind. Klinisch und prognostisch wertvoll ist eine zusätzliche Unterteilung in generalisierte und lokalisierte Vaskulitisformen (4, 8, 34, 40) (*Tabellen 2*).

Primäre Vaskulitiden

Die Immunologie nimmt in den pathogenetischen Konzepten der Vaskulitiden einen zentralen Platz ein. Besonders zirkulierende Immunkomplexe (IC) werden als Auslöser einer Vaskulitis allgemein anerkannt (1, 5, 20, 22). Sie bilden auch den gemeinsamen Nenner der bei Vaskulitiden immer wieder erhobenen Laborbefunde wie Hypergammaglobulinämie, Kryoglobulinämie, Rheumafaktoren, antinukleäre Antikörper und Hypo- oder Hyperkomplementämie. Der Nachweis zirkulierender IC ist jedoch noch nicht gleichbedeutend mit einer Vaskulitis (37, 38); zusätzliche Gefäßnoxen wie Histamin, Anaphylatoxine, mechanischer oder hydrostatischer Druck auf die Gefäßwände sind erforderlich, um eine IC-bedingte Gefäßläsion zu starten. Ob aus dieser

Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie (Direktor: Professor Dr. med. Hans H. Peter),
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Initielläsion schließlich eine klinisch manifeste Vaskulitis wird, hängt nicht nur von immunologischen Faktoren wie Größe, Ladung und Zusammensetzung der IC, ihrer Komplement-(C')-Beladung und Adhäsivität ab, sondern ebenso sehr von reparativen Gegenmaßnahmen seitens der Gefäßwände (6, 32, 37) (Abbildung 1).

Potentielle Gefäßnoxe, wie sie IC darstellen, können rasch eliminiert werden, ohne daß das Endothel geschädigt wird; oder sie können zu einer kurzfristigen Permeabilitätssteigerung mit Urtikaria und raschem Repair des Endothelzelldefektes führen. Langsamer Repair führt zu grundsätzlich anderen Formen der Vaskulitis. So kann die Entzündungsreaktion auf dem Stadium einer Typ-III-Reaktion nach Coombs und Gell (31) stehen bleiben. Pathoanatomisch entspricht dies einer leukozytoklastischen Vaskulitis – Synonymbegriffe sind Hypersensitivitätsangiitis oder ‚small vessel vasculitis (SVV)‘ (2, 25, 40); klinisch ist dieser Vaskulitistyp durch eine nicht wegdrückbare Papel gekennzeichnet, die in der Regel ohne Narbenbildung abheilt. Setzt der Repair noch langsamer ein, kann die Reaktion auch weitergehen zur Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell mit zunehmender Lymphozyten-Makrophagen-Infiltration.

Parallel hierzu laufen intravasale Koagulationsvorgänge ab. Wird die Schwelle des ‚no repair‘ erreicht, so liegt pathoanatomisch eine nekrotisierende Vaskulitis mit zugehörigem Gewebsuntergang vor. Eine Abheilung erfolgt jetzt stets mit Narbenbildung. Das klinische Korrelat hierzu findet sich bei der Periarteriitis nodosa oder Panarteritis (PAN), wie sie heute treffender genannt wird, da nodöse Gefäßveränderungen nur in den seltensten Fällen vorkommen. Beide Begriffe sind primär histologisch zu verstehen und beschreiben eine alle drei Gefäßschichten betreffende Entzündung mit Umgebungsreaktion; sie sagen noch nichts über die Ausdehnung und Ursache der Vaskulitis aus.

Begriffe wie generalisierte PAN – auch Polyarteritis genannt – oder

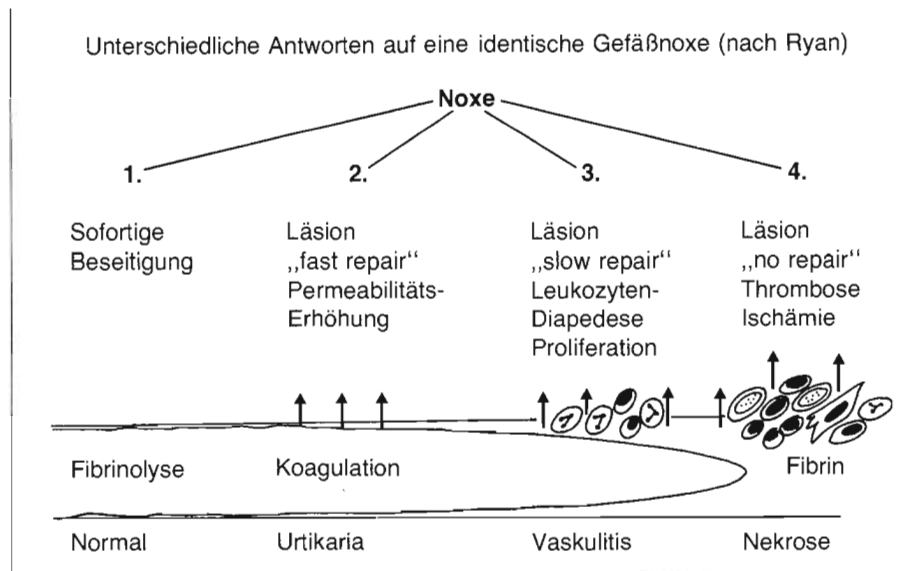


Abbildung 1: Pathogenese vaskulitischer Läsionen

Tabelle 1: Vaskulitis-Klassifikationen

Ätiologie:	Infektionen Rheumat. Formenkreis Medikamente maligne Erkrankungen idiopathisch	HBV, Endokarditis SLE, MCTD, PSS, RA Erythema multiforme Myelom, Vorhofmyxom Panarteriitis nodosa (PAN)
Pathologie:	leukozytoklastisch (SVV) nekrotisierend granulomatös Riesenzell-Arteriitis Intima/Media-Proliferation	Henoch Purpura PAN M. Wegener, M. Churg M. Horton, M. Takayasu PSS, Endangiitis, SLE, Livedo racemosa
Topographie:	Kapillaren kleine Arterien mittlere Arterien große Arterien Glomerulus	Henoch Purpura, SVV PAN, M. Wegener, SLE Polymyalgia, M. Horton M. Takayasu Glomerulonephritiden
Immunpathologie:	Typ I (IgE-IC) Typ II (zytotox. AK) Typ III (IgG-IC, Arthus) Typ IV (zellvermittelt) Endothelzelltoxine (LTB ₄) Wachstumsfaktoren (PDGF) Sklerose (C5b-9, IL-1) DIC, Hämolyse	Urtikaria Phospholipid-AK, ACPA Henoch-Purpura, SLE RZA/PMR, Wegener, Churg Sklerodermie (PSS), SLE, MCTD, PSS PSS, Glomerulonephritiden Mikroangiopathie Purpura Waterhouse-Syndrom, PNH
Laborserologie:	hypercomplementämisch hypocomplementämisch normocomplementämisch	Sepsis, Endokarditis, PAN, M. Wegener SLE, Kryoglobulinämie C'-Defekte PSS, Endangitis obliterans Livedo racemosa
Nosologie:	primäre Vaskulitiden sekundäre Vaskulitiden unklassifizierte Formen	systemisch/lokalisiert systemisch/lokalisiert

lokalisierte PAN beziehen sich auf die Ausdehnung des vaskulitischen Prozesses. Mit zunehmender Dauer der vaskulären Typ-IV-Reaktion werden lokale Histozyten mobilisiert, Lymphozyten-/Plasmazell-Infiltrate werden dichter, Epitheloidzell-Reaktionen entstehen, und schließlich treten auch Riesenzellen in Erscheinung. Diese Form der nekrotisierenden Vaskulitis findet sich bei den granulomatösen Vaskulitiden vom Typ Wegener und Churg-Strauss (4, 13, 36) sowie bei der Riesenzellarteritis (RZA) vom Typ Takayasu und Horton (*Abbildung 2*).

Bei der Wegenerschen Granulomatose wurden neuerdings im floriden Stadium IgG-Antikörper gegen intrazytoplasmatische Granulozytenantigene (ACPA = anticytoplasmic polymorphonuclear antibodies) beschrieben (14, 39); eine pathogenetische Rolle dieser Autoantikörper ist sehr wahrscheinlich, da sie nur in den hochentzündlichen Phasen des M. Wegener und einiger generalisierter Vaskulitiden vorkommen. Neue pathogenetische Aspekte zeichnen sich auch bei der Polymyalgia rheumatica/RZA ab, wo kürzlich eine CRP-mediierte C'-Aktivierung an Gefäßstrukturen von Rattennierschnitten beschrieben wurde (28, 35). Ob bei den nekrotisierenden Vaskulitisformen die initiale Noxe stets vom Blut her in Form von gefäßspezifischen Antikörpern, IC oder C'-Komponenten in die Gefäßwände hineingelangt oder dort auch primär entstehen kann, ist unklar, beides ist jedoch denkbar.

Ein weiteres Klassifikationskriterium der Vaskulitiden ergibt sich aus dem anatomischen Befallsmuster (*Abbildung 3*). Die Riesenzellarteritis befällt große Arterien, vorzugsweise den Aortenbogen und seine Abgangsäste. Bei der morphologisch identischen Polymyalgia rheumatica sind mittlere und kleine Arterien des Karotis- und Iliaka-Gebietes segmental betroffen. Besonders bekannt ist der Befall der Arteria temporalis. Die Panarteritis (PAN) betrifft sowohl kleine mediahaltige Arterien als auch mediafreie Arteriolen, kann aber auch Glomerula befallen.

Abbildung 2: Immunpathologie primärer Vaskulitiden. Die Schönlein-Henoch-Purpura oder 'small vessel vasculitis' (SVV) entspricht einer Typ-III-Reaktion nach Coombs. Periarteriitis nodosa (PAN), granulomatöse Vaskulitis (M. Wegener, M. Churg-Strauss) und die Polymyalgia rheumatica/Riesenzellarteritis (RZA) sind Spielformen einer Typ-IV-Reaktion

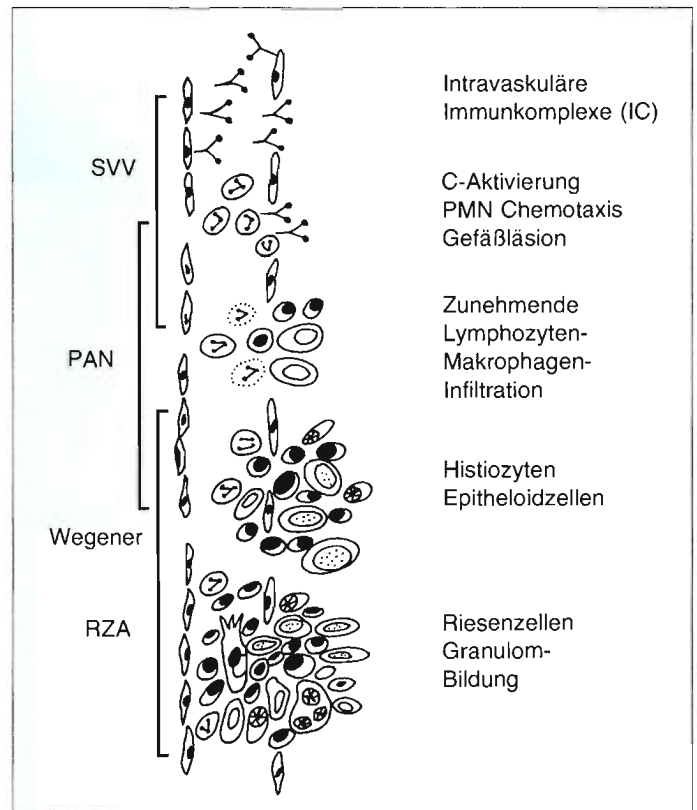


Tabelle 2: Primäre Vaskulitiden

1. Periarteriitis nodosa (PAN)

- a) generalisierte Form (Kussmaul, Maier)
- b) kutane Form (Ruiter, Winkelmann)

2. Hypersensitivitäts-Angiitis (SVV)

- a) generalisierte Form (Schönlein, Henoch)
- b) lokalisierte kutane Formen:
 - nekrotisierende Venulitis (Zeek, Soter)
 - Urtikaria-Vaskulitis (Soter)
 - Erythema elevatum diutinum (Radcliff-Crocker)

3. Granulomatöse Vaskulitiden

- a) systemische Formen:
 - Wegenersche Granulomatose
 - allergische Granulomatose mit Angiitis (Churg-Strauss)
 - Morbus Behcet
 - Polyangiitis overlap syndrom (Fauci)
- b) lokalisierte Formen:
 - Nasopharynx-Trachea (Midline Granuloma)
 - Lunge: lymphomatoide Granulomatose (Liebow)
 - bronchozentrische Granulomatose (Liebow)
 - nekrotisierende Sarkoid-Granulomatose (Liebow)
 - isolierte granulomatöse ZNS-Vaskulitis (Cupps)
 - Haut: kutane Churg-Strauss-Granulome
 - kutane lymphomatoide Granulomatose

4. Riesenzellarteritiden

- a) mittlere und kleinere Arterien: Arteriitis cranialis (Horton)
- Polymyalgia rheumatica
- b) Aortenbogen: Takayasu-Arteriitis

**Tabelle 2 a):
Sekundäre Vaskulitiden**

1. bei Autoimmunerkrankungen

- a) Rheumatoide Arthritis
- b) systemischer Lupus erythematoses
- c) Sklerodermie
- d) Dermato/Polymyositis
- e) autoimmune Lebererkrankungen (CAH, PBC)
- f) Sarkoidose
- g) Morbus Crohn

2. bei Infektionskrankheiten

- a) Streptokokken (rheumatisches Fieber)
- b) Hepatitis B, Herpes, Cocksackie
- c) Spirochaeten (Lues, Borreliose)
- d) Mykobakterien (TBC, Lepra)
- e) Parasitosen

3. bei malignen Erkrankungen

- a) Gammopathien, Kryoglobulinämien
- b) Leukämien, Lymphome
- c) angioimmunoblastische LAP
- d) solide Tumoren
- e) Vorhofmyxome

4. bei Intoxikationen

- a) Mutterkornalkaloide
- b) Schlangengift
- c) Nikotinabusus

5. durch Medikamente induziert

- a) nichtsteroidale Antiphlogistika
- b) Antibiotika
- c) Basistherapeutika (Gold, D-Pen)
- d) Zytostatika und Antimetabolite (Bleomycin)

Ähnlich verhält es sich mit dem Befallsmuster bei Morbus Wegener und der Churg-Strauss-Vaskulitis. Die leukozytoklastische Vaskulitis (SVV) manifestiert sich bevorzugt an postkapillären Venolen der unteren Extremität, kann aber auch den arteriellen Teil des Kapillarbettes betreffen und beim Morbus Schoenlein Henoch neben einer Nephritis eine hämorrhagische Enteritis verursachen. Die fünf pathoanatomischen Vaskulitis-Typen und ihre klinischen Korrelate sind in den *Abbildungen 4 bis 8* wiedergegeben.

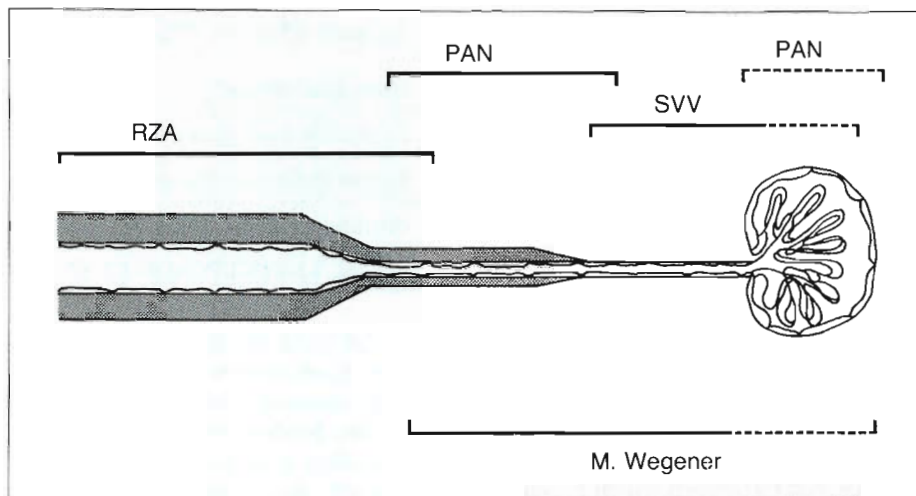


Abbildung 3: Anatomische Befallsmuster primärer Vaskulitiden (Abkürzungen siehe Abbildung 2)

Sekundäre Vaskulitiden

Zahlenmäßig spielen die sekundären Vaskulitiden eine größere Rolle als die primären. Besonders im Verlauf von Kollagenosen kommt es häufig zu vaskulitischen Läsionen. Dabei ist die Kapillaritis der Haut und/oder der serösen Häute beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) ein fast obligater Befund. Vaskulitische Obliterationen kleinerer Arterien und Venen sind ebenfalls häufig. Besonders gefürchtet ist ein zerebraler, kardialer oder renaler Vaskulitisbefall. Eher selten beobachtet man im Rahmen eines SLE thrombotische Verschlüsse größerer Extremitätenarterien (24). Jedes einseitige Raynaud-Phänomen sollte aber daran denken lassen.

Mehrere pathogenetische Mechanismen begünstigen beim SLE die Vaskulitistentstehung: Über einen genetisch oder verbrauchsbedingten C3-, C4- und/oder C2-Mangel (17) kommt es zu einer schlechten Opsonierung von IC mit C'-Komponenten. IC werden dadurch schlechter vom RES aufgenommen, zirkulieren länger, adhären vermehrt an Endothelzellen und Thrombozyten und schädigen sie (5, 20). Sinkt bei der rheumatoiden Arthritis die an sich hohe C'-Belastung der IC ab, so kommt es auch hier zu vermehrten vaskulitischen Läsionen wie Episkleritis, Perikarditis, Hautulzera und interstitieller Pneumonie (25, 26, 30).

Tabelle 2 b): Vaskulitis-Sonderformen

- 1. Endangiitis obliterans (Winiwater-Bürger)
- 2. Livedo racemosa generalisata (Ehrmann-Sneddon)
- 3. Purpura fulminans (Waterhouse-Friedrichsen)
- 4. thrombotisch-thrombozytopenes Pupura (Moschkowitz)
- 5. embolische Vaskulitiden (Osler, Janenay)
- 6. mukokutanes Lymphknotensyndrom (Kawasaki)
- 7. Paroxysmale Hämoglobinurie (Marchiafava)

Ein weiterer Pathomechanismus der Lupus-Vaskulitiden läuft über Antiphospholipid-Autoantikörper; in der Literatur werden sie auch unter dem Begriff „Lupus-Antikoagulant“ geführt. Diese Autoantikörper, die oft mit Kardiolipin reagieren (falsch positive Lues-Reaktion) und Phospholipide in der Thrombozytenmembran sowie in Gerinnungsfaktoren (zum Beispiel Faktor VIII) erkennen, führen über Thrombozytenaggregation und Freisetzung von Mediatoren (Thromboxan, Serotonin) zu Thrombozytopenie.

nien, arteriellen und venösen Thrombosen sowie Fehlgeburten bei jungen Frauen (15). Eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) bildet ein typisches Indiz für diesen Autoantikörper-Typ mit hohem sekundären Vaskulitis-Risiko.

In einzelnen Labors stehen jetzt empfindliche ELISAs zur Erfassung von Antiphospholipid-Antikörpern bereit, so daß in Zukunft ungeklärte Thromboseerkrankungen auch in diese Richtung abgeklärt werden können. Wiederum anders scheinen die schwer beeinflussbaren Vaskulitiden bei Sklerodermie zu entstehen. In Serien solcher Patienten wurden in jüngster Zeit endothelzelltoxische Faktoren isoliert, die als Leukotrien B4 (LTB4) identifiziert werden konnten (9). Andere Autoren (41) beschrieben Endothelzell-Wachstumsfaktoren („platelet derived growth factor“

Tabelle 3: Labor-Klassifikation von Vaskulitiden

Serumparameter*)	BSG	CRP	C3	C4	CH50	C3d
hypercomplementämisch	> 50	> 3	> 1,0	> 0,5	> 50	> 10
hypocomplementämisch	>< 50	< 3	< 0,6	< 0,2	< 20	> 10
normocomplementämisch	< 50	< 1	n	n	n	n

*) BSG: 1 Std.; CRP: mg/dl; C3: g/l; C4: g/l; CH50: U/ml; C3d: mg/d

= PDGF), die für die zwiebelschalartigen Endothelzell- und Mediazellproliferationen bei Kollagenosen oder der Endangiitis obliterans verantwortlich sein könnten.

Auch der Livedo racemosa generalisata mit zerebrovaskulären Störungen (Morbus Ehrmann/Sneddon) scheint eine okklusive, progrediente Arteriopathie kleiner und mittelgroßer Gefäße besonders an der Kutis/Subkutis-Grenze zugrun-

dezuliegen (42, 43, 44). Histologisch werden Gefäßobliterationen durch Einsprossung von Muskelzellen gesehen (45). Eine neuere Studie von Lubach et al. (46) zeigt eine Prädominanz von Frauen; Nikotinabusus (81 Prozent) und Antikonzeptiva (68 Prozent) werden vermehrt berichtet. Raynaud-Phänomen ist obligat, aber auch Hypertonus (83 Prozent) und Herzklappenfehler (35 Prozent) kommen gehäuft vor, so daß für die Hirninfarkte (56 Prozent) auch Mikroembolien diskutiert werden müssen. In dieser Studie wurde bei 11 von 17 Patienten endothelzell-toxische Aktivität im Serum gemessen.

Die arterielle und venöse Thrombosegefährdung bei „paroxysmaler“ Hämoglobinurie (PNH) beruht auf einer erhöhten Thromboxanfreisetzung und Aggregationsneigung der Thrombozyten, die ebenso wie die Erythrozyten der Patienten aufgrund eines Membrandefektes (Mangel an C8-Bindungsprotein) eine erhöhte Empfindlichkeit für C'-medierte Lyse aufweisen (47, 48). Darüber hinaus wirkt das Stroma von lysierten Erythrozyten thrombogen.

Ausgeprägte toxisch-nekrotisierende Gefäßläsionen entstehen auch als Folge von Kryoglobulinämien, die nach Brouet et al. (2, 16, 27) in drei Formen unterteilt werden können: Typ I umfaßt kältelabile monoklonale Gammopathien; Typ II steht für gemischte Kryoglobulinämien mit einem monoklonalen und einem polyklonalen Anteil, und Typ III definiert Kryoglobulinämien mit ausschließlich polyklonalem Ig-Anteil. In Abhängigkeit vom involvierten Immunglobulin-Isotyp können die kaltebedingten, intravasalen Kryoglobulin-Präzipitate auch die C'-Kaskade aktivieren und dadurch Gefäßläsionen induzieren. Abzu-

Tabelle 4: Entzündungs-Parameter und Vaskulitisformen (orientierende pathologische, klinische, diagnostische und therapeutische Zuordnung)

hypercomplementämisch	hypocomplementämisch	normocomplementämisch
nekrotisierend granulomatös Riesenzell-Arteriitis	leukozytoklastisch nekrotisierend	Intima-/Media- Proliferation
infektiöse Vaskulitis Panarteriitis M. Wegener Churg-Strauss Riesenzell-Arteriitis tumorassoziierte Vaskulitis Medikamenten-Allergie rheumatoide Arthritis Henoch-Purpura	SLE, MCTD mixed cryoglobulinemia Henoch-Purpura Komplement-Defekte Immunozytom, NHL	Sklerodermie (PSS) Endangiitis obliterans Livedo racemosa SLE, MCTD
<u>Blutkulturen</u> Bakteriologie Virologie ACPA RF, AST, PMR-Reaktion (Cryo-)Fibrinogen Kryoglobuline Tumormarker Phospholipid-AK AMA, SMA	<u>ANA, ds-DNA-AK</u> <u>Kryoglobuline</u> Paraproteine RF (monoklonal) Immunkomplexe C'-Analyse Virologie Phospholipid-AK Bakteriologie	ANA, Scl 70 Serumlipide Phospholipid-AK Endothelzell-Toxine Anti-Elastin-AK
<u>Antibiotika</u> Steroide Cyclophosphamide Plasmapherese Antikoagulantien	Steroide Antimetabolite Cyclosporine A Cyclophosphamide Plasmapherese NSA Ca ⁺⁺ -Antagonisten	Isovolemische Dilution Ca ⁺⁺ -Antagonisten Pentoxiphyllin Schlangengift NSA Steroide

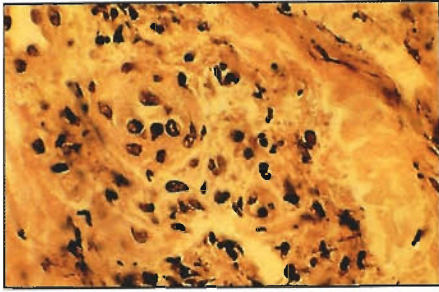


Abbildung 4: Leukozytoklastische Vaskulitis (SVV) der Haut bei Schönlein-Henoch-Vaskulitis. Befallen sind die postkapillären Venulen. Histologisch sieht man vorwiegend zerfallende Granulozyten (HE, $\times 196$)

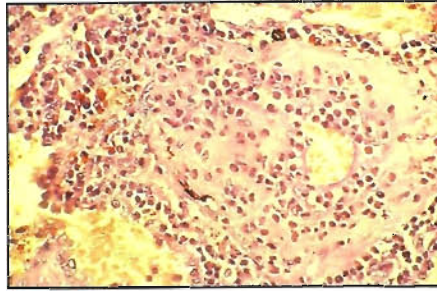


Abbildung 5: Granulomatöse Vaskulitis der Lunge mit Eosinophilen in der Gefäßwand und den umgebenden diskreten Granulomen. Histologisch ist der Befund mit einer Churg-Strauss-Vaskulitis vereinbar, klinisch lag das Vorbild eines M. Wegener vor (HE, $\times 196$)

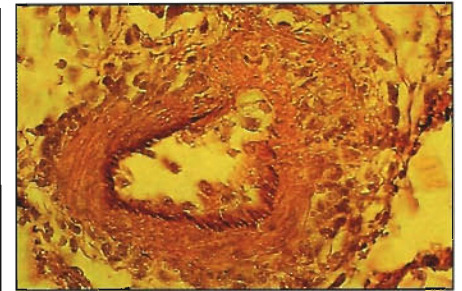


Abbildung 6: Nekrotisierende Vaskulitis der Haut bei Panarteriitis nodosa (EvG, $\times 315$)

grenzen sind die Kryoglobulinämien von den Kryofibrinogenämien, bei denen die kältelabile Eiweißfraktion nur im Plasma, nicht aber wie bei den Kryoglobulinämien im Serum vorkommt. Kryofibrinogenämien neigen eher zu Blutungen, seltener zu thrombotischen Verschlüssen.

Verschiedene Infektionskrankheiten sind seit vielen Jahren als Vaskulitisursache bestens bekannt (29). Erwähnt seien hier nur Streptokokken (Scharlach), Spirochaeten (Lues, Borreliose), Mykobakterien (Tuberkulose, Lepra), Viren (Hepatitis-B, HIV, CMV) und Parasitosen (Larva migrans, Filariosis, Leishmaniasen u. a. m.). Beim Kawasaki-Syndrom gibt es Hinweise für eine Endothelzellinfektion mit einem

noch nicht näher definierten Retrovirus. Eine Reihe von soliden Tumoren (zum Beispiel Pankreas-Karzinom) führen zum Teil über den Weg einer Kryofibrinogenämie zu einem erhöhten Thrombophlebitisrisiko (23). In besonders tückischer Weise können Vorhofmyxome oder subakute bakterielle Endokarditiden durch Mikroembolien rezidivierende vaskulitische Läsionen vortäuschen. Zu foudroyanten, lebensbedrohlichen Gefäßläsionen kommt es auch im Rahmen von disseminierten intravasalen Verbrauchskoagulopathien, zum Beispiel bei Meningokokken- oder Pneumokokkensepsis (Waterhouse-Friederichsen-Syndrom). Verschiedene Intoxikationen (Mutterkornalkaloide, Kobragift)

und Medikamentenallergien vermögen ebenfalls dramatische vaskulitische Läsionen zu verursachen.

Differentialdiagnose und Therapieprinzipien

Die vaskulitische Differentialdiagnose umfaßt also ein weites Feld internistischer, dermatologischer und neurologischer Erkrankungen. Eine sorgfältige pathogenetische Abklärung dieser Krankheitsbilder ist von äußerster Wichtigkeit für die einzuschlagende Therapie.

Bei unklaren generalisierten Vaskulitiden bewährt sich in unserer Erfahrung eine Unterteilung in normo-, hypo- und hyperkomplementämische Formen (Tabellen 3, 4). Zu den hypokomplementämischen Vaskulitiden (CH50, C3, C4 erniedrigt, C3d erhöht, CRP nur gering erhöht) zählen typischerweise der SLE, Kryoglobulinämien, C'-Defekte, Virusinfekte, seltener subakute bakterielle Infekte. Steroide, Immunsuppressiva und Plasmaaustausch stehen hier im Vordergrund der therapeutischen Überlegungen.

Bei den hyperkomplementämischen Formen (CRP und Fibrinogen stark erhöht, CH50, C3, C4, Cd3 hochnormal bis deutlich erhöht) ist in erster Linie an eine okkulte bakterielle Infektion, zum Beispiel subakute Endokarditis zu denken; deswegen ist man gut beraten, diese Formen stets auch antibiotisch zu behandeln; in zweiter Linie kommen rheumatische Erkrankungen (RA, PMR, post- und parainfektiose

Tabelle 5: Therapie der primären Vaskulitiden

Vaskulitis-Typ	Medikamente	Sonstiges
PAN	PRED, CYCLO Dapsone	Plasmapherese + CYCLO-Stoßtherapie
Wegener Behcet Midline Granulom	PRED, CYCLO, AZA Cyclosporin A	Plasmapherese + CYCLO-Stoß, Dialyse Radiatio
Churg-Strauss	PRED, CYCLO AZA, Salicylate	Plasmapherese + CYCLO-Stoßtherapie
SVV, Schönlein-Henoch-Purpura	PRED, Salicylate, Sulphapyridine, AZA Cyclosporin A	Noxen ausschalten, Plasmapherese + CYCLO-Stoß
Takayasu	PRED, AZA, Cyclosporin A, Salicylate	Gefäßersatz
RZA/PMR	PRED, Salicylate Cyclosporin A, AZA	Augenkontrollen

*) PRED = Prednisone; CYCLO = Cyclophosphamid; AZA = Azathioprine

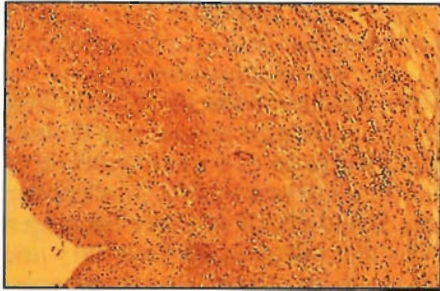


Abbildung 7: Riesenzellerarteriitis der A. temporalis bei M. Horton und gleichzeitiger Polymyalgia rheumatica (HE, $\times 32$)

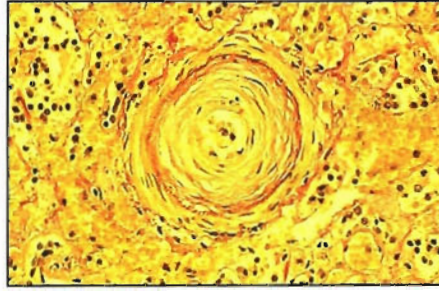


Abbildung 8: Zwiebelschalenartige Intima- und Media-Proliferation einer Nieren-Arteriole bei progressiver Sklerodermie (EvG, $\times 180$)

Rheumatoide), M. Wegener, Sarkoidose, M. Behcet, RZA, Medikamentenallergien und solide Tumoren in Frage.

Sind Blutkulturen bei diesen Patienten mehrfach negativ und bessert sich das schwere vaskulitische Krankheitsbild nicht unter Antibiotika, so sollte man nicht zögern, auch bei diesen Fällen Steroide (100 mg Prednison alle acht Stunden i.v.) und eventuell Plasmapheresen in Kombination mit einer Endoxan-Stoßtherapie (0,5 bis 1,0 g/m²) einzusetzen (49, 50).

Bei den normokomplementämischen Vaskulitiden handelt es sich vorwiegend um okklusive Arteriopathien, bedingt durch zwiebelschalenartige Intima- und Mediaproliferationen mit zusätzlich aufgepfropften Thrombosen, wie sie typischerweise bei Sklerodermie, Endangiitis obliterans und der Livedo racemosa vorkommen. Therapeutisch sind diese Erkrankungen wegen ihres schleichenden Verlaufes besonders schwer beeinflussbar.

Im Rahmen der primären Vaskulitiden kommen vorwiegend Prednison, Immunsuppressiva, Zytostatika und Plasmapheresen zum Einsatz (Tabelle 5). Bei den sekundären Vaskulitiden steht die Therapie des Grundleidens im Vordergrund. Fatale therapeutische Irrtümer können entstehen, wenn eine zugrundeliegende Erkrankung nicht mit äußerster Sorgfalt vor Therapiebeginn abgeklärt wurde. Beispiele hierfür sind die fälschliche Steroid-Behandlung einer als Polymyalgia rheumatica verkannten subakuten Endokarditis, die verfehlte Therapie einer paraneoplastischen Vaskulitis, die ver-

säumte zytostatische Behandlung einer Kryoglobulinämie oder die inadäquate antibiotische Behandlung einer bakteriellen, infektaergerischen oder parasitären Vaskulitis.

Es lohnt sich also, die Differentialdiagnose der Vaskulitiden gründlich zu bedenken, die Diagnosesicherung mit aller Sorgfalt zu betreiben und die anschließende Therapie konsequent durchzuführen.

Professor E. Herbst und Dr. H. Laaff vom Pathologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg bin ich für die Überlassung der histologischen Befunde zu bestem Dank verpflichtet.

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Hans H. Peter
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung Rheumatologie und
Klinische Immunologie
Hugstetter Straße 55
7800 Freiburg

FÜR SIE REFERIERT

Gene für Schizophrenie auf Chromosom 5

Schizophrenie war bei zwei Verwandten asiatischer Herkunft mit leichter Dismorphie und einer distinkten autosomalen Anomalie assoziiert.

Beide zeigten in der Chromosomenanalyse eine partielle Chromosom-5-Trisomie. Der Befund des Auftretens von Schizophrenie und eine partielle Trisomie des Chromosom 5 in der Familie legt nach Ansicht der Autoren dort eine potentielle Lokalisierung eines oder mehrerer mit Schizophrenie gekoppelter Gene nahe. Jhn

Bassett, Anne S. et al.: Parital Trisomy Chromosome 5 Cosegregating with Schizophrenia, *The Lancet I* (1988) 799-801

Dr. Anne S. Bassett; New York State Psychiatric Institute, Box 58, 722 W 168th St., New York, NY 10032, USA.

BERICHTIGUNG

Der spezifische Antagonist „Flumazenil“ bei Benzodiazepin-Intoxikation

Zu dem Beitrag in Heft 42 vom 20. Oktober 1988 sind insofern Mißverständnisse entstanden, als eine Abteilung für Zentrale Diagnostik dem Universitätsklinikum zugeordnet wurde. Nach Rücksprache zwischen dem Dekan und den Verfassern stammt die Arbeit aus der

Abteilung für Zentrale Diagnostik der Rheinischen Landes- und Hochschulklinik im Universitätsklinikum Essen der Gesamthochschule Hufelandstraße 55 · 4300 Essen
MWR