

Aus der Poliklinik für Rheumatologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. W.L. Gross

Differenzierung zwischen dem Churg-Strauss Syndrom und
dem Hypereosinophilen Syndrom anhand eines künstlichen
neuronalen Netzwerkes

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Susanne Posch
aus Bützow

Lübeck 2008

1. Berichtstatter: PD Dr. med. B. Hellmich

2. Berichtstatter/ Berichtstatterin: Prof. Dr. med. S. Krüger

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.03.2009

Inhaltsverzeichnis

I. Tabellenverzeichnis.....	V
II. Abbildungsverzeichnis.....	VII
III. Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung	1
1.1 Hypereosinophile Syndrome.....	1
1.1.1 Krankheitsbilder	1
1.1.1.1 Churg-Strauss Syndrom	1
1.1.1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	1
1.1.1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.1.1.3 Klinik und Klassifikation.....	2
1.1.1.1.4 Therapie und Prognose.....	6
1.1.1.2 Das Hypereosinophile Syndrom	7
1.1.1.2.1 Definition und Epidemiologie.....	7
1.1.1.2.2 Pathogenese	8
1.1.1.2.3 Klinik.....	8
1.1.1.2.4 Therapie und Prognose.....	9
1.1.2 Klassifizierung und Differentialdiagnose.....	10
1.2 Entscheidungsunterstützung.....	12
1.2.1 Künstliche neuronale Netze	12
1.2.1.1 Funktionsweise	13
1.3 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	14
1.3.1 Fragebogen SF-36 (Short Form Health Survey)	14
1.4 Fragestellung	15
2. Patienten und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv	17
2.2 Diagnosekriterien	17
2.3 Erfassung der retrospektiven Daten.....	18
2.4 Parameter für die Studie	22
2.5 Statistische Methoden.....	24
2.5.1 Univariate Analyse	24
2.5.2 Multivariate Analyse	25
2.5.2.1 Künstliche neuronale Netze.....	25
2.5.2.2 Logistische Regression.....	25
2.5.2.3 Klassifikationsbaum	26

2.6 Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität mit dem SF-36.....	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Klinische Zeichen des CSS und HES	29
3.1.1 Prodromalphase	29
3.1.2 Erste Krankheitssymptome – Erstmanifestation der Syndrome	30
3.1.3 Organmanifestationen des CSS und HES über den Gesamtverlauf ...	32
3.1.4 Serologisch – immunologische Befunde beim CSS und HES	35
3.1.4.1 Hypereosinophilie und unspezifische Entzündungsparameter.....	35
3.1.4.2 Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper in der Gruppe der CSS-Patienten.....	36
3.1.4.3 Vergleich zwischen HES-Patienten und ANCA-positiven sowie ANCA-negativen CSS-Patienten	39
3.2. Histopathologische Befunde beim CSS und HES.....	40
3.2.1 Histopathologische Befunde beim CSS.....	40
3.2.2 Histopathologische Befunde beim HES.....	42
3.4. Differenzierungsmöglichkeiten zwischen CSS und HES.....	45
3.4.1 Univariate Analyse	45
3.4.2 Multivariate Analyse	49
3.4.2.1 Differenzierung durch künstliche neuronale Netze	49
3.4.2.2 Differenzierung mittels Klassifikationsbaum und logistischer Regression	50
3.5 SF-36 – Lebensqualität beider Patientengruppen.....	52
3.5.1 Vergleich der Lebensqualität beider Patientengruppen mit der Allgemeinbevölkerung	53
4. Diskussion	55
4.1 Methodenkritik	55
4.1.1 Datenerfassung.....	55
4.1.2 Datenauswertung mit Hilfe von KNN.....	56
4.2. Klinische Zeichen des CSS und des HES im Vergleich.....	57
4.2.1 Prodromalphase.....	57
4.2.2 Organmanifestationen zu Beginn und im Gesamtverlauf der Erkrankungen.....	58
4.2.3 Serologisch-immunologische und histopathologische Befunde.....	61
4.2.4 ANCA in der Gruppe der CSS-Patienten.....	62
4.2.5 Vergleich zwischen HES-Patienten und ANCA-positiven bzw. -negativen CSS-Patienten.....	66
4.2.6 Klassische Klassifikationskriterien für CSS und HES.....	66
4.3 Differenzierungsmöglichkeiten zwischen CSS und HES.....	67

4.3.1 Differenzierung mit Hilfe des KNN.....	67
4.3.3 KNN im Vergleich zum Klassifikationsbaum und der logistischen Regression	68
4.4 Lebensqualität der CSS- und HES-Patienten und im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	69
5. Zusammenfassung.....	71
6. Literaturverzeichnis	74
7. Anhang	82
8. Danksagung	89
9. Lebenslauf	90

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Klinische Manifestationen beim Churg-Strauss Syndrom (Daten von 33, 58, 89).....	3
Tabelle 2.	Kriterien für die Diagnose oder Klassifikation des CSS (11, 49, 58, 65).....	5
Tabelle 3.	Maß der Krankheitsausdehnung: Disease extent index (DEI) – Untersuchungen in den einzelnen Organsystemen.....	20
Tabelle 4.	Klinische Symptome des CSS in den einzelnen Organsystemen	21
Tabelle 5.	Organmanifestationen des HES.....	21
Tabelle 6.	Relevante Parameter für die uni- und multivariaten Analysen....	23
Tabelle 7.	Charakterisierung der 128 Patienten.....	29
Tabelle 8.	Symptome und Zeichen der Patienten in der Prodromalphase ..	30
Tabelle 9.	Manifestationsorte der ES des CSS (n = 92) und HES (n = 36) geordnet nach der Häufigkeit in den Organsystemen	31
Tabelle 10.	Organmanifestationen im gesamten Krankheitsverlauf von 92 Patienten mit einem CSS und 36 mit einem HES im Vergleich..	35
Tabelle 11.	Klinische Zeichen bei CSS-Patienten (n = 92) im Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des Nachweises von ANCA	38
Tabelle 12.	Histopathologische Befunde von 92 Patienten mit CSS.....	42
Tabelle 13.	Charakterisierung der CSS-Patienten nach den klassischen Klassifikationskriterien im Überblick	44
Tabelle 14.	Auflistung der HES-Kriterien nach Chusid et al.....	45
Tabelle 15 a.	Parameter in der prodromalen Phase	46
Tabelle 15 b.	Organbeteiligung bei der Erstmanifestation	46
Tabelle 15 c.	Parameter im gesamten Krankheitsverlauf	47
Tabelle 15 d.	Laborparameter und Histologiebefunde	48
Tabelle 15 e.	Parameter zur Krankheitsaktivität.....	49
Tabelle 16.	Gegenüberstellung der Ergebnisse der drei angewendeten multivariaten Analysemethoden.....	50
Tabelle 17.	Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Subskalen beim CSS (n = 24) und HES (n = 6)	52
Tabelle 18.	Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Subskalen beim CSS (n = 24) und der Normstichprobe (n = 49).....	54
Tabelle 19.	Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Subskalen beim HES (n = 6) und der Normstichprobe (n = 49) .	54
Tabelle 20.	Klinische Manifestationen des CSS und HES – Vergleich eigener Daten mit Studien aus der Literatur	59

Tabelle 21.	Klinische Manifestationen bei CSS-Patienten mit und ohne ANCA-Nachweis – Vergleich eigener Daten mit Studien aus der Literatur (NA = keine Angabe).....	65
-------------	---	----

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Schematischer Aufbau eines dreischichtigen KNN vom feed forward Typ	14
Abbildung 2.	Organmanifestationen der HES-Patienten, der CSS-Patienten mit und ohne ANCA-Nachweis	39
Abbildung 3.	Histopathologische Befunde mit extravaskulären eosinophilen Gewebsinfiltrationen bei HES-Patienten	43
Abbildung 4.	Darstellung eines Klassifikationsbaumes mit den relevanten Parametern	51
Abbildung 5.	Darstellung der mittleren Werte aller 8 Subskalen der CSS-, HES-Patienten und einer Normstichprobe	53

III. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
cANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit klassischer Fluoreszenz
CHCC	Chapel Hill Konsensuskonferenz
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Churg-Strauss Syndrom
DEI	Disease Extent Index
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
ED	Diagnosestellung
EDN	Eosinophiles Neurotoxin
ELISA	Enzyme linked immunosorbens assay
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
EOS	Eosinophilie
ES	Erstsymptome
GC	Glukokortikoide
GIT	Gastrointestinaltrakt
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IL	Interleukin
INF	Interferon
KNN	Künstliches neuronales Netzwerk
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfähigkeit
LQ	Lebensqualität
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
NIH	National Institute of Health
NNH	Nasennebenhöhle
pANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärer Fluoreszenz

PE	Probenentnahme
PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheres Nervensystem
PR3	Proteinase 3
PSYCH	Psychisches Wohlbefinden
SCHM	Körperliche Schmerzen
SF-36	Short Form Health Survey-36
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
TR	Teilremission
VITA	Vitalität
VR	Vollremission
WG	Wegenersche Granulomatose
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Hypereosinophile Syndrome

Eine Eosinophilie, definiert als Erhöhung der absoluten Eosinophilenzahl im peripheren Blut, ist ein in der internistischen Praxis nicht selten anzutreffender Befund. In der Mehrzahl der Fälle ist die Eosinophilie mit Werten von 600 bis 1000/ μL nur gering bis leichtgradig ausgeprägt und ist dann häufig Ausdruck einer allergischen Diathese (82). In Ländern mit ungenügenden hygienischen Verhältnissen bzw. bei entsprechender Reiseanamnese sollte zudem an eine parasitäre Infektion gedacht werden. Seltener ist eine Eosinophilie Ausdruck bestimmter Lungenerkrankungen wie der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose oder der eosinophilen Pneumonie, einer eosinophilen Gastroenteritis, von Malignomen oder Autoimmunerkrankungen. Falls eine Hypereosinophilie über einen längeren Zeitraum besteht und die oben genannten kausalen Faktoren ausgeschlossen werden können, müssen die Diagnosen eines Churg-Strauss Syndroms (CSS) oder eines Hypereosinophilen Syndroms (HES) in Erwägung gezogen werden (20).

1.1.1 Krankheitsbilder

1.1.1.1 Churg-Strauss Syndrom

1.1.1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Churg-Strauss Syndrom gehört zur Gruppe der Vaskulitiden und ist definiert als eine nekrotisierende Vaskulitis, welche fast ausschließlich bei Patienten mit einem länger bestehenden Asthma bronchiale auftritt und mit einer Hypereosinophilie einhergeht (42). Dieses Syndrom ist nach den Pathologen Jacob Churg und Lotte Strauss benannt, die 1951 erstmals an 13 Patienten mit Asthma und Hypereosinophilie eine disseminierte nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Blutgefäße in Assoziation mit einer paravasalen eosinophilen Entzündung und Gewebseosinophilie beschrieben. Als drittes Kriterium führten sie das Vorhandensein extravaskulärer Granulome an und bezeichneten diese Entität als „Allergische Granulomatose und Angiitis“ (11). Später wurde diese Erkrankung in „Churg-Strauss Syndrom“ (CSS) umbenannt,

um die Entstehung einer Vaskulitis bei Patienten mit Asthma bronchiale und Hypereosinophilie zu beschreiben.

Die Erkrankung ist mit einer Inzidenz von < 1-3,4/ Million/ Jahr in Westeuropa und allein in Deutschland mit 1/ Million/ Jahr sehr selten (31, 77). Unter allen Asthmapatienten dagegen steigt sie auf 14-75/ 1 Million Personenjahre (39, 63). Das CSS betrifft beide Geschlechter gleichermaßen und kann in jedem Alter auftreten.

1.1.1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie ist unbekannt. Diskutiert wird die Induktion einer allergischen Reaktion mit konsekutiver Entwicklung einer Eosinophilie und Vaskulitis zum Beispiel durch inhalierte Antigene, Vakzine, Infektionen oder Medikamente (42). Zudem wird vermutet, dass Asthmatherapeutika wie die Leukotrienrezeptorantagonisten eine rasche Glukokortikoidreduktion ermöglichen und so ein latentes CSS demaskieren (43). Latente Frühformen des CSS, welche sich unter Dosisreduktion oraler Glukokortikoide (GC) entwickelten, wurden bereits in der Vergangenheit beobachtet und als „Formes Frustes“ bezeichnet (10). Pathogenetisch führt zum einen die Freisetzung von Toxinen wie dem eosinophilen kationischen Protein (ECP) oder dem eosinophilen Neurotoxin (EDN) aus den eosinophilen Granulozyten zu einer Gewebsschädigung. Für das CSS ergaben sich außerdem Hinweise für eine pathogenetische Rolle von T-Zellen. So produzieren in vitro kultivierte T-Zelllinien einer Subgruppe von Patienten mit einem CSS vermehrt IL-4 und IL-13 (52). Der potenteste Regulator der Produktion und Aktivierung Eosinophiler ist das IL-5. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass mononukleäre Zellen von Patienten mit CSS nach in vitro Stimulation signifikant mehr IL-5 freisetzen (41). Die klinische Relevanz dieser Befunde zeigt sich in der therapeutischen Wirksamkeit von rekombinantem Interferon- α (IFN- α) (92), da INF- α die IL-5 Produktion in vitro inhibiert (24).

1.1.1.1.3 Klinik und Klassifikation

Prinzipiell verläuft das CSS in drei klinisch distinktiven Phasen. Initial (Prodromalphase) entwickelt sich ein schweres Asthma bronchiale oft zusammen mit einer Sinusitis und gelegentlich ist bereits ein Anstieg der Eosinophilen im Blut

zu verzeichnen (8, 13, 58). Der ersten Phase folgt eine Blut- und Gewebseosinophilie mit eosinophiler Infiltration multipler Organe, vor allem in pulmonale oder gastrointestinale Organsysteme. Im weiteren Verlauf tritt dann in der dritten (vaskulitischen) Phase mehrere Jahre nach dem Auftreten des Asthma bronchiale eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße hinzu (61). Eine definitive Diagnosestellung ist lediglich in diesem Stadium aufgrund der hier auftretenden Vaskulitis möglich.

Neben dem Asthma und der Eosinophilie (meist deutlich über 1500/μl) kann das CSS als systemische Erkrankung grundsätzlich jedes Organ betreffen. Die Ausprägung der Symptomatik ist daher sehr variabel und abhängig vom Krankheitsstadium sowie den jeweils befallenen Organen. (Tabelle 1)

Dabei sind die häufigsten klinischen Manifestationen flüchtige pulmonale Infiltrate, Sinusitis, Schwerpunktneuropathie, Purpura, eine gastrointestinale und kardiale Beteiligung. Der typische gastrointestinale Befall äußert sich häufig als Folge der Gewebseosinophilie als eosinophile Gastroenteritis und/ oder Kolitis mit diffusen abdominellen Beschwerden, Diarrhoen und Blutungen aus dem GIT (8, 31, 33, 58, 68, 69, 89).

Organe	Manifestationen	Häufigkeit (%)
Respirationstrakt	Asthma	96-100
	Pulmonale Infiltrate	62-77
	Sinusitis	60
	Pleuraerguss	29
Peripheres Nervensystem	Mononeuritis multiplex, PNP	75
ZNS	Ischämie, Epilepsie	8
Haut	Palpable Purpura	31
	Nodula (kutan oder subkutan)	19
	Urtikaria	8
Bewegungsapparat	Arthralgien	40
	Myalgien	54
	Arthritis	15
Kardiovaskulär	Perikarderguss	23
	Myokarditis, Koronarvaskulitis	22-26
Gastrointestinaler Trakt	Abdominelle Schmerzen	17-44
	Blutige Diarrhoe	
Niere	Glomerulonephritis	20-47

Tabelle 1. Klinische Manifestationen beim Churg-Strauss Syndrom (Daten von 33, 58, 89)

Das CSS zählt gemeinsam mit der Wegenerschen Granulomatose (WG) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, da diese drei Entitäten mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) in Verbindung gebracht wurden und zusätzlich gemeinsame klinische und immunpathologische Charakteristika aufweisen, vor allem die fehlenden Ablagerungen von Immunkomplexen bei der Vaskulitis. Man spricht von der sogenannten Pauci-immunen Vaskulitis im Gegensatz zu anderen primären Kleingefäßvaskulitiden, die durch die Anwesenheit von Immunkomplexen charakterisiert sind (32, 47). Trotz ANCA-assoziiertes Vaskulitis konnten diese Antikörper bei CSS-Patienten in bisherigen Studien in weniger als 40-70% der Fälle nachgewiesen werden, im Vergleich zu WG und MPA, bei denen die Prävalenz der ANCA bis zu 100% liegt (36, 51, 88). Weisen Patienten mit CSS im aktiven Krankheitsstadium ANCA auf, haben diese in ca. 75% der Fälle ein perinukleäres Fluoreszenzmuster in der indirekten Immunfluoreszenz (pANCA) mit dem spezifischen Zielantigen Myeloperoxidase (MPO) im ELISA. ANCA mit zytoplasmatischer Immunfluoreszenz (cANCA) und Antikörper gegen Proteinase 3 (PR3) sind beim CSS in nur etwa 10% der ANCA-positiven Fälle nachweisbar. Deshalb können zwar positive ANCA (vor allem MPO-pANCA) die klinische Diagnose der primären systemischen Vaskulitis CSS unterstützen, spielen aber aufgrund der geringen Sensitivität eher eine untergeordnete Rolle. Ein CSS ist keinesfalls bei negativen ANCA auszuschließen. Patienten mit nachgewiesenen ANCA weisen im Vergleich zu ANCA-negativen Patienten häufiger eine Nierenbeteiligung oder Polyneuropathie auf (81, 88).

Die Bestimmung des ECP kann über die Bestimmung der Eosinophilenzahl hinaus indirekte Hinweise auf den Gesamteosinophilenbestand im Körper einschließlich der ins Gewebe infiltrierten Zellen geben.

Zur Diagnosefindung eines CSS und zur Differenzierung zu anderen Vaskulitiden wurden im Verlauf mehrere Klassifikationskriterien entwickelt. (siehe Tabelle 2)

Kriterien	Churg & Strauss (1951)	Lanham et al. (1984) ¹	ACR (1990) ^{2,3}	Chapel Hill (1994) ¹
Bluteosinophilie	+	+	+	+
Asthma	+	+	+	+
Vaskulitis	+	+ ⁴	+ ³	+
Granulome (Biopsie)	+		+	
Gewebseosinophilie	+		+	+ ⁵
Fibrinoide Nekrose	+			
Neuropathie			+	
Pulmonale Infiltrate			+	
Nasennebenhöhlenveränderungen			+	

¹ Es müssen alle Merkmale vorhanden sein

² Mindestens 4 Merkmale müssen präsent sein

³ Klassifikationskriterien für Patienten mit bereits bestehender Vaskulitisediagnose

⁴ Anzeichen extrapulmonaler Vaskulitis an mindestens 2 Organen

⁵ Respirationstrakt

Tabelle 2. Kriterien für die Diagnose oder Klassifikation des CSS (11, 49, 58, 65)

Initial resultierte die Diagnose CSS von Churg und Strauss aus Materialuntersuchungen von Obduktionen unbehandelter Patienten und spiegelte den schwerwiegendsten Verlauf dieser Erkrankung wider (11). Die drei von ihnen beschriebenen histologischen Zeichen (nekrotisierende Vaskulitis, extravaskuläre Ansammlung von Eosinophilen und Granulomen) wurden extrem selten gemeinsam in einer Biopsie gefunden (58). Überhaupt ist es in nur 50% der Fälle mit klinischer Diagnose eines CSS möglich, eine Vaskulitis in einer Biopsie zu sichern (33, 58, 89). Daher wurden 1984 von Lanham et al. Kriterien zur Diagnosefindung ohne direkten histologischen Nachweis vorgeschlagen. So müssen demnach das Asthma, die Eosinophilie und konkrete Anzeichen für eine Vaskulitis, wie zum Beispiel Mikrohämaturie mit Erythrozytenzylindern und glomerulärer Proteinurie oder Mononeuritis multiplex als typische klinische Zeichen einer Vaskulitis, an mindestens zwei extrapulmonalen Organen vorhanden sein (58). Jedoch bringen diese Kriterien ebenfalls Probleme mit sich, da sich zum einen bei einigen Patienten ein Asthma bronchiale erst nach Auftreten der Vaskulitis entwickelt, eine bei beispielsweise schwerem Asthma erforderliche Glukokortikoidtherapie die Bluteosinophilie maskiert oder die Anzeichen einer Vaskulitis an nur einem Organ auftreten (42). Bei bestehender Vaskulitisediagnose

als Grundvoraussetzung gibt es die Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (ACR), welche 1990 entwickelt wurden. Mit diesen Kriterien können die Patienten bei bestehender Vaskulitis sehr gut aufgrund des Vorhandenseins typischer Zeichen aber auch unter der Berücksichtigung der Individualität (wie z.B. Fehlen eines Asthma bronchiale) dem CSS zugeordnet werden. Dabei müssen nicht alle der 6 vorgegebenen Merkmale erfüllt sein, um die Diagnose CSS stellen zu können (4 von 6 Kriterien machen die Diagnose wahrscheinlich) (65). Jedoch ist diese Klassifikationsart zur primären Diagnosestellung ohne Vaskulitissicherung bei geringer Sensitivität und Spezifität nicht geeignet (73). Auch die Definition der Chapel Hill Konsensus-Konferenz von 1994, die eine eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes sowie nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße assoziiert mit Asthma und Bluteosinophilie als CSS beschreibt, hat bei ebenfalls fehlenden typischen Histologien in vielen Fällen ihre Grenzen (42, 49).

1.1.1.1.4 Therapie und Prognose

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem Vorliegen prognostisch relevanter bzw. lebensbedrohlicher Manifestationen (44). In Analogie zu anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden gliedert sich die Therapie in eine Phase der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung. Bei Patienten ohne lebensbedrohlichen Manifestationen sind wegen der bewiesenen Effektivität und des schnellen Wirkungseintritts Kortikosteroide (initiale Dosis in der Regel 1 mg/kg/d mit schrittweiser Reduktion) die Therapie der Wahl. Jedoch reicht bei vielen Patienten eine Monotherapie mit Steroiden nicht aus und so kann die zusätzliche Einnahme von Immunsuppressiva sehr hilfreich sein, um eine Remission zu erreichen, Rezidive zu vermeiden oder die Dosis der Steroide zu senken (am besten bis zu einer Dosis < 7,5 mg/d). Goldstandard bei Patienten mit einer aggressiven Form des CSS oder lebensbedrohenden Manifestationen ist die zusätzliche Therapie mit Cyclophosphamid (oral 2 mg/kg/d für 3-6 Monate oder als Stoßtherapie 0,6 g/m²/Monat für 6 Monate) (28, 34). Für das CSS wurden fünf Faktoren als prädiktiv für ein ungünstiges Outcome identifiziert und im sog. Five-Factor Score zusammengefasst: Serum-Kreatinin > 140µmol/l, Proteinurie > 1g/d, Kardiomyopathie, gastrointestinale Beteiligung und ZNS-Beteiligung. Bei Patienten mit besserer Prognose und ohne Nierenbeteiligung wäre Methotrexat (MTX) eine

weitere Therapieoption, um die Steroiddosis zu senken. Zur Behandlung therapierefraktärer Verläufe haben sich in kleinen Fallserien zudem TNF- α -Blocker (1), der anti-CD20 Antikörper Rituximab (55) und intravenöse Immunglobuline (16) als wirksam erwiesen. Basierend auf den aktuellen Erkenntnissen zur Immunpathogenese des CSS könnten zukünftig gezieltere Therapiestrategien wie eine Neutralisierung von zentralen Mediatoren wie IL-5 durch monoklonale Antikörper bedeutsam werden (44, 92).

Ohne Therapie weist das CSS eine Gesamtmortalität von 50% innerhalb der ersten drei Jahre auf (35). Sie kann durch die Glukokortikoidtherapie +/- Immunsuppressiva - abhängig von dem Organbefall neben den Lungen - erheblich verbessert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei alleinigem Lungenbefall 88%, bei zusätzlicher Organmanifestation 74%, bei Beteiligung von drei Organsystemen 54% (35). Eine schlechte Prognose haben zum einen Patienten mit Herzbeteiligung (häufigste Todesursache Kardiomyopathie) und zum anderen Patienten mit Manifestationen im GIT (35).

1.1.1.2 Das Hypereosinophile Syndrom

1.1.1.2.1 Definition und Epidemiologie

Das Hypereosinophile Syndrom (HES), welches in der Vergangenheit auch als „idiopathisches“ HES bezeichnet wurde, ist charakterisiert durch eine anhaltende Überproduktion von Eosinophilen im Knochenmark und den damit resultierenden Schäden an multiplen Organen infolge der eosinophilen Infiltrationen und Ausschüttung von toxischen Substanzen (98). Definiert wurde diese Erkrankung von Chusid et al. mittels drei Kriterien: Eine seit mindestens sechs Monaten bestehende Hypereosinophilie (1500/ μ l) im Blut, der Ausschluss einer reaktiven Hypereosinophilie vor allem bei Parasitosen oder Allergien sowie das Vorhandensein von Zeichen und Symptomen im Sinne der jeweiligen Organbeteiligungen (12).

Die Inzidenz beim HES beträgt 1-2/ 200.000/ Jahr, wobei das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis von neun zu eins deutlich häufiger betroffen ist als das weibliche. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Aber auch bereits bei Kindern kann sich ein HES manifestieren (98).

1.1.1.2.2 Pathogenese

Jüngste Untersuchungen zur Pathogenese des HES konnten zeigen, dass dem Syndrom pathogenetisch distinkte Subtypen zu Grunde liegen, welche molekularbiologisch, immunphänotypisch oder klinisch definiert sind. Grundsätzlich liegen einer Hypereosinophilie entweder eine gesteigerte Produktion bedingt durch Zytokine, insbesondere Interleukin-5 (IL-5), und ein verlängertes Überleben der Eosinophilen oder eine durch Mutationen bedingte klonale Expansion zugrunde (86). Im Rahmen eines Konsensus-Workshops der International Eosinophil Society im Mai 2005 in Bern wurde daher eine neue Klassifikation der HES vorgeschlagen (54).

Eine gezielte Diagnostik im Hinblick auf die neu definierten Subtypen des HES in FIP1L1-PDGFR α -positive und -negative Varianten ist therapeutisch relevant, da zur Therapie einzelner Formen neue gezielte Therapieverfahren in Form von Tyrosinkinase-Inhibitoren und monoklonalen Antikörpern (z.B. anti-IL-5-Antikörper) zur Verfügung stehen.

1.1.1.2.3 Klinik

Klinisch kann ein HES einerseits stumm verlaufen, wobei eine asymptomatische inzidentielle Eosinophilie eher die Ausnahme ist, oder bei Erstmanifestation bereits ernste und lebensbedrohende Manifestationen mit kardialen oder neurologischen Komplikationen aufweisen.

In einer Serie von 50 am NIH betreuten Patienten waren Schwäche und Abgeschlagenheit (26%), Husten (24%), Luftnot (16%), Myalgien oder ein Angioödem (14%), ein Exanthem oder Fieber (10%) die häufigsten Symptome bei Erstdiagnose (25). Zu Beginn der Erkrankung dominieren klinische Manifestationen als Folge der Gewebseosinophilie z.B. in Form einer eosinophilen Alveolitis oder eosinophilen Gastroenteritis. Häufig nachweisbar sind zudem kutane Manifestationen. Polyneuropathien entstehen als Folge einer Freisetzung von Toxinen wie dem Eosinophil-derived-Neurotoxin (EDN). Vor allem die kardiale Beteiligung ist prognostisch bedeutsam und Haupttodesursache beim HES (98). Hier kommt es im Verlauf durch Freisetzung des ECP zu einer Gewebsschädigung und Bildung von wandständigen Thromben, welche das Risiko für Thrombembolien erhöhen (30). Als Folge der Organisation des

Thrombus und konsekutiv fibrösen Verdickung des Myokards kann schließlich eine restriktive Kardiomyopathie entstehen. Etwa 40% aller HES-Patienten weisen im Verlauf eine pulmonale Beteiligung auf mit chronischem, nichtproduktivem Husten resultierend aus pulmonalen eosinophilen Infiltrationen mit nachfolgender Fibrose, aber auch bei Herzinsuffizienz oder nach Lungenarterienembolien. Ein Asthma bronchiale kommt beim HES selten vor (25). Die Diagnose lässt sich vor allem klinisch mit Hilfe der Kriterien von Chusid et al. stellen.

1.1.1.2.4 Therapie und Prognose

Patienten mit HES sollten initial mit Kortikosteroiden (1 mg/kg/d) bis zu einer moderaten Senkung der Eosinophilen im Blut behandelt werden. Somit stellen Glukokortikoide die First-Line Therapie des HES dar. Jedoch liegt in der Mehrzahl der Fälle der GC-Bedarf oberhalb der Cushing-Schwelle, so dass eine additive glukokortikoidsparende Therapie erforderlich ist. Bei FIP1L1-PDGRFA-positivem HES ist eine Primärtherapie mit Imatinib Mesilat indiziert (14, 17, 54, 30). Zur Glukokortikoideinsparung bei FIP1L1-PDGRFA-negativem HES können MTX, Hydroxyurea oder Interferon- α eingesetzt werden (7, 53, 71). Bei drohender Organschädigung sollte in Analogie zum Churg-Strauss Syndrom der Einsatz von Cyclophosphamid erwogen werden. Die Blockade von IL-5 durch Mepolizumab stellt einen viel versprechenden Ansatz zur Behandlung des FIP1L1-PDGRFA-negativem HES dar (72).

Frühere Studien zeigten eine schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebensdauer von neun Monaten und die 3-Jahres-Überlebensrate betrug nur 12% (12). Diese Patienten wiesen hauptsächlich kardiovaskuläre Komplikationen auf. Eine frühe Diagnosestellung, engmaschige klinische Kontrollen bezüglich der Herzbeteiligung und die verbesserten Therapiemöglichkeiten zum einen der Erkrankung und zum anderen der auftretenden Komplikationen konnten das Leben der HES-Patienten erheblich verlängern. Nach einer französischen Studie von 1989 beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 80% und nach 15 Jahren lebten noch 42% (59).

1.1.2 Klassifizierung und Differentialdiagnose

Sowohl beim CSS als auch beim HES stellt, wie eingangs bereits beschrieben, die Eosinophilie ein wesentliches krankheitsdefinierendes Merkmal dar. Das HES ist gemäß der Kriterien nach Chusid definiert als eine über mehr als 6 Monate persistierende Hypereosinophilie von $\geq 1500/\text{mm}^3$, einhergehend mit Zeichen und Symptomen einer Organbeteiligung nach Ausschluss einer sekundären Eosinophilie z.B. bei einer Parasitose oder Allergie (12). Im Gegensatz zum HES liegt bei einem CSS neben einer Eosinophilie definitionsgemäß eine nekrotisierende, granulomatöse Vaskulitis vor (49, 58, 65) und wird, wie bereits erwähnt, wie die WG und die MPA als ANCA-assoziierte Vaskulitis klassifiziert, da die drei Entitäten neben der Assoziation mit ANCA gemeinsame klinische und immunpathologische Charakteristika aufweisen. Bei Patienten mit HES sind ANCA in der Regel nicht nachweisbar. Zudem tritt das CSS fast ausschließlich bei Patienten mit einem Asthma bronchiale auf.

Trotz der auf den ersten Blick klaren Definitionen sind vor allem die Frühformen des CSS und HES aufgrund zahlreicher gemeinsamer klinischer Merkmale in der Praxis oft nur schwer zu unterscheiden (12). So sind neben der bei beiden Erkrankungen obligaten Blut- und Gewebeeosinophilie periphere Neuropathien, Hauteffloreszenzen, eine eosinophile Alveolitis und Gastroenteritis häufig anzutreffen und werden nicht selten als „indirekte Vaskulitiszeichen“ (fehl-) interpretiert. Neben einer häufigen unspezifischen distal-symmetrischen Polyneuropathie entwickeln sich nicht selten akute Mono- und Schwerpunktneuropathien, welche innerhalb weniger Stunden zu einer Parese mit klassischer klinischer Symptomatik führen und eine rasche therapeutische Intervention erfordern. Die Herzbeteiligung des HES ist durch murale Thromben und Entwicklung zu einer myokardialen Fibrose charakterisiert (30). Infarkte als Folge des durch die kardiale Manifestation des HES erhöhten Risikos für Thrombembolien müssen von Ischämien als Folge einer Vaskulitis beim CSS unterschieden werden. Die kardiale Beteiligung des CSS in Form einer Myokarditis ist durch die oft rasche Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie höhergradiger Herzrhythmusstörungen prognostisch ungünstig zu bewerten (35). Die absolute Höhe der Bluteosinophilie variiert bei beiden Syndromen interindividuell von weniger als 2000 bis über 10.000/ μL und ist kein zuverlässiger Indikator für die Schwere der Krankheitsaktivität. Die serologischen

Akutphasemarker CRP und BSG sind beim CSS im aktiven Krankheitsstadium regelhaft, beim HES jedoch eher selten erhöht.

Zur Diagnose des HES gelten die Kriterien nach Chusid als allgemein akzeptiert (12). Die Klassifikation des CSS erfolgt heute nach den Klassifikationskriterien des ACR und der Definitionen der CHCC oder auch den Hammersmith- (Lanham-) Kriterien (49, 58, 65). Grundvoraussetzung zur Anwendung der ACR-Kriterien sowie der Krankheitsdefinitionen der CHCC ist der Nachweis einer Vaskulitis. So sind die ACR-Kriterien in dem Sinne keine Diagnosekriterien, sondern wurden initial als Klassifikationskriterien bei bereits vorhandener Vaskulitissicherung erstellt. Im klinischen Gebrauch werden sie jedoch oft zur Diagnosefindung angewendet und auch in dieser Arbeit dienten die Kriterien zur Entscheidungsunterstützung in der Differentialdiagnose. Denn häufig wird in der klinischen Praxis frustriert versucht, den histologischen Nachweis einer Vaskulitis als Abgrenzungskriterium zu sichern. So kann eine bei beiden Erkrankungen häufig auftretende Schwerpunktneuropathie einerseits Folge einer Vaskulitis epineuraler Gefäße sein, andererseits aber auch durch EDN verursacht werden. Durch die Entwicklung neuer gezielterer Therapieverfahren wird jedoch die frühzeitige Differenzierung zwischen HES und CSS zunehmend klinisch relevant. So sollte bei Patienten mit HES eine Untersuchung der FIP1L1-PDGRFA-Mutation erfolgen, um Patienten zu identifizieren, die von einer kausalen Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer wie Imatinib profitieren. Zur Glukokortikoid-einsparung bei FIP1L1-PDGRFA-negativem HES können MTX, Hydroxyurea oder Interferon- α eingesetzt werden. Die Therapie des CSS ist derzeit noch primär immunsuppressiv, abhängig von der Krankheitsschwere mit Glukokortikoiden meist in Kombination mit MTX oder Cyclophosphamid. Neuere Therapieansätze bei beiden Erkrankungen bestehen in der Immunmodulation durch Interferon- α sowie Biologika wie z.B. Antikörpern gegen Interleukin-5.

1.2 Entscheidungsunterstützung

1.2.1 Künstliche neuronale Netze

Eine alternative Entscheidungsunterstützung neben klassischen statistischen Modellen wie der logistischen Regression oder der Diskriminanzanalyse, welche meist eine Normalverteilung, eine Unabhängigkeit aller Variablen untereinander sowie eine lineare Beziehung zwischen In- und Output voraussetzen, sind künstliche neuronale Netze (KNN), auch konnektionistische Modelle genannt. Diese bestehen aus einem Netzwerk eigenständiger Recheneinheiten (Neurone), welche hochgradig miteinander verknüpft sind, dadurch untereinander Informationen austauschen können und einkommende Signale in Anlehnung an das biologische Vorbild nicht-linear verarbeiten. KNN lernen selbstständig, indem sie ihre Vielzahl an indirekten Verbindungen zwischen In- und Output mit einem Lernalgorithmus anpassen und so selbstständig bedeutsame Zusammenhänge zwischen Ein- und Ausgabevariablen entdecken. Die Verbindungen berücksichtigen untereinander im Zusammenspiel mit sigmoiden Transferfunktionen nicht-lineare Zusammenhänge sowohl zwischen Ein- und Ausgabe als auch zwischen den Eingabevariablen bzw. den daraus berechneten „Zwischenergebnissen“. Dabei müssen die dem KNN präsentierten Daten keinerlei wohldefinierte Verteilungsbedingungen erfüllen wie z.B. die Normalverteilung. KNN können aus Beispielen und daher quasi aus der Erfahrung lernen, indem die für das Lernen verantwortlichen synaptischen Veränderungen zwischen den Neuronen durch Gewichte und Lernregeln während der Lernphase adaptiert werden. Aufgrund ihrer Lernfähigkeit müssen KNN nicht mehr programmiert sondern lediglich trainiert werden. Neuronale Netze haben bis zu einem gewissen Grad auch die Fähigkeit zu abstrahieren, zu generalisieren und Informationen assoziativ zu speichern.

Die Geschichte der KNN lässt sich bis ins Jahr 1890 zurückverfolgen, als der amerikanische Psychologe William James ein Modell entwickelte, das die Assoziationsfähigkeit des Gehirns erklären sollte. Er postulierte: „when two brain processes are active together or in immediate succession, one of them, on reoccurring tends to propagate its excitement into the other“ und nahm damit die bekannte Hebb'sche Lernregel vorweg (48). Diese wurde 1949 vom Psychologen Donald Olding Hebb formuliert, der so das erste Konzept zur Lernfähigkeit

künstlicher Neurone entwickelte. Die Hebb'sche Lernregel bildet die Grundlage für viele nachfolgende Lernregeln und bedeutet vereinfacht, dass eine Verbindung zwischen zwei Neuronen immer dann verstärkt wird, wenn diese gleichzeitig aktiv sind (40). 1957 entwickelte Frank Rosenblatt gemeinsam mit Charles Wightman ein KNN namens Perceptron und setzte damit den Grundstein einer gerichteten Informationsverarbeitung von einer Eingabeschicht hin zu einer Ausgabeschicht (feed forward) (78). Diese feed forward Netze wurden schließlich 1960 als erste KNN industriell genutzt (100). 1969 analysierten Marvin Minsky und Seymour Papert in dem Buch „Perceptrons“ die mathematischen Eigenschaften und Fähigkeiten des Perceptrons und entmutigten durch ihren Bericht über alle prinzipiellen Schwächen des Perceptrons zunächst die weitere Entwicklung auf dem Gebiet (66). Später wurde klar, dass es zumindest einer zwischengeschalteten Neuronenschicht bedurfte, um die Einschränkungen des Perceptrons zu überwinden. Eines der bedeutendsten Lernverfahren im Bereich der KNN wurde 1986 von David Rumelhart und James McClelland (79) vorgestellt, das sogenannte Backpropagation-Verfahren. Somit war dieser leistungsfähige Algorithmus zum Anlernen unter anderem auch bei mehrschichtigen Netzen anwendbar und war Ausgangspunkt für ein weltweites neues Interesse an KNN. Nicht zuletzt in der Medizin gab und gibt es zur Entscheidungsunterstützung vielseitige Anwendungsmöglichkeiten wie zum Beispiel für prognostische Fragen oder zur Klassifikation von Erkrankungen (2). Hier stellte sich das KNN bereits bei der Klassifikation zwischen den beiden Vaskulitiden CSS und WG als erfolgreiche Entscheidungsunterstützung dar (83). Auch in der Diagnostik von Myokardinfarkten (74) oder der Progression einer Niereninsuffizienz bei IgA-Nephropathie wurde das KNN bereits erfolgreich eingesetzt (29).

1.2.1.1 Funktionsweise

Allgemein bestehen feed forward Netze aus mindestens drei Schichten mit künstlichen Neuronen. Die einzelnen unabhängigen Merkmale werden in die Eingabeschicht eingespeist und in der verdeckten Schicht sowie der Ausgabeschicht weiterverarbeitet. (Abbildung 1)

Man unterscheidet bei den Netzen eine Lernphase und eine Recallphase. Dabei verwendet man in der Lernphase, in der die den biologischen Synapsen entsprechenden Gewichtungsfaktoren eingestellt werden, Muster bekannter

Klassenzugehörigkeit. Die zufallsinitialisierten Gewichte werden in einem iterativen Lernprozess durch Soll-Ist-Vergleiche des Outputs und eine damit verbundene Fehlerrückrechnung angepasst und die optimierten Gewichte gespeichert. Nach diesem Lernverfahren funktioniert auch Backpropagation (79). Im Anschluss an die Lernphase werden in der Recallphase Datensätze mit unbekanntem Outcome ins Netz eingespeist und nun die zugehörigen Outputs basierend auf der zuvor fixierten Gewichtsmatrix ermittelt (94). Damit dient die Recallphase entweder zur Beurteilung der Klassifikationsleistung des KNN durch weitere Muster außerhalb des Lerndatensatzes oder zur Klassifikation tatsächlich unbekannter Muster.

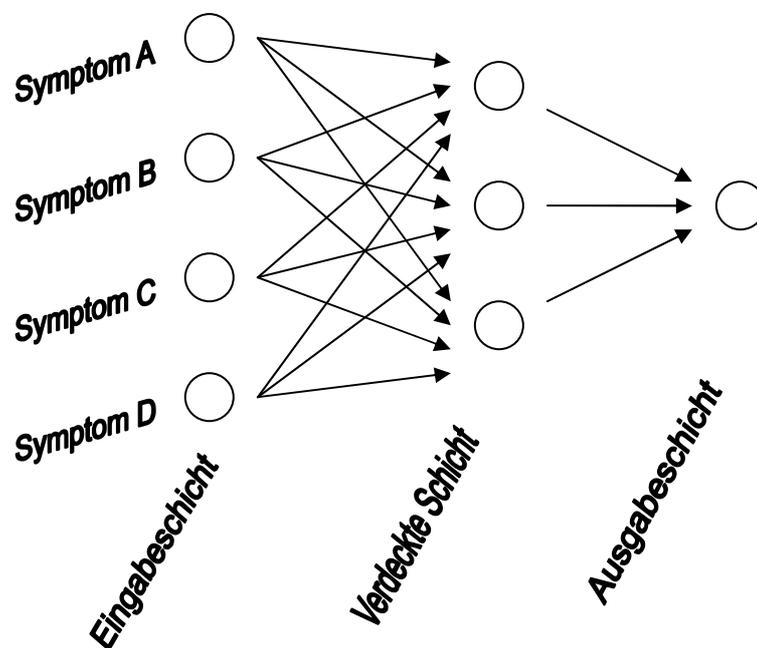


Abbildung 1. Schematischer Aufbau eines dreischichtigen KNN vom feed forward Typ

1.3 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

1.3.1 Fragebogen SF-36 (Short Form Health Survey)

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) aus Sicht der Patienten ist in der Medizin zunehmend akzeptiert und hat eine hohe Relevanz (4). Dabei ist die gesundheitsbezogene LQ ein multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen. Wesentliche Orientierung ist hierbei die subjektive Wahrnehmung durch den Patienten. Die Zahl der

Messinstrumente zur Erfassung der LQ beläuft sich annähernd auf 1500 Verfahren, woraus sich in den letzten Jahren in der internationalen Zusammenarbeit einige Verfahren hervorheben konnten. Ein solches standardisiertes weltweit anerkanntes Messinstrument zur Erfassung des krankheitsübergreifenden Gesundheitszustandes ist der SF-36 (Short Form Health Survey), welcher 1992 in den USA entwickelt (95) und weltweit validiert eingesetzt wurde. So liegen mittlerweile Übersetzungen dieses Fragebogens in weit mehr als 10 Sprachen vor. Der SF-36 ist für Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren geeignet und kann im klinischen Bereich sowie in der epidemiologischen Forschung eingesetzt werden. International wurde und wird der SF-36 bereits in vielen großen Bevölkerungsstudien (3, 27, 57) und auch in klinischen oder Interventionsstudien eingesetzt. Die deutsche Übersetzung wurde von Bullinger und Kirchberger 1995 publiziert (6). Der SF-36 besteht aus einem Fragebogen und erfasst 8 Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen. Für die Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen LQ, unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und Alter, wurde bei der Entwicklung besonders auf einfache klar formulierte Fragen geachtet. Die Angaben der Beantwortungsdauer bewegen sich zwischen 5 bis 15 Minuten. Das Ausfüllen des Fragebogens kann schriftlich, aber auch telefonisch oder als Interview erfolgen.

1.4 Fragestellung

Trotz der auf den ersten Blick klaren Definitionen sind vor allem die Frühformen des CSS und HES aufgrund zahlreicher gemeinsamer klinischer Merkmale in der Praxis oft nur schwer zu unterscheiden. Jedoch ist die klare und frühzeitige Differenzierung beider Syndrome klinisch hoch relevant, da sich die Therapieansätze, insbesondere unter Berücksichtigung der neuen molekularen Therapieverfahren, wie auch das Outcome unterscheiden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer möglichen Differenzierung zwischen den beiden Erkrankungen.

Als besonderer Schwerpunkt wurde zur Entscheidungsunterstützung bei der Differentialdiagnose ein KNN untersucht, welches in den letzten Jahren auch in der Medizin zur Diagnosestellung, Klassifizierung und Prognose erfolgreich eingesetzt werden konnte.

Für die Differenzierung wurden krankheitsspezifische Daten von 92 CSS-Patienten und 36 HES-Patienten mit jeweils eindeutiger Diagnosezuordnung erfasst und dem KNN zur Verfügung gestellt. Anschließend wurde diese Methode mit anderen klassischen Analyseverfahren wie der logistischen Regression und dem Klassifikationsbaum verglichen. Darüber hinaus wurde in der Gruppe der CSS-Patienten zwischen ANCA-positiven und ANCA-negativen Manifestationen unterschieden und diese Subgruppen den HES-Patienten gegenüber gestellt. Weiterhin wurde der Versuch unternommen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Beeinträchtigung der einzelnen Patientengruppen zu erfassen und zu vergleichen.

Die Arbeit soll zu den folgenden Fragen Stellung nehmen:

1. Gibt es relevante klinische Unterscheidungsmerkmale zwischen CSS und HES?
2. Lassen sich signifikante Unterschiede zwischen ANCA-positiven und ANCA-negativen CSS-Patienten darstellen? Inwiefern gleichen sich jeweils die beiden Subgruppen der CSS-Patienten mit den HES-Patienten?
3. Kann eine erfolgreiche Entscheidungsunterstützung mit Hilfe eines KNN oder den klassischen Analyseverfahren „Logistische Regression“ und „Klassifikationsbaum“ basierend auf wenigen Parametern erzielt werden?
4. Wie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität beim CSS und HES? Zeigen sich dabei zudem statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Von 92 Patienten (46 männlich, 46 weiblich) mit CSS und 36 (14 männlich, 22 weiblich) Patienten mit HES der Rheumaklinik Bad Bramstedt mit jeweils eindeutiger Diagnosezuordnung der letzten 20 Jahre wurden die Krankheitsverläufe retrospektiv ausgewertet. Die CSS-Patienten waren bei Diagnosestellung im Median 48,5 Jahre ($\bar{x} = 48,5$, $x_{\min} = 21$, $x_{\max} = 75$, in dieser Reihenfolge wird im weiteren Text fortgefahren) und die HES-Patienten bei Diagnosestellung 50,5 Jahre (25 – 65) alt. Der Beobachtungszeitraum reichte vom Zeitpunkt des Auftretens der Erstsymptome bis zum 01.05.2007 (Beobachtungsende) bzw. bis zum Tod.

Bezüglich des Forschungsvorhabens zur Beschreibung pathogenetisch distinktiver Subtypen des CSS zur Entwicklung gezielter therapeutischer Strategien, welches in unmittelbarem Zusammenhang mit dieser Arbeit stand, äußerte die Ethikkommission der Universität Lübeck keine Bedenken.

2.2 Diagnosekriterien

Die Diagnose eines CSS wurde gestellt, wenn entweder die Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (ACR) von 1990 (65), die Definition der Chapel Hill Konsensus-Konferenz von 1994 oder die Kriterien von Lanham et al. (58) erfüllt waren. Die Diagnose der CSS-Patienten erfolgte nach den Klassifikationskriterien der ACR (65), wenn eine Vaskulitis bereits diagnostiziert war und 4 von 6 der Kriterien erfüllt waren. Nach der Definition der Chapel Hill Konsensus-Konferenz ist das CSS eine eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts mit nekrotisierender Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße assoziiert mit Asthma und Bluteosinophilie (49). Außerdem dienten die Kriterien von Lanham et al. (58) und/ oder eine histologische Sicherung der Diagnosestellung. (siehe Tabelle 2)

Die histopathologischen Kriterien des CSS sind eine nekrotisierende Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße, eine extra-/ perivaskuläre Gewebseosinophilie und eine granulomatöse Entzündung (11). Allerdings finden sich nur selten alle

drei Befunde in einem Präparat, da heute fast alle Patienten mit Kortikosteroiden zur Therapie des Asthmas vorbehandelt sind (9). Bei typischem klinischem Bild konnten Surrogateparameter einer Vaskulitis die histologische Sicherung einer Vaskulitis ersetzen. Als Surrogateparameter einer Vaskulitis konnten eine progrediente Schwerpunktneuropathie, eine Episkleritis, eine diffuse alveoläre Hämorrhagie oder eine Proteinurie und Hämaturie als Zeichen für eine vaskulitische Glomerulonephritis dienen (46). Patienten mit nachgewiesenem positiven ANCA in der indirekten Immunfluoreszenz mit spezifischem Zielantigen im ELISA wurden ebenfalls in die Gruppe des CSS klassifiziert (97). Das HES ist nicht mit ANCA assoziiert.

Die Diagnose des HES basierte auf die Kriterien nach Chusid mit einer seit mindestens sechs Monaten persistierenden Hypereosinophilie von $\geq 1500/\text{mm}^3$ bei Ausschluss einer reaktiven Hypereosinophilie vor allem im Rahmen einer Parasitose oder Allergie sowie das Vorhandensein von Zeichen und Symptomen im Sinne von Organbeteiligungen als Ausdruck einer Gewebseosinophilie (12). Eine Vaskulitis stellte ein Ausschlusskriterium zur Diagnose eines HES dar.

Die Diagnosezuordnung wurde anhand der oben genannten Kriterien von 2 internistischen Rheumatologen (B. H. und C. M.) gemeinsam retrospektiv überprüft und bestätigt bzw. gegebenenfalls im Konsens revidiert.

2.3 Erfassung der retrospektiven Daten

Alle Patienten befanden sich in regelmäßiger ambulanter oder stationärer Betreuung im Vaskulitzentrum Lübeck/ Bad Bramstedt. Zur Datenerfassung wurden die Akten incl. der histopathologischen Befunde aller 128 Patienten retrospektiv ausgewertet und zur Vorgeschichte der Patienten alle verfügbaren Befunde früherer ambulanter oder stationärer Behandlungen hinzugezogen. Die Beurteilung der Krankheitsausdehnung und Aktivität erfolgte stets interdisziplinär unter konstanter Einbeziehung von HNO- und Augenärzten, Neurologen sowie Dermatologen einschließlich ausführlicher bildgebender Diagnostik. Unabhängig von dieser Studie wurden die Patienten bei Diagnose, dann alle 6-12 Monate und bei Zunahme oder Neuauftreten einer krankheitsspezifischen Organmanifestation untersucht.

Es wurden Symptome in der Prodromalphase erfasst und die Dauer dieser Phase ermittelt. In diesem Stadium, welches man in der Regel bei der Erkrankung CSS findet, zeigen sich anhaltende unspezifische Zeichen und Symptome für mehr als einen Monat. Diese Symptome bedürfen meist bereits einer ärztlichen Behandlung, deuten jedoch ohne Zeichen einer systemischen Vaskulitis noch nicht auf die Diagnose CSS. Zu den erhobenen Daten in der Prodromalphase zählen unspezifische Symptome und Zeichen wie Asthma, Sinusitis, Rhinitis, Polyposis nasi, Hautveränderungen und die B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Gewichtsverlust $> 10\%$ in sechs Monaten).

Als Erkrankungsbeginn wurde das Auftreten von Symptomen und Zeichen definiert, die retrospektiv dem CSS oder HES zuzuordnen waren. Bei diesen Erstsymptomen musste es sich um krankheitscharakteristische Symptome handeln, die in aller Regel auch im weiteren Verlauf (z.B. nach der definitiven Diagnose) fortbestanden. Bei den meisten Patienten (70 CSS-, 26 HES-Patienten) verzögerte sich die definitive Diagnosestellung vom Zeitpunkt des Auftretens von Erstsymptomen um mehrere Monate (CSS im Median 7 Monate, 1 – 302 Monate; HES 14 Monate, 1 – 294 Monate). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren durch klinische, immunologische und histologische Befunde die Diagnosen CSS oder HES als weitestgehend sicher anzusehen (definitive Diagnose) und es wurde eine entsprechende Therapie eingeleitet. Die Krankheitsausdehnung wurde mit dem Disease Extent Index (DEI) ermittelt, der sich auf die erweiterte ELK-Klassifikation stützt und initial bei der WG validiert wurde (15, 76). (Tabelle 3)

Symbol	Organsystem	Untersuchungen	DEI-Punkte
E	HNO	HNO-Konsil, ggf. MRT, Sinuskopie	2
L	Lunge	Röntgen, ggf. CT, Bronchoskopie	2
K	Niere	Urinsediment, Kreatinin, Sonografie	2
Ey	Auge	Augen-Konsil, ggf. MRT	2
A	Gelenke	Röntgen, Sonografie, Gelenkpunktat, Szintigrafie	2
S	Haut	Biopsie	2
H	Herz	EKG, Röntgen, Echokardiografie, ggf. Koronarangiografie	2
P	Peripheres Nervensystem	Neurologisches Konsil, ggf. ENG, EMG, MRT	2
C	Zentrales Nervensystem	MRT, ggf. Lumbalpunktion	2
GI	GIT	Sonografie, ggf. Endoskopie, Angiografie, Chirurgie	2
B	Allgemeinsymptome (Fieber > 38°C, Gewichtsverlust > 10%, Nachtschweiß)	Klinik	1

Tabelle 3. Maß der Krankheitsausdehnung: Disease extent index (DEI) – Untersuchungen in den einzelnen Organsystemen

Die einzelnen Symptome des zugehörigen Organsystems der beiden Patientengruppen sind den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen. Andere Ursachen für die Krankheitszeichen müssen ausgeschlossen sein.

Organsystem	Befunde
HNO	Sinusitis, Nasennebenhöhlenläsionen, Polyposis nasi, Rhinitis, neue Hörminderung
Lunge	Asthma bronchiale, pulmonale Obstruktion, eosinophile Pneumonie, Infiltrationen, Pleuraergüsse, alveoläre Hämorrhagie
Nervensystem	Polyneuropathie (meist Schwerpunktneuropathie)
	ZNS-Vaskulitis (Hirnnervenlähmungen, Hirninfarkte, Psychosen)
Haut	Palpable Pupura, Hautnekrosen, Ulzera, kutane Noduli, Urtikaria, Erytheme
Herz	Myokarditis, Perikarditis, Koronariitis, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz
Gelenke	Arthralgien, Arthritiden, Myalgien
Niere	Hämaturie, Proteinurie, Ödeme, Glomerulonephritis
Gastrointestinaltrakt	Abdominelle Schmerzen, gastrointestinale Blutung, Kolitis
Auge	Skleritis, Episkleritis, Optikusneuritis, Zentralarterienverschluss, neu aufgetretene Sehinderung, retrobulbäres Granulom mit und ohne Exophthalmus
Allgemeinsymptome	Fieber > 38 °C, Gewichtsverlust > 10% in 6 Monaten, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit

Tabelle 4. Klinische Symptome des CSS in den einzelnen Organsystemen

Organsystem	Manifestationen
Herz	Myokarditis, Kardiomyopathie, Myokardfibrose, Perikarditis
Haut	Urtikaria, Angioödem, Papeln/ Knoten, Plaques
Nervensystem	Schwerpunktneuropathie, Polyneuropathie, Thrombembolie
Lunge	Eosinophile Alveolitis, Pleuraergüsse
Gastrointestinaltrakt	Eosinophile Gastritis oder Kolitis, Pankreatitis, Aszites, Splenomegalie
Bewegungsapparat	Arthralgien, Arthritis, Myositis, Fasciitis

Tabelle 5. Organmanifestationen des HES

2.4 Parameter für die Studie

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden 59 klinische und serologische Parameter incl. Alter und Geschlecht ausgewählt, welche Informationen über den gesamten Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten liefern. So wurden Symptome in der Prodromalphase und Symptome, Zeichen sowie die jeweiligen Organbeteiligungen bei der Erstmanifestation und im späteren Krankheitsverlauf erfasst. Dabei wurden bei Organschäden von HNO, Lunge und Herz zusätzlich detailliertere Parameter wie Sinusitis, Rhinitis, Läsionen von Nasennebenhöhlen, Lungeninfiltrate, pulmonale Obstruktion oder Zeichen einer Koronariitis angegeben. Außerdem wurden von allen Patienten Laborparameter (Eosinophilie im peripheren Blut (absolut, prozentual), CRP, ECP, Serumkreatinin, ANCA) und histologische Befunde (Gewebeeosinophilie, Granulome, Vaskulitis) retrospektiv erfasst. Alle Laborwerte wurden nach den allgemein üblichen Methoden bestimmt und durch Umrechnung die Unterschiedlichkeit der Referenzbereiche unterschiedlicher Laboratorien berücksichtigt. Zusätzlich wurden Daten zur Krankheitsaktivität im Beobachtungszeitraum der einzelnen Patienten erhoben, d.h. ob und wann der Patient eine Remission (Teil- oder Vollremission) erreichte und wie viele Rezidive im Krankheitsverlauf auftraten.

Die Teilremission ist als ein Progressionsstopp bei noch bestehender Restaktivität definiert. Die Vollremission ist durch das Fehlen jeglicher Aktivität (klinisch, bildgebend, serologisch) gekennzeichnet. Ein Rezidiv ist ein erneutes Auftreten von Symptomen bei Vollremission bzw. eine Zunahme der Krankheitsaktivität in der Teilremission.

Alle relevanten Parameter außer Alter und Geschlecht (siehe oben) sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

<u>Parameter der Prodromalphase:</u>	<u>Organbeteiligung bei Erstmanifestation:</u>
Sinusitis	HNO
Rhinitis	Lunge
Polyposis nasi	Nieren
Asthma bronchiale	Herz
Hautveränderungen	Arthritis
B-Symptomatik	PNS
Dauer der Phase > 9 Monate	ZNS
	GIT
	Haut
	Augen
	B-Symptomatik
<u>Parameter im Gesamtverlauf:</u>	<u>Labor- und Histologiebefunde:</u>
Sinusitis	Eosinophile mind. 1700/μl
Rhinitis	Eosinophilie mind. 17%
Polyposis nasi	Serumkreatinin > 0,89 mg/dl
nasale Läsionen	ECP > 15 μg/l
pulmonale Infiltrate	CRP > 5 mg/l
pulmonale Knoten	positives ANCA
Pleuraergüsse	Gewebseosinophilie
Asthma bronchiale	Granulome
pulmonale Obstruktion	Vaskulitis
Nieren	
Arthritis/ Myalgien/ Arthralgien	
Herz	
Zeichen einer Koronariitis	
PNP	
ZNS	
GIT	
Haut	
Augen	
B-Symptomatik	
DEI mind. 10	
Allergie	
Parasitose	
	<u>Parameter zur Krankheitsaktivität:</u>
	Dauer bis zur Remission > 1 Monat
	mind. 1 Rezidiv
	Zeit Remission bis zum Rezidiv < 1 Jahr

Tabelle 6. Relevante Parameter für die uni- und multivariaten Analysen

2.5 Statistische Methoden

2.5.1 Univariate Analyse

Zunächst wurde die Trennschärfe der einzelnen erhobenen Merkmale in einer univariaten Analyse untersucht. Hierzu wurde die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit aller erfassten Daten ermittelt.

Die Sensitivität ist der Anteil der richtig zugeordneten CSS-Patienten der einzelnen Parameter und berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{CSS - Patienten mit Merkmal}}{\text{alle CSS - Patienten}}$$

Dagegen ist die Spezifität der Anteil der richtig zugeordneten HES-Patienten und wurde nach der Formel

$$\text{Spezifität} = \frac{(\text{alle HES-Patienten}) - (\text{HES-Patienten mit Merkmal})}{\text{alle HES-Patienten}} \text{ berechnet.}$$

Die Genauigkeit ist als der Anteil der insgesamt richtig zugeordneten Patienten definiert:

$$\text{Genauigkeit} = \frac{\text{CSS-Pat. mit Merkmal} + (\text{alle HES-Pat.} - (\text{HES-Pat. mit Merkmal}))}{\text{alle Patienten}}$$

Die Unterschiede der Organbeteiligungen beider Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test für Vierfeldertafeln berechnet. Bei stark unausgewogenen Verteilungen wurde der exakte Test nach Fisher eingesetzt. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht in dieser Arbeit definitionsgemäß unterhalb einer Irrtumswahrscheinlichkeit auf dem 5%-Niveau ($p < 0,05$).

2.5.2 Multivariate Analyse

2.5.2.1 Künstliche neuronale Netze

Nach der retrospektiven Datenevaluation und entsprechender Datenvorverarbeitung wurde eine KNN-basierte Merkmalsselektion durchgeführt, um dabei auch mögliche nicht-lineare Beziehungen zu berücksichtigen. Die Merkmalsselektion bezieht sich auf Algorithmen, die im Idealfall die optimale Untermenge an Merkmalen ermitteln. Hierzu gibt es viele Techniken und Strategien. Ein sehr geeignetes und in dieser Arbeit benutztes Verfahren ist die Neural Net Clamping Technique (96). Bei dieser Technik erfolgt eine Rückwärtssuche, das heißt sie beginnt mit allen $n = 61$ Merkmalen und damit n Eingabeneuronen. Nach der Lernphase wird das KNN n -fach getestet, wobei jeweils eines der Merkmale konstant durch seinen Mittelwert repräsentiert wird und somit für die Klassifikation keine Rolle spielt. Dann wird auf dasjenige Merkmal verzichtet, welches trotz Ausschaltung zu dem besten Klassifikationsergebnis führte. Nachfolgend wird der Prozess mit $n-1$ Eingabeneuronen fortgeführt und es werden so lange Merkmale aussortiert, bis das beste Merkmalsset mit einer möglichst kleinen Zahl an Daten und der größtmöglichen Genauigkeit gefunden ist.

Im Anschluss an die Merkmalsselektion erfolgte die Leave-one-out Validierung mit Hilfe von Mustern, die dem KNN in der Lernphase nicht zur Verfügung standen, um die Generalisierungsfähigkeit des KNN zu schätzen. Die Leave-one-out-Methode ist eine Kreuzvalidierung und vor allem für sehr kleine Datensätze geeignet. Dabei wird das KNN mit $(k-1)/k$ aller Datensätze angelernet und mit dem verbliebenen Datensatz getestet. Diese Prozedur wird k mal durchgeführt, so dass jeder Datensatz genau einmal getestet wird.

2.5.2.2 Logistische Regression

Ein übliches Verfahren für die Analyse multivariater Einflüsse auf eine abhängige Variable ist die logistische Regression. Dabei wird von mindestens einer unabhängigen Variablen auf die Ausprägung einer dichotomen abhängigen Variable geschlossen. Unterstellt wird, dass die unabhängigen Variablen nicht miteinander korrelieren. Auch wird davon ausgegangen, dass ausschließlich lineare Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Variablen und zu der

abhängigen Variable existieren. Nach der logistischen Regressionsgleichung berechnet sich die Eintrittswahrscheinlichkeit $\hat{P}(y)$ für ein Ereignis (abhängige Variable = 1, d.h. CSS) wie folgt:

$$\hat{P}(y) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_p \cdot x_p)}}$$

Die Beträge und Vorzeichen der Regressionskoeffizienten β_p der Gleichung geben an, wie bedeutsam eine Variable für die Berechnung der Eintrittswahrscheinlichkeit ist und ob die betreffende Variable für oder gegen das Vorliegen von CSS bzw. HES spricht. Vorteil der logistischen Regression ist die Transparenz der Berechnung, die leichte Übermittlung des Rechenweges und die leichte Handhabbarkeit durch andere Benutzer.

2.5.2.3 Klassifikationsbaum

Eine in der Klinikroutine leicht einsetzbare Methode zur Entscheidungsunterstützung ist die Erstellung eines Klassifikationsbaumes. So kann ein Klassifikationsbaum konstruiert werden, der die relevanten Parameter enthält und sich dementsprechend verzweigt. Die Pfade innerhalb dieses Baumes, die jeweils entweder nach links oder rechts abgehen, richten sich danach, ob ein Merkmal vorhanden ist oder nicht. Je nach dem, wie viele Parameter für die Fragestellung relevant sind, verzweigt sich der Baum von oben nach unten. Dabei wird das Merkmal, welches zu der initialen größten Aufspaltung der Klassen führt, an die Spitze gestellt und nachfolgend werden der Relevanz entsprechend nach unten hin weitere Unterscheidungsmerkmale genutzt. Bei Verwendung kontinuierlicher Variablen müssen Splitkriterien (z.B. $Eos > 17\%$) festgelegt werden. Dies führt unweigerlich zu einer Informationsreduktion.

Für den Fall, dass das KNN gegenüber der Logistischen Regression bevorteilt sein sollte und damit nicht-lineare Zusammenhänge eine Rolle spielen, sollte in der vorliegenden Arbeit versucht werden, die Funktion des KNN auf leichter nachvollziehbarere Weise durch einen Klassifikationsbaum zu ersetzen. So wurde mit allen relevanten Parametern (Variablen) ein solcher Baum konstruiert und die Ergebnisse mit den anderen Methoden verglichen.

2.6 Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität mit dem SF-36

Aus unserem Kollektiv füllten 24 CSS-Patienten und 6 Patienten mit einem HES überwiegend während des stationären Aufenthaltes einen SF-36-Health Survey aus. Dieser besteht aus einem Fragebogen mit 36 Items. Für jedes der Items stehen Antwortalternativen zur Verfügung und der Patient kreuzt die Antwort an, die seinem Erleben am ehesten zutrifft. Die Antwortkategorien variieren von einfachen „ja – nein“-Fragen bis hin zu sechsstufigen Antwortskalen. Mit einem Item wird der Gesundheitszustand im Vergleich zum letzten Jahr erfragt. Die anderen 35 Items bilden insgesamt 8 Dimensionen, d.h. Subskalen mit unterschiedlichen Itemzahlen und Gewichtungen. Die Dimensionen sind

Körperliche Funktionsfähigkeit (KöFu)

Körperliche Rollenfunktion (KöRo)

Körperliche Schmerzen (Schm)

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGes)

Vitalität (Vita)

Soziale Funktionsfähigkeit (SoFu)

Emotionale Rollenfunktion (EmRo)

Psychisches Wohlbefinden (Psych)

Sind mindestens 50% aller Items beantwortet, kann eine Subskala laut Handanweisung berechnet werden. Die fehlenden Werte (maximal 50% je Skala) werden dann mittels einer Fehlerersatzroutine aus dem Mittelwert der beantworteten Items ersetzt. Anschließend erfolgt die Auswertung (4) über die Addition der Itembeantwortungen pro Subskala mittels eines Auswertungsprogramms, wobei für einige Subskalen (z.B. Schmerz) spezielle Gewichtungen einbezogen werden. Darüber hinaus werden die Subskalen einheitlich auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, was einen Vergleich der Subskalen untereinander und auch über die beiden Patientengruppen bzw. mit Normdaten ermöglicht. Höhere Werte entsprechen dabei einer höheren Lebensqualität im Sinne der inhaltlichen Bezeichnung.

Der Vergleich der Gesamtwerte der Subskalen beider Patientengruppen erfolgte bei dem sehr kleinen Kollektiv mit dem nichtparametrischen Zwei-Stichprobentest für unverbundene Stichproben (Mann-Whitney-U-Test, SPSS V. 15.0).

Zudem wurde ein Vergleich beider Gruppen mit einer alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Referenzgruppe aus vorliegenden

bevölkerungsrepräsentativen Daten (5) angestrebt und die Signifikanz mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben bzw. mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

3. Ergebnisse

In dieser retrospektiven Analyse wurden die erkrankungsspezifischen Daten von 92 konsekutiven in den vergangenen 20 Jahren im Vaskulitzentrum Lübeck/ Bad Bramstedt behandelten Patienten (46 männlich, 46 weiblich) mit einem CSS und 36 Patienten (14 männlich, 22 weiblich) mit einem HES ausgewertet. Die CSS-Patienten waren bei Diagnose 48,5 Jahre (21 – 75 Jahre) und die HES-Patienten 50,5 Jahre (25 – 65 Jahre) alt. Alle 128 konnten der jeweiligen Erkrankung eindeutig gemäß den Diagnosekriterien zugeordnet werden. (Tabelle 7)

Patienten n	CSS-Patienten n = 92	HES-Patienten n = 36
Männer / Frauen	46 / 46	14 / 22
Alter bei Diagnose in Jahren \bar{X} (x_{\min} - x_{\max})	48,5 (21 - 75)	50,5 (25 - 65)
Dauer der Prodromalphase in Monaten \bar{X} (x_{\min} - x_{\max})	72,5 (0-461)	38,5 (0-613)
Zeit vom ES bis Diagnosestellung in Monaten \bar{X} (x_{\min} - x_{\max})	7 (1 -302)	14 (1 – 294)

Tabelle 7. Charakterisierung der 128 Patienten

3.1 Klinische Zeichen des CSS und HES

3.1.1 Prodromalphase

Unter der Prodromalphase versteht man das erste Stadium im Krankheitsverlauf des CSS, in der sich meist ein schweres Asthma bronchiale oft zusammen mit einer Sinusitis entwickelt. Aber auch andere Symptome und Zeichen wie Rhinitis, unspezifische Hautveränderungen oder B-Symptomatik können anhaltend auftreten und bedürfen meist bereits einer ärztlichen Behandlung. In der Gruppe des CSS durchliefen 97,8% der Patienten (90/ 92) diese Phase. Sie dauerte im Median 72,5 Monate (2 – 461 Monate). Im Krankheitsverlauf des HES war eine Prodromalphase oder die Assoziation mit einem Asthma bronchiale bisher noch nicht beschrieben. Jedoch zeigten 88,3% der HES-Patienten (30/ 36) vor Auftreten von Erstsymptomen auch ähnliche unspezifische Symptome wie die

CSS-Patienten. Die Dauer der Phase in dieser Gruppe betrug im Median 38,5 Monate (1 – 613 Monate). Bei 80,4% der CSS-Patienten (74/ 92) und 66,7% der HES-Patienten (24/ 36) zeigte sich ein Asthma bronchiale. Am zweithäufigsten trat eine chronische Sinusitis auf (56,5% der CSS- versus 30,6% der HES-Patienten, $p < 0,01$). Asthma bronchiale und Sinusitis traten bei den CSS-Patienten oft in Kombination auf (45,7% versus 16,7% der HES-Patienten, $p < 0,01$). Andere seltener Symptome im HNO-Gebiet waren Rhinitis (CSS 23,9%, HES 13,9%) und Polyposis nasi (CSS 28,3% versus HES 19,4%). Zudem traten bei einigen CSS-Patienten unspezifische Hautveränderungen (3,3%) wie Rötungen und eine B-Symptomatik (5,4%) auf. Hingegen waren diese Symptome in der Gruppe des HES nicht zu verzeichnen. (Tabelle 8)

Patienten n	CSS n = 90 (97,8%)	HES n = 30 (88,3%)	p-Werte
Asthma *	74 (80,4%)	24 (66,7%)	0,098
Sinusitis *	52 (56,5%)	11 (30,6%)	0,008
Asthma in Kombination mit Sinusitis	42 (45,7%)	6 (16,7%)	0,002
Rhinitis *	22 (23,9%)	5 (13,9%)	0,211
Polyposis nasi *	26 (28,3%)	7 (19,4%)	0,305
Hautveränderungen *	3 (3,3%)	0	0,273**
B-Symptomatik *	5 (5,4%)	0	0,154**

* Mehrfachnennungen möglich

** p-Wert ermittelt durch Fisher's exact-Test

Tabelle 8. Symptome und Zeichen der Patienten in der Prodromalphase

3.1.2 Erste Krankheitssymptome – Erstmanifestation der Syndrome

Unter Erstsymptomen (ES) wurden Krankheitszeichen verstanden, die aufgrund der Auswertung von anamnestischen Daten mit den Symptomen eines CSS oder eines HES vereinbar waren. Die Diagnose (ED) eines CSS wurde im Median 7 Monaten (< 1 - 302) nach Auftreten von ES und die HES-Diagnose nach 14 Monaten (< 1 - 294) gestellt.

Eine Lungenbeteiligung in Form von Infiltraten, Pleuraergüssen und/ oder akuter Verschlechterung eines bekannten Asthma bronchiale war als Erstmanifestation sowohl beim CSS mit 77,2% (71/ 92) als auch beim HES mit 77,8% (28/ 36) am häufigsten. Symptome im HNO-Gebiet (antibiotikarefraktäre Sinusitis, teils blutige Rhinitis) traten bei 45 CSS- und 16 HES-Patienten auf. Zusammen mit anderen

ES zeigten 54 CSS-Patienten eine B-Symptomatik (58,7% versus 30,6% beim HES, $p < 0,01$). Mit 34,8% trat eine PNP als ES meist in Form einer Schwerpunktneuropathie deutlich häufiger in der Gruppe der CSS-Patienten als beim HES (13,9%, $p < 0,02$) auf. Auch rheumatische Beschwerden (30,4%, Arthralgien, Arthritis, Myalgien) und Hautmanifestationen (30,4%) waren häufige ES beim CSS.

Demgegenüber zeigten 8 HES-Patienten (22,2%) Beschwerden wie Arthralgien oder Myalgien und 6 Patienten (16,7%) eine Hautbeteiligung als Erstmanifestation. Beim HES waren Manifestationen des Herzens (25% versus 22,8% beim CSS) mit einem Myokardinfarkt, Perikardergüssen oder Herzrhythmusstörungen und des Gastrointestinaltraktes (16,7 versus 12% beim CSS) mit unspezifischen abdominellen Schmerzen, anhaltenden Diarrhoen und/oder einer Kolitis häufiger auftretende erste Krankheitszeichen. Die Erkrankung begann bei 11 CSS-Patienten u. a. mit einer Nierenbeteiligung. In keinem Fall trat die Nierenbeteiligung als isoliertes Erstsymptom auf. Beim HES gab es keine Erstmanifestation an den Nieren ($p < 0,05$). Sehr seltene ES bei beiden Erkrankungen waren Beteiligungen der Augen (CSS 7,6%, HES 2,8%) und des ZNS (CSS 1,1%, HES 2,8%).

Organsysteme	CSS-Patienten (%) [*]	HES-Patienten (%) [*]	p-Werte
Lunge	71 (77,2)	28 (77,8)	0,942
B-Symptomatik	54 (58,7)	11 (30,6)	0,004
HNO	45 (48,9)	16 (44,4)	0,649
PNS	32 (34,8)	5 (13,9)	0,019
Rheumatische Symptome	28 (30,4)	8 (22,2)	0,353
Haut	28 (30,4)	6 (16,7)	0,113
Herz	21 (22,8)	9 (25)	0,794
GIT	11 (12)	6 (16,7)	0,564 ^{**}
Niere	11 (12)	0	0,033 ^{**}
Auge	7 (7,6)	1 (2,8)	0,440 ^{**}
ZNS	1 (1,1)	1 (2,8)	0,485 ^{**}

* Mehrfachnennungen möglich

** p-Wert ermittelt durch Fisher's exact-Test

Tabelle 9. Manifestationsorte der ES des CSS (n = 92) und HES (n = 36) geordnet nach der Häufigkeit in den Organsystemen

3.1.3 Organmanifestationen des CSS und HES über den Gesamtverlauf

Die Organbeteiligungen mit den entsprechenden Symptomen waren im gesamten Krankheitsverlauf sehr vielfältig. Dabei waren Manifestationen in den Lungen und im HNO-Bereich bei beiden Krankheitsbildern am häufigsten. So wiesen 92,4% der CSS-Patienten (85/ 92) und 77,8% der HES-Patienten (28/ 36) pulmonale Symptome auf ($p < 0,05$). Davon hatten alle Patienten ein Asthma bronchiale, 89 Patienten mit CSS und 27 mit einem HES zeigten in Lungenfunktionsprüfungen länger anhaltende pulmonale Obstruktionen ($p < 0,01$). Ein HES-Patient wies im Verlauf pulmonale Knoten auf. Weitere Beteiligungen der Lungen waren Infiltrate (CSS $n = 58$, HES $n = 23$), Pleuraergüsse (CSS $n = 19$, HES $n = 11$) und beim CSS auch Hämoptysen ($n = 13$, $p < 0,02$) sowie alveoläre Hämorrhagien ($n = 4$). In der Bronchoskopie von 37 CSS- und 18 HES-Patienten zeigte sich bei 27 CSS-Patienten eine Alveolitis, meist in eosinophiler Form (26% versus 31% in der Gruppe des HES). Zudem konnte in bronchoalveolären Lavagen eine Eosinophilie bei 32 CSS- und 16 HES-Patienten nachgewiesen werden.

Neben einer zum Teil blutigen Rhinitis, Sinusitis oder Otitis media kam es bei 90,2% der CSS-Patienten und 80,6% der HES-Patienten zu nasalen Läsionen, vor allem in Form von eosinophilen Schleimhautdefekten u. a. mit Epistaxis, Borkenbildung (teils blutig) und/ oder Polyposis nasi. Eine akute Hörminderung oder sogar ein Hörsturz trat im Krankheitsverlauf bei 5 CSS-Patienten auf (versus 1 HES-Patient).

Zudem zeigten 83,7% der CSS-Patienten im Verlauf der Erkrankung eine B-Symptomatik (versus 63,9% beim HES, $p < 0,05$) mit Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$, Gewichtsverlust $> 10\%$ in sechs Monaten und Nachtschweiß.

Zu einer PNP kam es bei 67,4% der Patienten mit CSS (62/ 92) und bei 25% in der HES-Gruppe ($p < 0,001$) in Form einer Schwerpunktneuropathie (CSS $n = 29$, HES $n = 5$, $p < 0,05$), Mononeuritis multiplex (CSS $n = 18$ versus HES $n = 2$, $p < 0,05$) oder nicht näher spezifizierter PNP ($n = 15$ im Kollektiv des CSS und $n = 2$ beim HES).

Die CSS-Patienten wiesen mit 54,3% auch signifikant häufiger Hautläsionen auf (versus 19,4% beim HES, $p < 0,001$). Diese traten beim CSS in der Mehrzahl der Fälle als Purpura (20/ 92) auf. 9 CSS-Patienten hatten subkutane Knoten und 7 Patienten zeigten Hautläsionen in Form von Ulzera. Hingegen waren bei

Patienten mit einem HES keine Purpura ($p < 0,001$), Knoten oder ulzeröse Hautveränderungen vorhanden. Urtikarielle Exantheme waren in beiden Patientengruppen in 14% der Fälle zu verzeichnen.

Von 41 Patienten (44,6%) mit einem CSS und einer Herzbeteiligung im Krankheitsverlauf zeigte sich bei 8 (8,7%) eine Koronariitis in der Koronarangiographie, 7 Patienten (7,6%) klagten über pectanginöse Beschwerden und in 6,5% der Fälle (6/ 92) entwickelte sich ein Myokardinfarkt versus 8% bei insgesamt 53% mit einer Herzbeteiligung im Kollektiv des HES. Eine Peri- und/ oder Myokarditis trat im Krankheitsverlauf bei 13 Patienten (versus 3 HES-Patienten) auf und zu sonographisch nachweisbaren Perikardergüssen kam es bei 22 CSS- sowie 6 HES-Patienten. 13 % der CSS- und 14% der HES-Patienten klagten über elektrokardiographisch nachweisbaren Herzrhythmusstörungen u. a. mit ausgeprägten supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolen. Sinustachykardien zeigten die CSS-Patienten mit 16,3% häufiger versus 8% in der Gruppe des HES.

In Bezug auf die rheumatischen Symptome litten die Patienten mit einem CSS signifikant häufiger unter Myalgien ($n = 23$ versus beim HES $n = 3$, $p < 0,05$). Während 40,2% aller CSS-Patienten und 25% der HES-Patienten über Arthralgien klagten, kam es bei 18,5% in der CSS- und 8% in der HES-Gruppe zu einer klinisch (sonographisch oder szintigraphisch) nachweisbaren Arthritis.

Zu einer Nierenbeteiligung kam es bei 23 CSS-Patienten (25%) und bei keinem HES-Patienten ($p < 0,001$). Im Krankheitsverlauf kam es von den 23 Patienten bei 13 (56,5%) zu einer erkennbaren Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin und/ oder Kreatinin-Clearance pathologisch) und bei 7 zu einer Glomerulonephritis. 10 Patienten (10,9%) zeigten eine deutliche Proteinurie, dessen Ursache nicht eindeutig geklärt werden konnte, und 2 Patienten zusätzlich eine glomeruläre Mikrohämaturie mit Nachweis von dysmorphen Erythrozyten.

Signifikant häufiger wiesen Patienten in der HES-Gruppen eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes auf mit anhaltenden Diarrhoen, Kolitiden (meist in eosinophiler Form) und/ oder unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen ohne Hinweis auf eine andere organische Ursache (47,2% versus 27,2% beim CSS, $p < 0,05$).

Organ	CSS (%)*	HES (%)*	p-Werte
LUNGE	85 (92,4)	28 (77,8)	0,031**
Asthma	85 (92,4)	28 (77,8)	0,031**
Obstruktion	89 (96,7)	27 (75)	0,0005**
Infiltrate/ Knoten	58 (63)	24 (66,7)	0,701
Pleuraerguss	19 (20,7)	11(30,6)	0,234
Hämoptysen/ alveoläre Hämorrhagie	17 (14,1)	0	0,003**
Eosinophile Alveolitis	24 (26,1)	11 (30,6)	0,61
B-Symptomatik	77 (83,7)	23 (63,9)	0,015
Rheumatische Symptome	47 (51,1)	17 (47,2)	0,694
Arthralgien	37 (40,2)	9 (25)	0,107
Myalgien	23 (25)	3 (8)	0,042
Arthritiden	17 (18,5)	3 (8)	0,155
Gelenkergüsse	2 (2,2)	2 (6)	0,314**
PNS	62 (67,4)	9 (25)	< 0,0001
Schwerpunktneuropathie	29 (31,5)	5 (14)	0,042
Mononeuritis multiplex	18 (19,6)	2 (6)	0,049
Unspezifische PNP	15 (16,3)	2 (6)	0,149**
HNO	83 (90,2)	29 (80,6)	0,148**
Rhinitis	46 (50,0)	11 (30,6)	0,047
Blutige Rhinorrhoe/ Borken	15 (16,3)	2 (6)	0,149**
Epistaxis	6 (6,5)	1 (3)	0,672**
Sinusitis	72 (78,3)	22 (61,1)	0,048
Polyposis nasi	43 (46,7)	16 (44,4)	0,815
Nasale Läsionen	83 (90,2)	29 (80,6)	0,148**
Otitis media	6 (6,5)	0	0,184**
Hörminderung/ Hörsturz	5 (5,4)	1 (3)	1,00**
Haut	50 (54,3)	7 (19,4)	0,0004
Purpura	20 (21,7)	0	0,002
Urtikaria	13 (14,1)	5 (14)	0,972
Subkutane Knoten	9 (9,8)	0	0,060**
Ulcera	7 (7,6)	0	0,190**
Papula	7 (7,6)	0	0,190**
HERZ	41 (44,6)	17 (47,2)	0,786
Koronariitis	8 (8,7)	1 (2,8)	0,443**
Myokardinfarkt/ pektanginöse Schmerzen	13 (14,1)	3 (8)	0,554**
Perikarderguss	22 (23,9)	6 (17)	0,373
Peri-/ Myokarditis	13 (14,1)	3 (8)	0,266
Herzrhythmusstörungen/ Tachykardien	25 (27,2)	8 (22)	0,565
Dilatative Kardiomyopathie	5 (5,4)	4 (11)	0,268**
Herzfibrose	7 (7,6)	3 (8)	1,00**
GIT	25 (27,2)	17 (47,2)	0,03
Kolitis	11 (12)	8 (22)	0,142
Diarrhoen	10 (10,9)	7 (19)	0,247**
Übelkeit/ Erbrechen	5 (5,4)	2 (6)	1,00**
Abdominelle Schmerzen	9 (9,8)	4 (11)	0,757**
Hepatomegalie/ Hepatitis	4 (4,3)	2 (6)	0,674

NIERE	23 (25)	0	0,001
Funktionseinschränkung	13 (14,1)	0	0,019**
Glomerulonephritis	7 (7,6)	0	0,190**
Nephritisches Sediment	5 (5,4)	0	0,321**
Proteinurie/ Hämaturie	10 (10,9)	0	0,061**
AUGE	16 (17,4)	2 (5,6)	0,083
Episkleritis	6 (6,5)	0	0,184**
Optikusneuritis	3 (3,3)	0	0,559**
ZNS	12 (13)	2 (5,6)	0,347**

* Mehrfachnennungen möglich

** p-Werte ermittelt durch Fisher's exact-Test

Tabelle 10. Organmanifestationen im gesamten Krankheitsverlauf von 92 Patienten mit einem CSS und 36 mit einem HES im Vergleich

3.1.4 Serologisch – immunologische Befunde beim CSS und HES

3.1.4.1 Hypereosinophilie und unspezifische Entzündungsparameter

Ein charakteristisches Kriterium beider Erkrankungen ist eine über Monate anhaltende Hypereosinophilie. In der Gruppe des CSS war bei 74 Patienten (80%) im Krankheitsverlauf eine absolute Eosinophilenzahl von mindestens 1700/ μ l und im Median von 4810/ μ l (136 – 39000/ μ l) nachweisbar. Beim HES zeigte sich bei 35 Patienten (97%) eine Eosinophilie von mindestens 1700/ μ l ($p = 0,016$) und im Median von 6000/ μ l (1230 – 50840/ μ l). Prozentual bezogen auf die gesamte Leukozytenzahl wiesen 91,7% der HES-Patienten mit mindestens 17% Eosinophilen und einem Median 39,1% (12 – 82%) versus 78% der CSS-Patienten ($p = 0,076$) mit einem Median von 30,85% (1,7 – 78%) ebenfalls erhöhte Werte auf.

Das CSS zeichnete sich im Krankheitsverlauf neben anderen unspezifischen Entzündungsparametern (z.B. der BSG) durch deutlich erhöhte CRP-Werte aus im Gegensatz zum HES, bei dem das CRP in selteneren Fällen und auch nicht so stark erhöht war: 72 CSS-Patienten (78%) zeigten teils deutlich erhöhte CRP-Werte, die im Median mit 38,5 mg/l erhöht waren und bis auf maximal 1830 mg/l anstiegen. Hingegen zeigte das CRP bei 24 HES-Patienten (67%, $p = 0,173$) im Median eine Erhöhung auf 30,5 mg/l mit maximalen Werten von 268,5 mg/l.

Charakteristischerweise war auch das ECP bei beiden Erkrankungen erhöht. 88% der CSS- und 83% der HES-Patienten wiesen pathologische Werte auf ($p = 0,564$). Im Median stieg das ECP beim CSS auf 36,5 μ g/l (2 – 200 μ g/l) und beim HES auf 45,5 μ g/l (2 – 200 μ g/l).

3.1.4.2 Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper in der Gruppe der CSS-Patienten

In dem Patientenkollektiv mit einem CSS wiesen 32/ 92 Patienten (34,8%) im Krankheitsverlauf ANCA auf. Davon ließ sich in den Seren von 78,1% der Patienten (21/ 36) mittels indirekter Immunfluoreszenz ein ANCA mit perinukleärer Fluoreszenz (pANCA), der nach ELISA-Untersuchung in 73% gegen Myeloperoxidase (MPO) gerichtet war, nachweisen. Die Seren von 5 Patienten (15,6%) zeigten ANCA mit zytoplasmatischer Fluoreszenz (cANCA) und in 20% (1/ 5) Antikörper gegen Proteinase 3 (PR3). Von den 5 Patienten mit cANCA zeigten 2 Patienten jedoch Antikörper gegen MPO. Im Serum eines Patienten (3,1%) wurde ein atypisches ANCA-Muster mit perinukleärer und zytoplasmatischer Fluoreszenz mit Antikörper gegen MPO gefunden. 65,3% der CSS-Patienten (60/ 92) und alle Patienten mit einem HES waren im gesamten Krankheitsverlauf ANCA-negativ.

Die Patienten (19 weiblich, 13 männlich) mit nachgewiesenen ANCA waren bei Diagnosestellung im Median 47,5 Jahre (21 – 69) alt.

Ein positiver ANCA-Nachweis war mit einer signifikant häufigeren Beteiligung der Nieren assoziiert (43,8% versus 15% bei ANCA-negativen Patienten, $p < 0,01$). Bei 4 Patienten (12,5%) mit ANCA und 3 (5%) ohne ANCA konnte im Krankheitsverlauf eine Glomerulonephritis gesichert werden. Bei 2 ANCA-positiven Patienten war eine Mikrohämaturie mit dysmorphen Erythrozyten nachweisbar. In 25% der ANCA-positiven Fälle zeigte sich eine Proteinurie (versus 3,3% bei negativem ANCA, $p < 0,003$), dessen Ursache jedoch nicht eindeutig geklärt werden konnte.

Unter einer Polyneuropathie litten 81,3% der ANCA-positiven Patienten (versus 60% Patienten ohne ANCA, $p < 0,05$). Hier wurde die Diagnose einer Mononeuritis multiplex bei den Patienten mit ANCA-Nachweis signifikant häufiger gestellt (31,3% versus 13,3% ohne ANCA, $p < 0,05$). Außerdem beklagten die Patienten mit ANCA in signifikanter Mehrzahl eine B-Symptomatik (96,9% versus 76,7%, $p < 0,05$). Ein positiver ANCA-Nachweis korrelierte außerdem mit häufiger auftretenden Purpura (34,4% versus 15%, $p < 0,05$) im Sinne einer Hautbeteiligung und tendenziell, jedoch ohne statistischer Signifikanz, mit dem Auftreten von Hämoptysen (25% versus 8,3%, $p = 0,055$) im Rahmen einer Lungenmanifestation. Demgegenüber zeigten Patienten ohne ANCA in

signifikanter Mehrzahl eine Herzbeteiligung mit einer Peri- und/ oder Myokarditis (21,7% versus 3,1%, $p < 0,03$). Auch eine Kardiomyopathie (dilatativ oder restriktiv) entwickelte sich nur bei Patienten mit negativen ANCA (13,3% versus 0%, $p < 0,05$). Andere klinische Zeichen, Manifestationen der anderen Organsysteme und laborchemische Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit positivem und negativem ANCA-Nachweis (Tabelle 11). Histologisch war bei 48 von 60 ANCA-negativen Patienten (80%) eine Vaskulitis gegenüber 56,3% der Patienten mit positiven ANCA ($p < 0,01$) nachweisbar. Bezüglich der Gewebseosinophilie und Granulombildung war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Der Disease Extent Index (DEI) betrug bei den ANCA-positiven Patienten im Median 11 (7 – 17) versus 10 (4 - 17) in der Gruppe ohne nachgewiesenen ANCA und war somit diskret (nicht signifikant) höher.

Klinik	ANCA positiv (n = 32)	ANCA negativ (n = 60)	p-Werte
Sinusitis	24 (75%)	48 (80%)	0,58
Rhinitis	15 (46,9%)	31 (51,7%)	0,662
Polyposis nasi	11 (34,4%)	32 (53,3%)	0,083
Asthma	29 (90,6%)	56 (93,3%)	0,119*
Lunge (Infiltrate, Pleuraerguss, Knoten, Alveolitis)	21 (65,5%)	42 (70%)	0,667
Hämorrhagie/ Hämoptysen	8 (25%)	5 (8,3%)	0,055*
Niere	14 (43,8%)	9 (15%)	0,002
Glomerulonephritis	4 (12,5%)	3 (5%)	0,231*
Proteinurie	8 (25%)	2 (3,3%)	0,003*
Herz	12 (37,5%)	30 (50%)	0,252
Perikarderguss	5 (15,6%)	17 (28,3%)	0,173
Peri-/ Myokarditis	1 (3,1%)	13 (21,7%)	0,030*
Kardiomyopathie (dilatativ/ restriktiv)	0	8 (13,3%)	0,047*
Tachykardien	5 (15,6%)	10 (16,7%)	0,898
Arthritis/ Myalgie/ Arthralgie	19 (59,4%)	27 (45%)	0,189
PNS	26 (81,3%)	36 (60%)	0,038
Mononeuritis multiplex	10 (31,3%)	8 (13,3%)	0,039
Schwerpunktneuropathie	11 (34,4%)	18 (30%)	0,667
ZNS	5 (15,6%)	7 (11,7%)	0,746*
Gastrointestinaltrakt	7 (21,9%)	18 (30%)	0,404
Haut	18 (56,3%)	32 (53,3%)	0,789
Purpura	11 (34,4%)	9 (15%)	0,032
Urticaria	4 (12,5%)	9 (15%)	1,000*
B-Symptomatik	31 (96,9%)	46 (76,7%)	0,012
Eosinophilie > 10%	31 (96,9)	56 (93,3)	0,655*
Gewebseosinophilie	28 (87,5%)	53 (88,3%)	1,000*
Histologischer Nachweis einer Vaskulitis	18 (56,3%)	48 (80%)	0,016

* p-Werte ermittelt nach Fisher's exact-Test

Tabelle 11. Klinische Zeichen bei CSS-Patienten (n = 92) im Krankheitsverlauf in Abhängigkeit des Nachweises von ANCA

3.1.4.3 Vergleich zwischen HES-Patienten und ANCA-positiven sowie ANCA-negativen Patienten

Im Vergleich zwischen Patienten mit einem HES und CSS-Patienten mit bzw. ohne ANCA-Nachweis zeigten sich vor allem Ähnlichkeiten in den Organbeteiligungen zwischen den HES-Erkrankten und den ANCA-negativen CSS-Patienten. Bis auf Manifestationen der Haut ($p = 0,001$), der Niere ($p < 0,03$) und des peripheren Nervensystems ($p = 0,004$) sowie dem Auftreten einer Sinusitis ($p < 0,05$) zeigten sich zwischen beiden Patientengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Gegensatz dazu ergab der Vergleich zwischen den HES-Patienten und den ANCA-positiven CSS-Patienten zusätzlich statistisch signifikante Unterschiede beim Auftreten einer B-Symptomatik ($p < 0,001$), Mononeuritis multiplex ($p = 0,006$) und Glomerulonephritis ($p < 0,05$), insgesamt vergleichbar mit den Unterschieden zwischen den ANCA-positiven und ANCA-negativen CSS-Patienten.

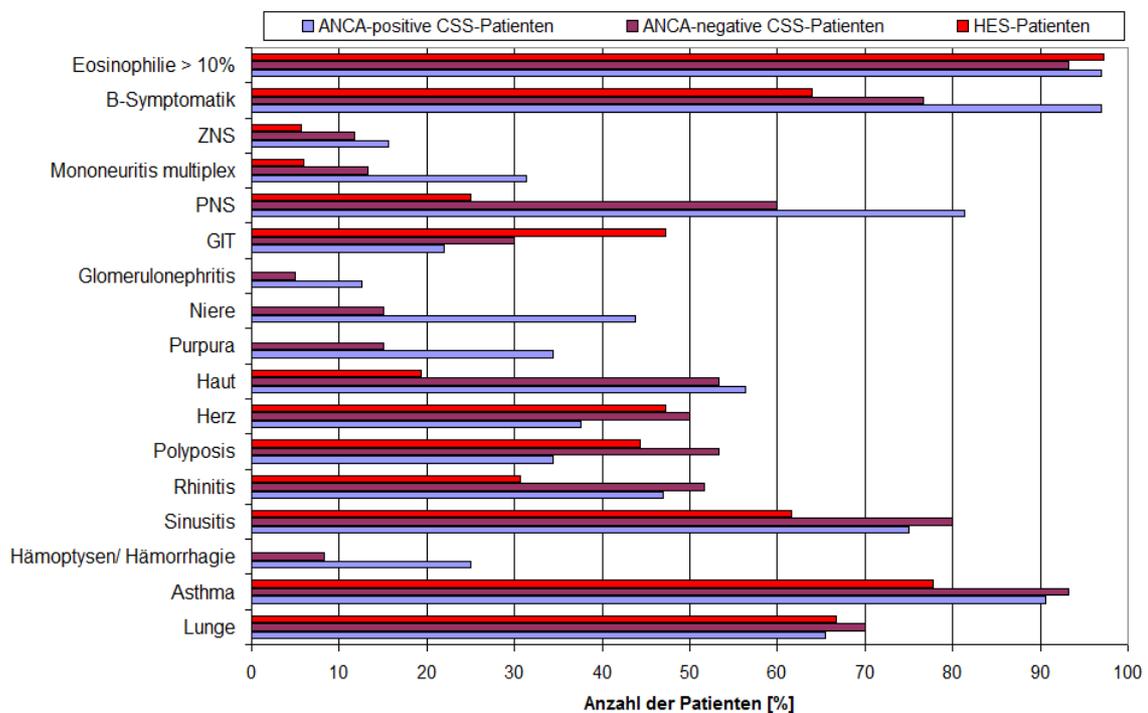


Abbildung 2. Organmanifestationen der HES-Patienten, der CSS-Patienten mit und ohne ANCA-Nachweis

3.2. Histopathologische Befunde beim CSS und HES

In der Histopathologie zeichnet sich sowohl das CSS als auch das HES durch eine Infiltration von Eosinophilen im Gewebe aus. Zudem ist das CSS histologisch gekennzeichnet durch eine nekrotisierend-granulomatöse Entzündung mit den Zeichen einer Vaskulitis.

Nach dieser Definition gelang der histologische Nachweis einer Vaskulitis und/ oder eines Granuloms bei 78,3% der CSS-Patienten (72/ 92). Eine Gewebseosinophilie fand sich bei 88% der CSS-Patienten (81/ 92) und bei 83,3% in der HES-Gruppe (30/ 36).

3.2.1 Histopathologische Befunde beim CSS

Die klassische Trias nekrotisierende Vaskulitis, extravaskuläre Granulome und Gewebseosinophilie wurde in Biopsien bei 10 der 92 Patienten (10,9%), davon allein in der Haut bei 4 Patienten, nachgewiesen. Durch Hautbiopsien konnte bei den CSS-Patienten am häufigsten eine Vaskulitis als sogenannte leukozytoklastische Hautvaskulitis, isoliert (8 Patienten) oder in Kombination mit Granulomen und/ oder Gewebseosinophilie nachgewiesen werden. In 4 Fällen wurde eine eosinophilenreiche granulomatöse Entzündung beschrieben, sowie bei einem Patienten ein isoliertes Granulom. 3 Probenentnahmen aus der Haut zeigten Gewebsinfiltrationen von Eosinophilen ohne Zeichen einer Vaskulitis oder Granulombildung.

Der Nachweis der kompletten histologischen CSS-Trias im Respirationstrakt gelang bei 3 Patienten, wovon diese einmal in einer PE aus Nasenschleimhaut und in 2 Lungenbiopsien beschrieben wurden. Zudem konnte bei 4 Patienten mit einer PE im Nasenbereich und bei 6 Patienten in einer transbronchialen Lungenbiopsie eine nekrotisierende Vaskulitis gemeinsam mit einer Gewebseosinophilie nachgewiesen werden. Ein isoliertes Granulom oder in Kombination mit Eosinophilen im HNO-Bereich war nicht nachweisbar. Der histopathologische Befund aus 4 Lungen-PE's zeigte eine granulomatöse (davon in 2 Fällen auch eosinophilenreiche) Entzündung ohne Zeichen einer Vaskulitis. Insgesamt am häufigsten gelang der Nachweis einer isolierten Ansammlung von Eosinophilen im Respirationstrakt. Im HNO-Bereich gelang dieses in 24 Fällen

und in 21 Fällen in der Bronchialschleimhaut sowie der Lunge, wovon 2 Pleuraergüsse eosinophilenreich waren.

In 13 Fällen erbrachte die Muskelbiopsie den Befund einer Vaskulitis (in 2 Fällen als klassische Trias), zusätzlich sechsmal eine Gewebseosinophile sowie einmal ein isoliertes Granulom. Die Biopsie eines Nervs eines Patienten führte zur Diagnose eines CSS durch den Nachweis der histologischen Trias. Außerdem konnte bei 2 Patienten ein positiver Befund für eine Vaskulitis mit/ oder einer Gewebseosinophilie gewonnen werden.

Durch koloskopische und/ oder gastrokopische PE's gelang der histologische Nachweis von Gewebsinfiltrationen mit Eosinophilen im GIT bei 15 Patienten. Bei 4 Patienten unterstützte eine Darm-/ oder Leberbiopsie die Diagnose durch den Nachweis einer Vaskulitis. Granulome wurden in den Befunden nicht beschrieben. Bei 3 Patienten zeigte die Nierenbiopsie Veränderungen, die mit einem CSS vereinbar sind (fokal, segmental nekrotisierende Glomerulonephritis). In einem Fall wurde eine Vaskulitis der mittleren Gefäße gemeinsam mit Eosinophileninfiltrate gesehen, und bei 2 Patienten war eine isolierte Ansammlung von Eosinophilen im Gewebe nachweisbar, ein Granulom war in keinem Fall nachweisbar.

Der histologische Nachweis einer Vaskulitis mit Eosinophilie gelang bei 2 Patienten durch eine Biopsie der Arteria temporalis, eine Granulombildung zeigte sich nicht.

Ein direkter Vaskulitisnachweis gelang nicht bei Probenentnahmen aus dem Myokard, ZNS sowie dem Auge. Im histologischen Befund des Myokards wurde in 2 Fällen eine eosinophilenreiche granulomatöse Entzündung sowie bei 4 Patienten eine Gewebsinfiltration von Eosinophilen beschrieben. Zudem konnte durch eine Myokardbiopsie bei 7 Patienten eine Herzfibrose diagnostiziert werden. In der Bindehaut eines Patienten wurden ebenfalls Granulome und/ oder Gewebseosinophilie gefunden.

Knochenmarkspunktionen von 19 Patienten zeigten eine zum Teil deutliche Hypereosinophilie ohne Hinweise auf eine zugrunde liegende maligne Erkrankung oder Neoplasie.

Organsysteme*	V + G + E	V + E	G + E	V	G	E
HNO	1	4	0	2	0	24
Lunge	2	6	2	2	2	31
Herz	0	0	2	0	0	4
Niere	0	1	0	0	0	2
Haut	4	15	4	8	1	3
GIT	0	3	0	1	0	15
Retroperitoneum	0	1	0	0	0	1
Muskel	2	6	0	5	1	0
PNS	1	1	0	0	0	1
ZNS	0	0	0	0	0	1
Knochenmark	0	0	0	0	0	19
Auge	0	0	1	0	0	1
Art. Temporalis	0	2	0	0	0	0

* Mehrfachnennung

Tabelle 12. Histopathologische Befunde von 92 Patienten mit CSS (V = Vaskulitis, E = Gewebseosinophilie, G = Granulome)

3.2.2 Histopathologische Befunde beim HES

Histopathologisch konnte eine für das HES typische Gewebsinfiltration mit Eosinophilen ohne Vaskulitiszeichen in insgesamt 65 Biopsien nachgewiesen werden.

Am häufigsten wurden eosinophilenreiche Infiltrationen im Bronchialsystem bzw. in der Lunge beschrieben. Durch transbronchiale Lungen-PE's und/ oder Biopsien der Bronchialschleimhaut wurde eine Gewebseosinophilie bei 11 Patienten beschrieben, in 2 Fällen war ein punktierter Pleuraerguss durch eine Vermehrung der Eosinophilen gekennzeichnet.

Auch im gastrointestinalen Trakt konnte vor allem durch Gastro- und Koloskopien häufig eine Gewebseosinophilie nachgewiesen werden. Im Kolon war diese Hypereosinophilie in 9 Fällen, im Magen in 5, im Duodenum in 4 Fällen und im Ösophagus bei einem Patienten nachweisbar. Die Knochenmarkspunktion von 17 Patienten erbrachte eine zum Teil deutliche Hypereosinophilie, wie beim CSS auch bei dieser Erkrankung ohne Anzeichen einer malignen Neoplasie. In selteneren Fällen wurde in Hautbiopsien (2 Patienten), PE's aus dem Myokard (1 Patient) sowie dem Muskel (1 Patient) eine eosinophile Ansammlung im Gewebe beschrieben.

Beim HES sind fibrotische Veränderungen des Herzens typisch. Diese konnten histopathologisch bei 3 Patienten nachgewiesen werden.

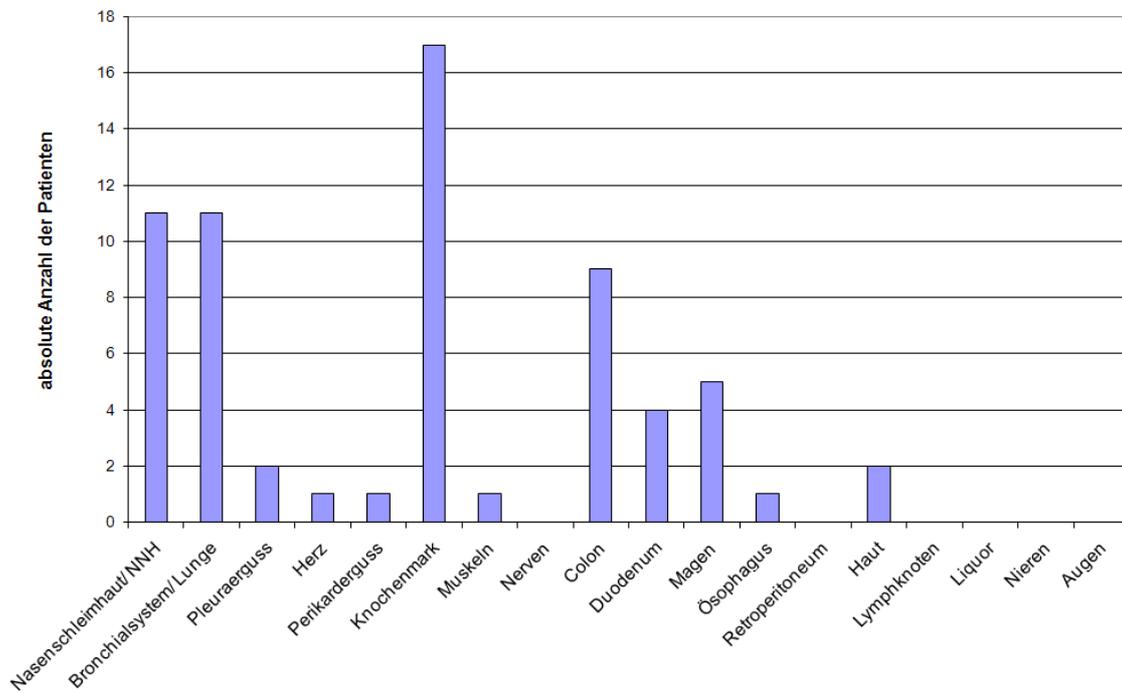


Abbildung 3. Histopathologische Befunde mit extravaskulären eosinophilen Gewebsinfiltrationen bei HES-Patienten

3.3. Klassifikationskriterien des CSS und HES

3.3.1 Klassifikationskriterien beim CSS

Für die Diagnosestellung eines CSS existieren heutzutage im Wesentlichen drei klassische Klassifikationskriterien, die anhand von charakteristischen klinischen und histopathologischen Zeichen erstellt wurden. Die Kriterien von Lanham et al. (Asthma, Hypereosinophilie im Blut, Vaskulitiszeichen an mindestens 2 Organen) erfüllten 47 von den 92 CSS-Patienten (51,1%). Nach den Kriterien von Chapel Hill, wonach neben einer Vaskulitis, dem typischen Asthma und der Bluteosinophilie auch eine eosinophilenreiche Entzündung im Respirationstrakt nachweisbar sein sollte, konnte bei 61 Patienten (66,3%) die Diagnose eines CSS gestellt werden. Konnte eine vaskulitische Erkrankung entweder mittels direkter Histologie oder durch Surrogateparameter einer Vaskulitis (z.B. Episkleritis, Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie) nachgewiesen werden, eignen sich zur Einordnung des CSS besonders die ACR-Kriterien, die überwiegend klinische Zeichen, wie pulmonale Infiltrate und Neuropathien berücksichtigen. Demnach konnten 76 Patienten (82,6%) gegenüber anderen Vaskulitiserkrankungen abgegrenzt werden.

Kriterien	Lanham et al. (n = 47) ¹	Chapel Hill (n = 61) ^{2, 3}	ACR (n = 76) ¹
Bluteosinophilie	76 (82,6%) ⁴	89 (96,7%) ⁵	89 (96,7%) ⁵
Asthma	85 (92,4%)	85 (92,4%)	85 (92,4%)
Vaskulitis	61 (66,3%) ⁶	66 (71,7%)	66 (71,7%) ³
Gewebseosinophilie		61 (66,3%) ⁷	81 (88,0%)
Granulome (Biopsie)			17 (18,5%)
Neuropathie			62 (67,4%)
Pulmonale Infiltrate			58 (53,0%)
Nasennebenhöhlen- veränderungen			83 (90,2%)

¹ Es müssen alle Merkmale vorhanden sein

² Mindestens 4 Merkmale müssen präsent sein

³ Klassifikationskriterien für Patienten mit bereits bestehender Vaskulitisiadiagnose

⁴ Eosinophilie im Blut > 1500/μl

⁵ Eosinophilie im Blut > 10%

⁶ Anzeichen extrapulmonaler Vaskulitis an mindestens 2 Organen

⁷ Eosinophilie im Respirationstrakt

Tabelle 13. Charakterisierung der CSS-Patienten nach den klassischen Klassifikationskriterien im Überblick

3.3.2 Klassifizierung der HES-Patienten

Im Gegensatz zum CSS, bei dem die Kriterien auf die Existenz einer Vaskulitis beruhen, richten sich die (bisher einzigen) Kriterien beim HES von Chusid et al nach der obligaten Hypereosinophilie im Blut und der Gewebszerstörung, resultierend aus der Eosinophilenanreicherung, mit den damit verbundenen klinischen Symptomen und Zeichen, die je nach Organbefall sehr vielfältig sind. Da alle HES-Patienten eine deutliche Hypereosinophilie und mit denen eines HES vereinbarenden Symptome zeigten, konnten alle 36 Patienten der Diagnose eines HES zugeordnet werden. Die häufigsten Organmanifestationen nach Chusid et al. sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Klinik	Patienten (n = 36)
Eosinophilie > 1500/ μ l länger als 6 Monate	35 (97,2%)
<i>Organmanifestationen durch eosinophile Gewebszerstörung:</i>	
Herz mit / ohne Fibrose	17 (47,2%)*
ZNS: Konzentrationsstörung	2 (5,6%)
Polyneuropathie	8 (22,2%)
GIT	17 (47,2%)
Haut	7 (47,2%)
Lunge mit flüchtigen Infiltraten +/- Obstruktion	23 (63,9%)

* Nachweis einer Fibrose bei 3 Patienten (8%)

Tabelle 14. Auflistung der HES-Kriterien nach Chusid et al.

3.4. Differenzierungsmöglichkeiten zwischen CSS und HES

3.4.1 Univariate Analyse

Zur Differenzierung zwischen dem CSS und dem HES wurden in der univariaten Analyse, wie bereits oben beschrieben, jeweils die einzelnen Variablen an sich mit Hilfe der Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit betrachtet und die Signifikanz mit dem Chi-Quadrat- bzw. dem Fisher's exact-Test bestimmt. (Tabellen 15 a-e, mit Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität)

Die a priori-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines CSS in diesem Kollektiv beträgt 71,9% (92/ 128). Eine höhere Genauigkeit in der richtigen Diagnosezuordnung mit einzelnen Variablen als die a priori-Wahrscheinlichkeit

gelang mit den Merkmalen Asthma (72,7%) und pulmonale Obstruktion (76,7%) im gesamten Krankheitsverlauf sowie dem histologischen Nachweis einer Vaskulitis (79,7%). Hier konnten auch statistisch signifikante Unterschiede der Merkmalsausprägung zwischen beiden Gruppen ermittelt werden.

Weitere statistische Signifikanzen zeigten sich in der Prodromalphase (Tabelle 15a) beim Auftreten einer Sinusitis ($p < 0,01$) und der Dauer dieser Phase. Bei 85,9% der CSS-Patienten (versus 69,4% der HES-Patienten, $p < 0,05$) dauerte diese Phase länger als 9 Monate.

Parameter	CSS (%)	HES (%)	Sens %	Spez %	Genauigkeit %	Chi-Quadrat-Test
Sinusitis	52 (56,5)	11 (30,6)	56,50%	69,40%	60,20%	0,008
Rhinitis	22 (23,9)	5 (13,9)	23,90%	86,10%	41,40%	0,211
Polyposis nasi	26 (28,3)	7 (19,4)	28,30%	80,60%	43,00%	0,305
Asthma	74 (80,4)	24 (66,7)	80,40%	33,30%	67,20%	0,098
Hautveränderungen	3 (3,3)	0	3,30%	100%	30,50%	0,559*
B-Symptomatik	5 (5,4)	0	5,40%	100%	32,00%	0,321*
Dauer d. Phase > 9Mo	79 (85,9)	25 (69,4)	85,90%	30,60%	70,30%	0,032

Tabelle 15 a. Parameter in der prodromalen Phase

Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation (Tabelle 15b) waren statistisch signifikante Unterschiede bei der Nierenbeteiligung ($p < 0,05$) und der B-Symptomatik ($p < 0,005$) zu verzeichnen.

Parameter	CSS (%)	HES (%)	Sens %	Spez %	Genauigkeit %	Chi-Quadrat-Test
HNO	45 (48,9)	16 (44,4)	48,90%	55,60%	50,80%	0,649
Lunge	71 (77,2)	28 (77,8)	77,20%	22,20%	61,70%	0,941
Nieren	11 (12,0)	0	12,00%	100%	36,70%	0,033*
Herz	21 (22,8)	9 (25,0)	22,80%	75,00%	37,50%	0,794
Arthritis	28 (30,4)	8 (22,2)	30,40%	77,80%	43,80%	0,353
PNP	32 (34,8)	5 (13,9)	34,80%	86,10%	49,20%	0,191
ZNS	1 (1,1)	1 (2,8)	1,10%	97,20%	28,10%	0,485
GIT	7 (10,0)	5 (19,0)	10,00%	83,30%	32,00%	0,564*
Haut	28 (30,4)	6 (16,7)	30,40%	83,30%	45,30%	0,113
Augen	7 (7,6)	1 (2,8)	7,60%	97,20%	32,80%	0,44
B-Symptome	54 (58,7)	11 (30,6)	58,70%	69,40%	61,70%	0,004

Tabelle 15 b. Organbeteiligung bei der Erstmanifestation

Im gesamten Verlauf der Erkrankungen (Tabelle 15c) traten bei CSS-Patienten folgende Symptome/ Organbeteiligungen signifikant häufiger auf: Sinusitis ($p < 0,05$), Rhinitis ($p < 0,05$), Polyneuropathie ($p < 0,0001$) und eine Hautbeteiligung ($p < 0,0004$), eine Nierenbeteiligung gab es in der Gruppe der HES-Patienten nicht ($p < 0,001$). Auch die B-Symptomatik ($p < 0,02$) kam bei den CSS-Patienten deutlich häufiger vor. Im Gegensatz dazu zeigten HES-Patienten signifikant mehr Beteiligungen des GIT ($p = 0,03$). Als Maß der Krankheitsausdehnung wurde für jeden Patienten der DEI (Disease Extent Index) angegeben. Die CSS-Erkrankten wiesen gegenüber der HES-Gruppe insgesamt höhere Werte auf. 56,5% der Patienten mit einem CSS (92 /128) hatten einen DEI von mindestens 10 (versus 19,4% der HES-Patienten (7/ 36), $p < 0,0003$). Im Median betrug der DEI beim CSS 10,5 (4 – 17) und beim HES 8 (4 -13).

Parameter	CSS (%)	HES (%)	Sens %	Spez %	Genauigkeit %	Chi-Quadrat-Test
Sinusitis	72 (78,3)	22 (61,1)	78,30%	38,90%	67,20%	0,048
Rhinitis	46 (50,0)	11 (30,6)	50,00%	69,40%	55,50%	0,047
Polyposis nasi	43 (46,7)	16 (44,4)	46,70%	55,60%	49,20%	0,815
nasale Läsionen	83 (90,2)	29 (80,6)	90,20%	19,40%	70,30%	0,137
pulmonale Infiltrate	58 (63,0)	23 (63,9)	63,00%	36,10%	55,50%	0,929
pulmonale Knoten	0	1 (2,8)	1,10%	97,20%	28,10%	0,281
Pleuraergüsse	19 (20,7)	11 (30,6)	20,70%	69,40%	34,40%	0,234
Asthma	85 (92,4)	28 (77,8)	92,40%	22,20%	72,70%	0,021
pulmonale Obstruktion	89 (96,7)	27 (75)	96,70%	25,00%	76,70%	0,0001
Nieren	23 (25,0)	0	25,00%	100,00%	46,10%	0,0009
Arthritis/ Myalgien	47 (51,1)	17 (47,2)	51,10%	52,80%	51,60%	0,694
Herz	41 (44,6)	17 (47,2)	44,60%	52,80%	46,90%	0,786
Zeichen einer Koronariitis	8 (8,7)	1 (2,8)	8,70%	97,20%	33,60%	0,443*
PNP	62 (67,4)	9 (25)	67,40%	75,00%	69,50%	< 0,0001
ZNS	12 (13,0)	2 (5,6)	13,00%	94,40%	35,90%	0,347*
GIT	25 (27,2)	17 (47,2)	27,20%	52,80%	34,40%	0,03
Haut	50 (54,3)	7 (19,4)	54,30%	80,60%	61,70%	0,0003
Augen	16 (17,4)	2 (5,6)	17,40%	94,40%	39,10%	0,083
B-Symptomatik	77 (83,7)	23 (63,9)	83,70%	36,10%	70,30%	0,015
DEI mind. 10	52 (56,5)	7 (19,4)	56,50%	80,60%	63,30%	0,0002
Allergie	63 (68,5)	21 (58,3)	68,50%	41,70%	60,90%	0,0799
Parasitose	3 (3,3)	1 (2,8)	3,30%	97,20%	29,70%	0,888

Tabelle 15 c. Parameter im gesamten Krankheitsverlauf

Im Bereich der Laborparameter und histologischen Befunde (Tabelle 15d) zeigten sich signifikante Unterschiede beim Serumkreatinin, positiven ANCA-Nachweis und der histologischen Sicherung einer Vaskulitis sowie von Granulomen. Diese Merkmale sind bei den CSS-Patienten in signifikant mehr Fällen pathologisch ausgeprägt. Das Serumkreatinin war bei 54,3% der CSS-Patienten im Gegensatz zu 33,3% der HES-Patienten größer als 0,89 mg/dl ($p < 0,04$). ANCA, Granulome und eine Vaskulitis waren bei keinem der HES-Patienten nachweisbar ($p < 0,007$). Demgegenüber wiesen deutlich mehr Patienten in der HES-Gruppe als in der CSS-Gruppe eine Eosinophilie im Blut von mindestens 1700/ μ l auf ($p < 0,05$).

Parameter	CSS (%)	HES (%)	Sens %	Spez %	Genauigkeit %	Chi-Quadrat-Test
Eosinophilie mind. 1700/ μ l	74 (80,4)	35 (97,2)	80,40%	2,80%	58,60%	0,016
Eosinophilie mind. 17%	72 (78,3)	33 (91,7)	78,30%	8,30%	58,60%	0,076
Serumkreatinin > 0,89 mg/dl	50 (54,3)	12 (33,3)	54,30%	66,70%	57,80%	0,032
ECP > 15 μ g/l	81 (88,0)	30 (83,3)	88,00%	16,70%	68,00%	0,564*
CRP > Norm	72 (78,3)	24 (66,7)	78,30%	33,30%	65,60%	0,173
positives ANCA	32 (34,8)	0	34,80%	100%	53,10%	<0,0001
Gewebs-eosinophilie	81 (88,0)	30 (83,3)	88,00%	16,70%	68,00%	0,48
Granulome	17 (18,5)	0	18,50%	100%	41,40%	0,006
Vaskulitis	66 (71,7)	0	71,70%	100%	79,70%	<0,0001

Tabelle 15 d. Laborparameter und Histologiebefunde

Relevante Parameter zur Krankheitsaktivität (Tabelle 15e) waren der Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission, Auftreten von Rezidiven und die Dauer der Remission bis zu einem Rezidiv. 62 CSS-Patienten (67,4%) und 30 HES-Erkrankte (83,3%) erreichten im beobachteten Krankheitsverlauf eine rezidivfreie Remission. Die Dauer bis zum Erreichen betrug beim CSS im Median 8 Monate (0 – 168 Monate) und beim HES im Median 4,5 Monate (0 – 50 Monate). Bei 82,6% der CSS-Patienten und bei 66,7% der Patienten mit HES dauerte es mehr als einen Monat bis zum Remissionseintritt ($p < 0,05$). Von den 30 CSS-Erkrankten (32,6%) und den 6 HES-Patienten (16,7%), die im Verlauf mindestens ein Rezidiv erlitten, war der Zeitraum zwischen Remissionseintritt und dem Beginn des Rezidives in 33,3% der CSS-Fälle und in 66,7% der HES-Fälle kürzer

als ein Jahr. Der Median dieses Zeitraumes betrug beim CSS 17 Monate (1 – 133 Monate) und beim HES 7 Monate (1 – 14 Monate).

Parameter	CSS (%)	HES (%)	Sens %	Spez %	Genauigkeit %	Chi-Quadrat-Test
Dauer bis Remission >1 Monat	76 (82,6)	24 (66,7)	82,60%	33,30%	68,80%	0,049
mind. 1 Rezidiv	30 (32,6)	6 (16,7)	32,60%	83,30%	46,90%	0,071
Zeit Remission bis Rezidiv < 1 Jahr [#]	10 (33,3)	4 (66,7)	33,30%	33,30%	33,30%	0,181*

* statistische Signifikanz ermittelt mit Fisher's exact-Test (Tabelle 15 a-e)

[#] Statistik bezieht sich nur auf Patienten mit Rezidiv

Tabelle 15 e. Parameter zur Krankheitsaktivität

3.4.2 Multivariate Analyse

3.4.2.1 Differenzierung durch künstliche neuronale Netze

Im Rahmen der Merkmalsselektion mittels Neural Net Clamping Technique erwies sich ein Merkmalset mit wenigen Parametern bei hoher Klassifikationsgenauigkeit als optimal. Dieses Merkmalset umfasst erhöhte Eosinophilenwerte von > 17%, den Nachweis von ANCA mit perinukleärer Fluoreszenz (pANCA) und spezifische Antikörper gegen MPO sowie eine histologische Vaskulitissicherung.

In der anschließenden Leave-one-out Validierung konnten 116 der 128 Patienten (Genauigkeit = 90,6%) mit einer Sensitivität von 90,2% (83/ 92) und Spezifität von 91,3% (33/ 36) richtig klassifiziert werden ($p < 0,0001$). Dementsprechend wurden vom KNN in der CSS-Gruppe 9 Patienten und 3 HES-Patienten nicht richtig klassifiziert.

Klassifikationsmethode	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Genauigkeit [%]	Chi-Quadrat-Test	Falsch klassifizierte Patienten (Patientennummer)
Logistische Regression	84.8	94.4	87.5	$p < 0.0001$	CSS: 1, 2, 10, 29, 36, 45, 66, 71, 99, 110, 113, 142, 145, 157 HES: 82, 164
KNN	90.2	91.3	90.6	$p < 0.0001$	CSS: 2, 36, 45, 66, 71, 99, 110, 142, 157 HES: 82, 163, 164
Klassifikationsbaum	92.4	91.3	92.2	$p < 0.0001$	CSS: 2, 45, 66, 71, 110, 142, 157 HES: 82, 163, 164

Tabelle 16. Gegenüberstellung der Ergebnisse der drei angewendeten multivariaten Analysemethoden

3.4.2.2. Differenzierung mittels Klassifikationsbaum und logistischer Regression

Zum einen ist ein KNN in seinem Antwortverhalten wegen der Black Box nur schwer nachvollziehbar und zum anderen sind die erforderlichen sehr komplexen (computergestützten) Berechnungen nur schwer in den Klinikalltag zu integrieren. Aus diesem Grund wurde versucht, ausgehend von den genannten Merkmalen einen Klassifikationsbaum zu entwickeln.

Dieser klassifizierte mit einer Genauigkeit von 92,2% noch präziser als das KNN. Mit dieser Methode konnten 85 aller CSS-Patienten (Sensitivität 92,4%) richtig eingeordnet werden und 33 von 36 Patienten wurden richtig ins HES-Kollektiv (Spezifität 91,3%) klassifiziert ($p < 0,0001$).

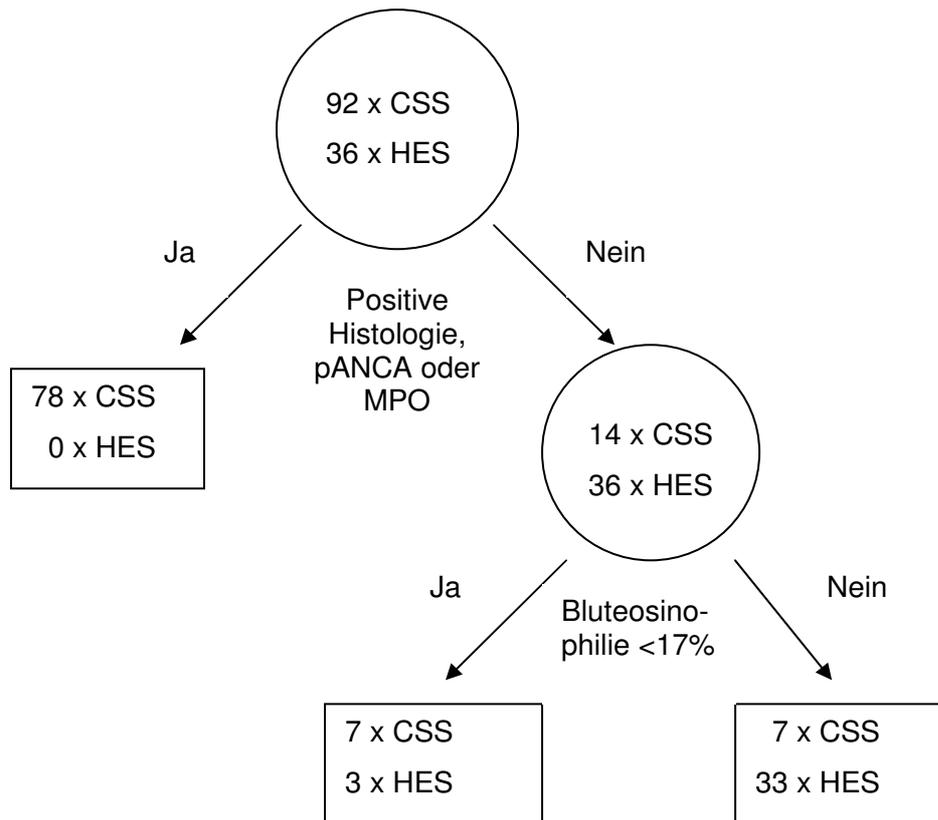


Abbildung 3. Darstellung eines Klassifikationsbaums mit den relevanten Parametern

Außerdem wurden die beiden Verfahren noch mit einer klassischen Analyse­methode, der sogenannten Logistischen Regression, verglichen. Die Sensitivität betrug hier lediglich 84,8%. 14 Patienten mit einem CSS wurden nicht richtig klassifiziert. Dagegen zeigte sich in dieser Methode die höchste Spezifität mit 94,4% (34 der 36 HES-Patienten richtig zugeordnet). Jedoch klassifizierte die Logistische Regression mit einer Genauigkeit von 87,5% im Vergleich zu den beiden anderen Methoden insgesamt am schlechtesten.

Interessanterweise gab es 7 CSS-Patienten (Patientennummer 2, 45, 66, 71, 110, 142 und 157) und 2 HES-Patienten (Patientennummer 82 und 164), die mittels aller drei Verfahren falsch klassifiziert wurden.

Bei diesen 7 CSS-Patienten konnte weder eine Vaskulitis noch pANCA nachgewiesen werden und sie zeigten prozentual eine ausgeprägte Eosinophilie von 26 – 66%. 3 der 7 Patienten wiesen eine Nierenbeteiligung und 2 Patienten Zeichen einer Koronariitis auf. Die 2 falsch klassifizierten HES-Patienten zeigten im Gegensatz zu den anderen Erkrankten dieser Gruppe mit 12% der Gesamtleukozyten deutlich niedrigere Eosinophilenwerte.

3.5 SF-36 – Lebensqualität beider Patientengruppen

Die vorliegende Stichprobe zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den Erkrankungen CSS und HES umfasst insgesamt 30 Patienten aus dem Gesamtkollektiv von 128 Patienten. Davon waren 24 Patienten (12 weiblich, 12 männlich) an CSS und 6 Patienten (4 weiblich, 2 männlich) an einem HES erkrankt. Im Median waren die CSS-Patienten in diesem Kollektiv 49 Jahre (24 – 69 Jahre) und die HES-Patienten 56,5 Jahre (50 – 65 Jahre) alt.

In diesem relativ kleinen Kollektiv konnten in den jeweiligen Subskalen insgesamt keine signifikanten Unterschiede in den subjektiven Angaben zur LQ zwischen beiden Patientengruppen dargestellt werden.

Sowohl beim CSS ($\bar{x} = 21,6$), als auch beim HES ($\bar{x} = 18,8$) sahen sich die Erkrankten in der „Körperlichen Rollenfunktion“ im Vergleich zu den anderen Subskalen am meisten eingeschränkt. Im Gegensatz zur HES-Gruppe zeigte sich tendenziell bei den CSS-Patienten eine stärkere Beeinträchtigung in der „Körperlichen Funktionsfähigkeit“, der „Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ und der „Sozialen Funktionsfähigkeit“. In Bezug auf die anderen Dimensionen wurde von beiden Gruppen ein annähernd übereinstimmendes Ausmaß der Einschränkungen angegeben.

Subskalen	M/ SD bei CSS	M/ SD bei HES	U-Test
KöFu	40,9 27,1	54,3 30,7	p = 0,25
KöRo	21,6 33,9	18,8 23,9	p = 0,86
Schm	47,2 27,7	42,2 29,3	p = 0,74
AGes	34,3 15,2	41 14,4	p = 0,28
Vita	35,2 21,1	35 17,9	p = 0,98
SoFu	51 28,1	56,3 24,7	p = 0,56
EmRo	31,7 44,1	33,3 47,1	p = 0,86
Psych	56,2 15,2	56,7 14,8	p = 0,9

Tabelle 17. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Subskalen beim CSS (n = 24) und HES (n = 6)

3.5.1 Vergleich der Lebensqualität beider Patientengruppen mit der Allgemeinbevölkerung

Das Ausmaß der Einschränkung der subjektiven Gesundheit in dieser Stichprobe wurde mit den Angaben der Allgemeinbevölkerung in einer zufälligen alters- und geschlechtsentsprechenden Normstichprobe (n = 49) verglichen. Die Gesamtwerte der Subskalen des SF-36 wurden bei den CSS-Patienten mittels T-Test für unabhängige Stichproben und bei der HES-Gruppe mittels U-Test für unabhängige Stichproben auf Unterschiede zu den Gesamtwerten der Normstichprobe getestet. Demnach wiesen sowohl die CSS- als auch die HES-Patienten auf allen Skalen erhebliche Beeinträchtigungen im Vergleich zur Norm auf. Die entsprechenden Angaben finden sich in Tabelle 18 und 19.

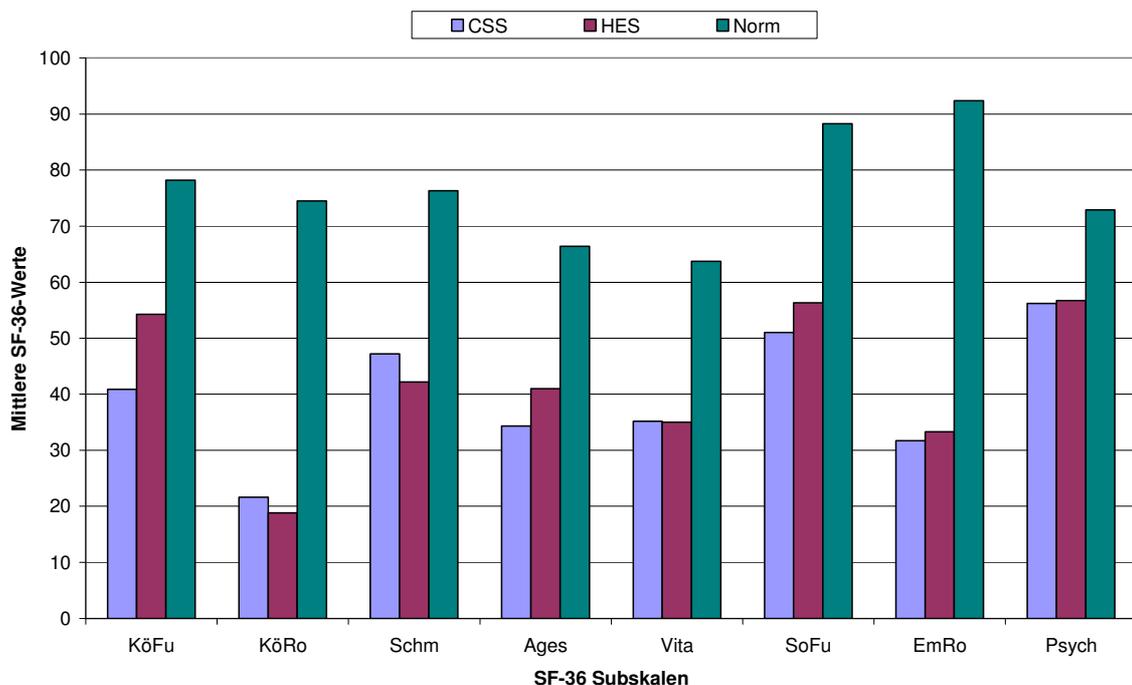


Abbildung 4. Darstellung der mittleren Werte aller 8 Subskalen der CSS-, HES-Patienten und einer Normstichprobe

Subskalen	M/SD bei CSS	M/SD bei Norm	T-Test
KöFu	40,9 27,1	78,2 26,5	p < 0,0001
KöRo	21,6 33,9	74,5 39,4	p < 0,0001
Schm	47,2 27,7	76,3 30,1	p < 0,0001
AGes	34,3 15,2	66,4 19,8	p < 0,0001
Vita	35,2 21,1	63,7 17,9	p < 0,0001
SoFu	51 28,1	88,3 19,5	p < 0,0001
EmRo	31,7 44,1	92,4 24,1	p < 0,0001
Psych	56,2 15,2	72,9 17,1	p < 0,0001

Tabelle 18. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Subskalen beim CSS (n = 24) und der Normstichprobe (n = 49)

Subskalen	M/SD bei HES	M/SD bei Norm	U-Test
KöFu	54,3 30,7	78,2 26,5	p = 0,039
KöRo	18,8 23,9	74,5 39,4	p = 0,019
Schm	42,2 29,3	76,3 30,1	p = 0,021
AGes	41 14,4	66,4 19,8	p = 0,003
Vita	35 17,9	63,7 17,9	p = 0,002
SoFu	56,3 24,7	88,3 19,5	p = 0,001
EmRo	33,3 47,1	92,4 24,1	p = 0,022
Psych	56,7 14,8	72,9 17,1	p = 0,014

Tabelle 19. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Subskalen beim HES (n = 6) und der Normstichprobe (n = 49)

4. Diskussion

Mit dem Ziel eine Möglichkeit der Differenzierung zwischen den hypereosinophilen Erkrankungen Churg-Strauss Syndrom und Hypereosinophiles Syndrom zu finden, wurde eine retrospektive Analyse der krankheitsspezifischen Daten von 92 CSS- und 36 HES-Patienten eines Zentrums durchgeführt. In dieser Arbeit wurden erstmals beide Erkrankungen vergleichend gegenübergestellt und in einer detaillierten Analyse beider Krankheitsverläufe versucht, relevante Unterschiede sowie Differenzierungsmöglichkeiten herauszufiltern.

Ein besonderer Schwerpunkt lag in der Differenzierung dieser Syndrome mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerkes.

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Datenerfassung

In der durchgeführten Studie wurden Daten von 128 Patienten der letzten 20 Jahre erfasst und ausgewertet, die aufgrund eines CSS oder HES am Rheumazentrum Bad Bramstedt/ Lübeck behandelt wurden. Die Daten wurden anhand von Befundberichten und Arztbriefen aus den Krankenakten der Patienten gewonnen. Dieses Verfahren der retrospektiven Datenerhebung offenbarte trotz des insgesamt geringeren Zeitaufwandes und der ethischen Unbedenklichkeit gegenüber von prospektiven Studien einige Nachteile:

Zum einen bestand häufig eine unvollständige Informationslage zur erforderlichen ausführlichen Krankengeschichte, teils auch mit ungenauen Zeitangaben z.B. beim Auftreten von Erstsymptomen („seit der Kindheit“). Eine Befragung von Patienten oder der behandelnden Kollegen zur genauen Anamnese ist ohne großen Aufwand nicht mehr möglich.

Zum anderen musste häufig auch auf Arztbriefe und Befunde aus anderen Kliniken zurückgegriffen werden. Jeder Arzt bzw. jede Klinik führt die Befragung, Untersuchungen und Dokumentation der gewonnenen Informationen nach mehr oder weniger individuellen Schemata durch. Diese individuellen Unterschiede führen dazu, dass z.B. klinische Symptome, die nicht unmittelbar medizinisch im Vordergrund stehen, oder Laborbefunde mit anderen Referenzbereichen häufig

nicht vollständig waren oder nach einem standardisierten Schema dokumentiert wurden.

Positiv zu erwähnen ist dennoch, dass die Daten standardisiert in einem Zentrum erhoben wurden und nicht wie in multizentrischen Studien, in denen die Daten aus mehreren Zentren mit jeweils unterschiedlichen Verfahrenstandards und teilweise auch anderen Schwerpunktsetzungen zusammengetragen werden.

4.1.2 Datenauswertung mit Hilfe von KNN

Für eine Differenzierung zwischen dem CSS und HES wurden die erfassten Daten mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzes ausgewertet.

Selbstlernende künstliche neuronale Netze sind, wie eingangs beschrieben, in Anlehnung an das biologische Vorbild in der Lage, auch nicht-lineare Zusammenhänge zu verarbeiten. Gerade diese nicht-linearen Zusammenhänge (zum Beispiel Alter, Geschlecht und unterschiedliche klinische Zeichen) sowohl zwischen unabhängigen und abhängigen Variablen als auch in den einzelnen Variablen selbst, wie zum Beispiel bei Laborparametern mit ihren Normbereichen, spielen in der Medizin eine große Rolle. Auch unabhängige Variablen stehen über nicht-lineare Verbindungen untereinander in Beziehung und wenn der Mediziner daraus seine Einschätzung ableitet, betrachtet er die sogenannte „Gesamtschau aller Befunde“. Aufgrund dieser komplex miteinander verschalteten Daten eignen sich KNN besonders für medizinische Fragestellungen in den Bereichen Diagnostik, Klassifikation, Früherkennung und Prognostik (2, 21, 22, 26).

Beispielhaft sei die Studie von Mariani et al. (64) aufgeführt, in der ein protektiver Effekt niedrig dosierten Östrogens auf die Rezidivrate bei Patientinnen nach Mammakarzinom untersucht wurde und sich das Östrogen in den meisten Fällen erwartungsgemäß als protektiv erwies. Jedoch zeigte sich bei Patientinnen bis 45 Jahre ein gegenteiliger Effekt. Diese nicht-linearen Zusammenhänge, in diesem Fall zwischen Östrogendosis und Alter, konnte das KNN selbstständig erkennen und die Genauigkeit (Approximation) optimieren. Erwähnenswert ist auch die Studie von Schmitt et al. (83), welche zeigte, dass ein KNN erfolgreich und auch präziser als herkömmliche Klassifikationsmethoden, wie die ACR-Kriterien, zwischen den beiden Vaskulitiden WG und CSS klassifizieren kann. In einer

MEDLINE-Recherche nach dem MeSH-Term „Neural Networks (Computer)“ fanden sich weit mehr als 10.000 Publikationen.

Selbstlernende neuronale Netzwerke können und sollten mit möglichst umfassenden repräsentativen Lerndatensätzen, welche heutzutage mit Hilfe der IT-Technik in bisher nicht gekanntem Ausmaß zur Verfügung stehen, trainiert und so kurzfristig krankenhausesindividuell angepasst werden. Vor allem auf der hochtechnisierten Intensivstation konnten KNN bereits erfolgreich für prognostische Fragestellungen eingesetzt werden (23, 24, 37, 93).

KNN bieten aber auch Nachteile wie die mangelhafte Erklärungskomponente durch die sogenannte Black Box im Inneren eines solchen Netzwerkes und damit die Intransparenz des Antwortverhaltens. Das womöglich größte Problem bei der Entwicklung neuronaler Netze ist jedoch der zwingende Bedarf eines KNN-Experten und der (noch) intensive Zeitaufwand für die Berechnungen mit Hilfe einer entsprechenden Software, was in der klinischen Routine kaum praktikabel ist. Zur Lösung dieses Problems gibt es bereits Ansätze zu universell einsetzbaren automatisierten künstlichen neuronalen Netzwerken (62).

Trotz der mit KNN erzielten sehr guten Klassifikationsleistungen mit teilweise höherer Genauigkeit als der von medizinischen Experten, sollen KNN keinesfalls die Entscheidungsfindung des Arztes ersetzen, sondern ausschließlich unterstützen. Harrison et al. (38) berichteten, dass die beste Prognostik bezogen auf die Früherkennung von Herzinfarkten nicht von Experten ODER neuronalen Netzwerken geleistet wurde, sondern aus einer Kombination von beiden.

4.2. Klinische Zeichen des CSS und des HES im Vergleich

4.2.1 Prodromalphase

Beim CSS wurde eine Prodromalphase bereits u. a. von Chumbley et al. 1977 beschrieben (8), welche in der Ausdehnung und Dauer sehr variabel ist. In dieser Phase treten unspezifische Krankheitssymptome auf, die im Allgemeinen noch keine Diagnosestellung zulassen. Dazu gehört bei sehr vielen CSS-Patienten ein Asthma bronchiale, welches in der Mehrzahl der Fälle bereits einer Glukokortikoidtherapie bedarf. Aber auch chronische Erkrankungen des HNO-Traktes, wie eine allergische Rhinitis, Sinusitis oder eine Polyposis nasi sind

bereits vor Auftreten der Erstmanifestation häufig. Im untersuchten CSS-Kollektiv zeigten 3 Patienten neben den genannten charakteristischen Symptomen (80,4% Asthma bronchiale, 56,5% Sinusitis, 23,9% Rhinitis, 28,3% Polyposis nasi) unspezifische Hautveränderungen und 5 Patienten eine anhaltende B-Symptomatik. Da unspezifische allergische Symptome dieses Stadium der Erkrankung prägen (58), ist das Auftreten solcher Krankheitszeichen mit der Prodromalphase sehr gut vereinbar.

Eine Prodromalphase beim HES wurde bisher noch nicht beschrieben. In dieser retrospektiven Analyse der Daten aller HES-Patienten zeigte sich jedoch neben Symptomen aus dem HNO-Bereich wie Rhinitis (14%), Sinusitis (31%) oder Polyposis nasi (19%) ein häufiges Auftreten eines Asthma bronchiale teils mehrere Jahre vor Beginn der Erkrankung. 66,7% der HES-Patienten litten in dieser Phase unter einem meist therapiebedürftigen Asthma bronchiale. Ob das Auftreten eines Asthma bronchiale in der Frühphase wie auch beim CSS im Zusammenhang mit der Erkrankung steht oder ob es sich um eine Koinzidenz von zwei verschiedenen Krankheiten handelt, muss an dieser Stelle offen bleiben. Dieser Umstand macht es jedoch unmöglich, bereits in dieser Phase die Symptome einer Diagnose zuzuordnen.

4.2.2 Organmanifestationen zu Beginn und im Gesamtverlauf der Erkrankungen

Beteiligungen der Lungen waren sowohl beim CSS (77,2%) als auch beim HES (77,8%) die häufigsten Erstmanifestationen. Diese können unter anderem als eosinophile Alveolitis mit Infiltraten und/ oder Pleuraergüssen in Erscheinung treten und kommen bei beiden Erkrankungen vor. Hingegen zeigten alveolären Hämorrhagien mit Hämoptysen nur CSS-Patienten. Diese Tatsache ist plausibel, da Ursache einer alveolären Hämorrhagie im Rahmen einer Systemerkrankung in der Regel eine Kapillariitis/ Vaskulitis ist.

Andere Erstmanifestationen, die ebenfalls mit einer Vaskulitis in Verbindung stehen und somit in deutlicher Mehrzahl beim CSS auftraten, waren Hautbeteiligungen oft in Form von Purpura, Schädigungen des peripheren Nervensystems mit Schwerpunktneuropathie oder Mononeuritis multiplex und Nierenbeteiligungen, welche beim HES nicht vorkamen. Außerdem litten die

Patienten mit CSS oft unter einer B-Symptomatik (58,7%) gegenüber den HES-Patienten (30,6%).

Diagnose			Organbeteiligung (%)							
	Autor, Jahr	Patienten (n)	Asthma/Jahr	Niere	Herz	Haut	GIT	HNO	ZNS	PNP
CSS	Chumbley, 1977	30	100	20	16	67	17	70	NA	63
	Lanham, 1984*	138	100	58	Myokarditis 47	70	59	70	NA	66
					Perikarditis 32					
	Solans, 2001	32	100	12,5	37,5	81	44	NA	6	28
	Sablé-Fourtassou, 2005	112	100	16	35	52	32	77	9	72
	Keogh, 2005	91	99	25	Myokarditis 13	57	31	74	11	76
					Perikarditis 8					
	Sinico, 2005	93	96	27	16	53	20	77	14	64
Eigenes Kollektiv	92	92,4	25	44,6	54,3	27	90,2	13	67,4	
HES	Gotlib, 2004*	105	49	NA	58	56	53	NA	NA	59
	Eigenes Kollektiv	36	77,8	0	47,2	19,4	47	80,6	5,6	25

* kumulative Zusammenfassung mehrerer Kohorten

Tabelle 20. Klinische Manifestationen des CSS und HES – Vergleich eigener Daten mit Studien aus der Literatur (NA = keine Angabe)

Im Gesamtverlauf traten beim CSS eine Lungenbeteiligung in der Regel mit einem Asthma bronchiale (92,4%), Symptome im HNO-Bereich (90,2%), Schädigungen im peripheren Nervensystem in Form einer PNP (67,4%) und Hautmanifestationen (54,3%) sowie eine B-Symptomatik (83,7%) am häufigsten auf. Bis auf die Symptome im HNO-Bereich, die deutlich häufiger als in der Literatur vorkamen, waren die Ergebnisse mit denen aus anderen Studien vergleichbar (Tabelle 20). Auch beim HES traten Symptome im HNO-Bereich (80,6%) und eine Lungenbeteiligung (77,8%) am häufigsten auf. Im Rahmen der Lungenbeteiligung

litten die HES-Patienten zu 77,8% an einem Asthma bronchiale. In älteren Studien wurde bereits in Einzelfällen über das Auftreten von Asthma bei HES-Patienten berichtet (25, 88, 89). Gegenüber der Studie von Gotlib (30), in der durch die kumulative Zusammenfassung mehrerer Kohorten deutlich mehr Patienten analysiert wurden, kam es bei den HES-Patienten unserer Studie häufiger zu einer Beteiligung der Lungen und seltener zu Schädigungen des peripheren Nervensystems sowie der Haut (Tabelle 20).

In deutlich mehr Fällen im Vergleich zum CSS wiesen die Patienten mit einem HES eine Beteiligung des GIT auf. Auf der anderen Seite zeigten die Patienten mit einem CSS mehr Nierenbeteiligungen, oft auch in Form einer Glomerulonephritis, Schädigungen im PNS vor allem als Mononeuritis multiplex oder Schwerpunktneuropathie und Hautmanifestationen. Wahrscheinlich ist die Ursache für diese statistisch signifikanten Unterschiede bei diesen Organmanifestationen eine vaskulitische Pathogenese. Jedoch ist beim CSS oft schwer zu differenzieren, ob die jeweiligen Organschäden durch die toxisch wirkenden Eosinophilen oder durch die nekrotisierende Vaskulitis verursacht werden (45, 88). Die Symptome bzw. die Organbeteiligungen, die entweder durch vaskulitische Prozesse oder durch die toxischen Substanzen der Eosinophilen (sowohl im Blut als auch im Gewebe) verursacht werden, zeigen im Auftreten ähnliche Ausprägungen, z.B. im Rahmen einer gastrointestinalen Beteiligung, die sich in Form einer Kolitis durch eosinophile Gewebsinfiltrationen manifestieren oder auch als Folge einer Vaskulitis der kleinen Gefäße in Erscheinung treten können. Zudem zeichnet sich das CSS, wie bereits mehrfach erwähnt, wie auch das HES durch teils marginale Erhöhungen der Eosinophilen aus. Daraus resultiert zwangsweise eine deutliche Überlappung der klinischen Zeichen im Krankheitsverlauf beider Syndrome. Somit ist es fast unmöglich, nur anhand von klinischen Zeichen oder Symptomen ohne weitere histologische oder molekulargenetische Diagnostik, eine sichere Diagnose zu stellen.

Zur Beschreibung der Krankheitsausdehnung stützt sich diese Arbeit auf die ELK-Klassifikation von DeRemee et al. (19), die später erweitert wurde („extended ELK classification“) (70) und sich als Basis für den „Disease Extent Index“ (DEI) anbot (76). Obwohl der DEI bisher lediglich zur Beschreibung der Krankheitsausdehnung von Vaskulitiden (primär bei der WG) verwendet wurde, wurde dieser in der vorliegenden Untersuchung zum Vergleich zwischen CSS und HES genutzt. Es

zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ausdehnung beider Erkrankungen. Kumulativ wiesen die CSS-Patienten einen höheren DEI als die HES-Patienten und zeigten insgesamt mehr Organmanifestationen in Kombination. Eine Ursache könnte darin liegen, dass beim CSS die Kombination aus vaskulitischen Prozessen und der toxischen Einwirkung der Hypereosinophilie zu ausgedehnteren Schäden verschiedener Organsysteme führt. Eine endgültige Erklärung hierfür muss an dieser Stelle aber offen bleiben.

4.2.3 Serologisch-immunologische und histopathologische Befunde

Die bei beiden Erkrankungen typischerweise auftretende und anhaltende Hypereosinophilie im Blut kann sowohl beim CSS als auch beim HES sehr ausgeprägt sein. Interessanterweise wiesen die Patienten mit einem HES absolut und auch prozentual bezogen auf die Leukozytenzahl höhere Eosinophilenwerte auf im Gegensatz zu den CSS-Patienten.

Demgegenüber konnte in dieser Untersuchung bestätigt werden, dass das CRP als Entzündungsparameter bei deutlich mehr CSS- als bei HES-Patienten und auch stärker erhöht war (45). Folglich ist es sehr wahrscheinlich, dass vaskulitische Prozesse für einen deutlichen Anstieg des CRP eine Rolle spielen. Das ECP war charakteristischerweise bei beiden Syndromen etwa gleich stark erhöht.

Histopathologisch zeigten sich extravaskuläre eosinophile Gewebsinfiltrationen beim CSS und beim HES, sowie zusätzlich beim CSS eine Vaskulitis und Granulome. Die nekrotisierende Vaskulitis, Granulombildung und extravaskuläre Gewebsinfiltrate mit Eosinophilen bilden die klassische histologische Trias beim CSS und konnte bei 11% der 92 Patienten nachgewiesen werden. In den meisten Probeentnahmen bei CSS-Patienten gelang zumindest der Nachweis einer Gewebs eosinophilie, davon in der Mehrzahl durch Entnahmen aus dem Lungengewebe und/ oder Bronchialschleimhaut über den transbronchialen Weg. Zudem zeigte sich eine Gewebs eosinophilie häufig in der Nasenschleimhaut. Diese Organsysteme sind beim CSS häufig involviert und eignen sich gut für Biopsien. Hingegen gelang vor allem bei Probenentnahmen aus der Haut die Sicherung einer Vaskulitis, sehr oft kombiniert mit Granulomen und/ oder einer Ansammlung von Eosinophilen im Gewebe. Auch Muskelbiopsien eigneten sich

gut zum Nachweis von vaskulitischen Veränderungen mit Gewebseosinophilie und in selteneren Fällen auch mit Granulombildung. Insgesamt bestätigte die Untersuchung, dass im Rahmen der Erkrankung prinzipiell alle Organsysteme betroffen sein können. Jedoch gelingt nur in seltenen Fällen der Nachweis der histologischen Trias eines CSS, oft auch bedingt durch die teils langjährige glukokortikoide Therapie des Asthma bronchiale (9).

Auch beim HES konnte eine Gewebseosinophilie am häufigsten im Respirationstrakt nachgewiesen werden, dicht gefolgt von eosinophilen Ansammlungen im GIT. Zudem war bei nahezu der Hälfte der HES-Patienten charakteristischerweise in mindestens einer Knochenmarkspunktion eine Hypereosinophilie ohne Hinweis einer malignen Neoplasie nachweisbar.

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass zu diesem Zeitpunkt der histologische Nachweis einer Vaskulitis das zuverlässigste Kriterium bei der Differenzierung der beiden Erkrankungen ist. Auch in der univariaten Analyse zeigte sich beim Parameter „Nachweis einer Vaskulitis“ ein statistisch signifikanter Unterschied und stellte das Merkmal mit der höchsten Genauigkeit in der Zuordnung der Patienten dar.

4.2.4 ANCA in der Gruppe der CSS-Patienten

Obwohl das CSS neben WG und MPA zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (auch sogenannte Pauci-Immune Vaskulitis) gehört, sind diese Antikörper hier in selteneren Fällen nachweisbar. Die Angaben zur Prävalenz in bisherigen Studien variieren deutlich zwischen 38,9% und 77,7% (33, 18, 84, 81, 36, 88, 51). In unserem Kollektiv waren 34,8% der Patienten ANCA-positiv und liegen somit knapp unterhalb den Angaben aus anderen Studien. In Studien mit hohen Prävalenzen von 58,8 bis 77,7% wurden teils nur 17 bis 30 Patienten untersucht (51, 75, 89). Dagegen trat ANCA in einer großen Multicenterstudie mit mehr als 100 CSS-Patienten mit 38% der Fälle in ähnlich niedriger Frequenz auf (80).

Wie in den bisherigen Studien beschrieben, zeigten auch unsere ANCA-positiven Patienten in 73% der Fälle in der indirekten Immunfluoreszenz ein klassisches perinukleäres Muster mit spezifischem Zielantigen gegen Myeloperoxidase (MPO). Zudem berichtete bereits unter anderem Sinico et al. 2005 (88) über das Vorkommen von cANCA und atypischen ANCA-Mustern mit Antikörper gegen

MPO (85) und einen möglichen Zusammenhang zwischen diesem Nachweis und der labortechnischen Anwendung von einigen ethanolfixierten neutrophilen Lösungen. Dieses Phänomen wurde auch bei 3 Patienten im untersuchten Kollektiv beobachtet.

Der Krankheitsverlauf der Patienten mit positivem ANCA-Nachweis zeichnete durch eine signifikant häufiger auftretende Nierenbeteiligung oft als Form einer Glomerulonephritis (12,5% versus 5%), einer Hautbeteiligung im Sinne von Purpura (34,4% versus 15%) und einer B-Symptomatik (96,6% versus 76,7%) aus. Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Nachweis von ANCA und dem Auftreten von pulmonalen Hämorrhagien (25% versus 8,3%) sowie Schädigungen am peripheren Nervensystem mit Zeichen einer Mononeuritis multiplex (31,3% versus 13,3%). Demgegenüber kam es interessanterweise bei Patienten ohne ANCA signifikant häufiger zu einer Herzbeteiligung (50% versus 37,5%) in Form einer Peri- oder Myokarditis oder Kardiomyopathie. Ähnliche Ergebnisse wiesen die Studie von Sinico et al. mit angleichenden Patientenzahlen in beiden Gruppen (88) und die Studie von Sablé-Fourtasso et al. (81) auf. (Tabelle 21)

Dabei betonen sie und auch andere Studien vor allem den Zusammenhang zwischen einem positiven ANCA-Nachweis und einer Nierenbeteiligung in Form einer Glomerulonephritis (53, 80). Der direkte Nachweis einer Glomerulonephritis gelang im vorliegenden Kollektiv bei 12,5% der Patienten mit ANCA. Jedoch zeigten deutlich mehr Patienten eine zum Teil ausgeprägte Proteinurie (25%) oft im Zusammenhang mit einer Erythrozyturie, die bei Ausschluss anderer Ursachen, wie eine diabetische Nephropathie, Amyloidose etc., vor allem bei Kombination mit einer Mikrohämaturie mit Nachweis von dysmorphen Erythrozyten als Hinweis für eine Glomerulonephritis gedeutet werden kann. Da jedoch eine eindeutige Erklärung für die Proteinurie im Rahmen dieser Untersuchung nicht zu eruieren war, muss die Korrelation zwischen der Proteinurie und einer Glomerulonephritis sehr kritisch betrachtet werden.

Histopathologisch gelang im Gegensatz zu anderen Studien in unserem Kollektiv bei ANCA-positiven Patienten deutlich seltener ein Vaskulitismachweis als bei den Patienten ohne ANCA (81, 88). Dabei deklarierten Sinico et al. eine Korrelation zwischen ANCA und der Entstehung einer nekrotisierenden Kleingefäßvaskulitis (88). Hingegen sei es wahrscheinlich, dass bei Patienten ohne ANCA die

eosinophilenreichen Gewebsinfiltrationen eine größere pathogenetische Rolle in der klinischen Manifestation spielen. Denn vor allem bei diesen Patienten zeigte sich histologisch vermehrt eine Gewebseosinophilie. Dieses Phänomen konnte in der vorliegenden Analyse nicht bestätigt werden. Denn bei 80% der Patienten ohne ANCA-Nachweis gelang der histologische Nachweis einer Vaskulitis im Gegensatz zu den ANCA-positiven Patienten bei denen eine Vaskulitis in 56,3% der Fälle nachgewiesen werden konnte. Befunde mit Gewebseosinophilie wiesen beide Gruppen mit 88% in gleicher Häufigkeit auf. Diese Differenzen zu den Ergebnissen aus früheren Studien können durch die Zeitpunkte der Messungen zustande gekommen sein. Während beispielsweise bei Sinico et al. der ANCA-Status und die klinisch-pathologischen Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhoben wurden, so wurde in dieser Arbeit der Gesamtverlauf der Erkrankung betrachtet und ein Nachweis dieser Befunde war somit auch im späteren Verlauf möglich.

Klinische Manifestationen	Sinico et al. (2005)	Sablé-Fourtasso et al. (2005)	Eigenes Kollektiv
	ANCA pos (n=35) ANCA neg (n=58)	ANCA pos (n=43) ANCA neg (n=69)	ANCA pos (n=32) ANCA neg (n=60)
Asthma	34 (97,1) 55 (94,8)	43 (100) 69 (100)	29 (90,6) 56 (93,3)
B-Symptomatik	30 (85,7) 33 (56,9)	k. A.	31 (96,9) 46 (76,7)
Sinusitis	27 (77,1) 45 (77,6)	32 (76) 35 (53)	24 (75) 48 (80)
Haut	21 (60) 28 (48,3)	23 (53) 35 (51)	18 (56,3) 32 (53,3)
Purpura	9 (25,7) 4 (6,9)	17 (39) 14 (20)	11 (34,4) 9 (15)
Lunge	12 (34,3) 35 (60,3)	24 (56) 49 (71)	21 (65,5) 42 (70)
Hämorrhagie	7 (20) 0	3 (7) 5 (7)	8 (25) 5 (8,3)
Herz	2 (5,7) 13 (22,4)	5 (12) 34 (49)	12 (37,5) 30 (50)
GIT	7 (20) 13 (22,4)	18 (42) 18 (26)	7 (21,9) 18 (30)
Periphere Neuropathie	25 (71,4) 35 (60,3)	36 (84) 45 (65)	26 (81,3) 36 (60)
Mononeuritis multiplex	18 (51,4) 14 (24,1)	k. A.	10 (31,3) 8 (13,3)
ZNS	6 (17,1) 7 (12,1)	5 (12) 5 (7)	5 (15,6) 7 (11,7)
Niere	18 (51,4) 7 (12,1)	15 (35) 3 (4)	14 (43,8) 9 (15)
Glomerulonephritis	10 (28,6) 3 (5,2)	8 (19) 0	4 (12,5) 3 (5)

Tabelle 21. Klinische Manifestationen bei CSS-Patienten mit und ohne ANCA-Nachweis – Vergleich eigener Daten mit Studien aus der Literatur (NA = keine Angabe)

4.2.5 Vergleich zwischen HES-Patienten und ANCA-positiven bzw. -negativen CSS-Patienten

Die vergleichende Untersuchung der HES-Patienten mit den beiden Subgruppen der CSS-Patienten konnte aufzeigen und die Annahme unterstreichen, dass sich vor allem die Gruppen HES und CSS ohne ANCA-Nachweis in der klinischen Ausprägung der Manifestationen sehr ähneln und zum großen Teil überlappen. Es ist anzunehmen, dass gerade hier eine frühzeitige Differenzierung ohne Vaskulitisnachweis kaum möglich ist.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den HES- und den ANCA-positiven CSS-Patienten konnten insgesamt in den gleichen Kategorien wie zwischen den ANCA-positiven und -negativen CSS-Patienten ausgemacht werden. Diese Tatsache unterstreicht wiederum die deutliche Überlappung der beiden Syndrome vor allem der HES- und der ANCA-negativen CSS-Patienten.

Auf der anderen Seite gibt es deutliche (statistisch signifikante) Differenzen zwischen dem CSS und dem HES beim Auftreten von Schädigungen des PNS, der Haut und der Nieren, die auch im Vergleich der einzelnen CSS-Subgruppen mit der HES-Gruppe herausgefiltert werden konnten. Diese Tatsache unterstreicht die Annahme, dass diese Manifestationen sehr wahrscheinlich auf eine vaskulitische Pathogenese zurückzuführen sind.

4.2.6 Klassische Klassifikationskriterien für CSS und HES

Bisher gab es noch keine gemeinsamen Kriterien für eine Differenzierung zwischen einem CSS und HES. Klassische Klassifikationskriterien für das CSS stammen von Lanham et al (58), Chapel Hill (49) und vom ACR (65). Alle Kriterien beinhalten mindestens die Diagnose einer Vaskulitis, eine Bluteosinophilie und ein Asthma bronchiale. Die meisten CSS-Patienten (83%) erfüllten die ACR-Kriterien, welche bei einer Vaskulitis auch klinische Merkmale wie pulmonale Infiltrate, eine periphere Neuropathie oder Nasennebenhöhlenveränderungen berücksichtigt. Bei deutlich weniger Patienten (51%) konnte ein CSS mit Hilfe der Kriterien nach Lanham et al. diagnostiziert werden, da diese den Nachweis einer Vaskulitis an mindestens zwei Organen erfordert. Diese Sicherung ist bei den meisten Patienten erschwert, weil sie unter anderem oft bereits wegen ihres Asthmas bronchiale einer Glukokortikoidbehandlung bedürfen (9).

Beim HES existieren bisher nur die Kriterien nach Chusid et al. (12), bei denen neben einer über sechs Monate bestehenden Bluteosinophilie klinische Merkmale erfüllt sein müssen, welche durch die Anreicherung von Eosinophilen verursacht wurden. Diese Kriterien wurden insgesamt bei allen HES-Patienten nachgewiesen. Jedoch würden auch viele der CSS-Patienten diese Kriterien erfüllen, was durch die Überlappung der klinischen Symptomatik zu erklären ist. Gelingt eine Vaskulitissicherung nicht, ist eine Differenzierung bzw. die Erstellung einer HES-Diagnose anhand der Chusid-Kriterien kaum möglich, da sowohl HES- als auch viele CSS-Patienten diese Merkmale aufweisen. Es hat sich gezeigt, dass diese klassischen Kriterien ohne Vaskulitissicherung für eine sichere Differenzierung zwischen CSS und HES ungeeignet sind.

4.3 Differenzierungsmöglichkeiten zwischen CSS und HES

Anhand der allgemeingültigen Kriterien für beide Erkrankungen und durch eine lange klinische Erfahrung differenzieren die spezialisierten Experten der Zentren in der Gesamtschau aller Befunde zwischen den Diagnosen. Dabei ist der Nachweis einer Vaskulitis das wichtigste Unterscheidungskriterium. Die Klassifikationsgenauigkeit dieses einzelnen Parameters ist mit 79,7% bereits hoch. Ansonsten ergab die univariate Analyse, dass eine Differenzierung zwischen einem CSS und HES anhand von einzelnen klinischen, histologischen oder laborchemischen Parametern kaum möglich ist. Sowohl in der Sensitivität, Spezifität als auch in der Genauigkeit zeigten die Parameter keine zuverlässigen Klassifikationsleistungen. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Systeme zur Entscheidungsunterstützung (KNN, Klassifikationsbaum und logistische Regression) unter Berücksichtigung mehrerer Parameter eine noch bessere Genauigkeit in der Klassifikation erzielen können.

4.3.1 Differenzierung mit Hilfe des KNN

Von den initial 59 Parametern, die dem KNN zugeführt wurden, konnte in der Merkmalsselektion ein Set aus 4 Parametern (Vaskulitissicherung, Eosinophilie > 17%, pANCA und MPO) herausgefiltert werden, welches in der Validierungsphase mit der Leave-one-out Methode mit 90,6% die beste Klassifikationsgenauigkeit

erzielte. Insgesamt bestätigt die Untersuchung, dass die Differentialdiagnose maßgeblich von der Histologie oder dem Nachweis von pANCA mit spezifischen Antikörpern gegen MPO abhängt und - nachrangig - von der Eosinophilenkonzentration. Die Hoffnung, durch Hinzunahme weiterer klinischer und laborchemischer Parameter die medizinische Entscheidungsunterstützung verbessern zu können, hat sich nicht erfüllt. Frühere Studien berichteten gerade über die Schwierigkeit des Nachweises einer Vaskulitis und auch pANCA werden, wie bereits beschrieben, bei maximal 78% aller CSS-Patienten nachgewiesen und sind somit auch keine zuverlässigen Marker zur Differenzierung der Erkrankungen. Es zeigte sich in der Analyse, dass beide Syndrome in der Ausprägung der Organmanifestationen sehr vielfältig sind und dabei große Ähnlichkeiten aufweisen können. Schon Chusid et al. (12), der in seiner Studie über die Krankheitsverläufe von HES-Patienten berichtete und die noch heute gültigen Kriterien für die Diagnose erstellte, beschrieb unter allen HES-Patienten zwei Verläufe, die seiner Meinung nach auch einem CSS zugeordnet werden können.

Die Untersuchung konnte allerdings zudem aufzeigen, dass nicht nur allein eine positive Histologie als Differenzierungskriterium ausschlaggebend ist, sondern dass mit Hilfe eines KNN diese Genauigkeit gesteigert werden kann und nicht-lineare Zusammenhänge bei der Klassifikation eine Rolle spielen.

4.3.3 KNN im Vergleich zum Klassifikationsbaum und der logistischen Regression

Da die Klassifikationsmethoden Klassifikationsbaum und logistische Regression durchaus leichter in der klinischen Routine integrierbar sind, wurde untersucht, ob die Klassifikationsergebnisse nur mit dem KNN oder auch mit den beiden klassischen Verfahren zu erzielen sind.

Obwohl Klassifikationsbäume im Gegensatz zum KNN ein Splitting kontinuierlicher Variablen erfordern und damit eine Informationsreduktion zur Folge hat, konnte ein Klassifikationsbaum erstellt werden, der mit 92,2% eine noch etwas bessere Klassifikationsgenauigkeit erreichte als das KNN (90,6%). Der Klassifikationsbaum mit den 4 relevanten Parametern, die mit Hilfe des KNN herausgefiltert wurden, ist denkbar einfach einzusetzen und passt in jede Kitteltasche. Weitere Vorteile sind die implizierte Musterselektion sowie die gute Erklärbarkeit der Ergebnisse. Das

erleichtert Einrichtungen mit wenig Expertise in diesem Bereich eine zuverlässige Klassifikation ihrer Patienten. Jedoch ist auch anzumerken, dass für die Entwicklung dieses Baumes nur 4 Parameter verwendet wurden und der Baum in diesem Fall übersichtlich ist. Prinzipiell gibt es aber auch Klassifikationsbäume, die mit weitaus mehr Parametern schnell an Übersichtlichkeit verlieren und dementsprechend schwierig zu interpretieren sind.

Die Klassifikationsgenauigkeit mit Hilfe der logistischen Regression war mit 87,5% den beiden vorherigen Verfahren unterlegen. Im Gegensatz zur logistischen Regression berücksichtigt ein KNN auch nicht-lineare Beziehungen sowohl zwischen den unabhängigen und der abhängigen Variablen (der Klassenzugehörigkeit) als auch mögliche nicht-lineare Beziehungen innerhalb der unabhängigen Variablen, wie bereits oben beschrieben. Und die verdeckte Schicht in einem KNN erlaubt eine prinzipiell perfekte Abbildung beliebig komplexer nicht-linearer Zusammenhänge. Der Merkmalsraum kann beliebig oft und beliebig nicht-linear unterteilt sein (50). Dies mag ein Grund für die oft und auch hier bessere Klassifikationsleistung gegenüber der Regression sein (17, 60).

Für eine Verifizierung der Ergebnisse wäre eine internationale Untersuchung mit einer größeren Kohorte z.B. in der EUVAS-Studiengruppe empfehlenswert.

4.4 Lebensqualität der CSS- und HES-Patienten und im Vergleich zur Normalbevölkerung

Erstmals wurde ein Vergleich der subjektiven Lebensqualität von CSS- und HES-Patienten vorgenommen. Die Erfassung wurde mit Hilfe des international validierten SF-36 durchgeführt. Bezüglich des Krankheitsbildes mit den typischen Organbeteiligungen und histologischen Befunden, wie Vaskulitisnachweis, Granulombildung, Haut- und Nierenbeteiligung, Mononeuritis multiplex und alveoläre Hämorrhagien bei den CSS-Patienten sowie GIT- und teils fibrotische Herzmanifestationen, waren die 24 CSS- und die 6 HES-Patienten insgesamt repräsentativ für ihre jeweiligen Erkrankungen. Jedoch sind die Ergebnisse aufgrund der extrem kleinen Patientenzahl vor allem beim HES keinesfalls repräsentativ und müssen kritisch betrachtet werden. Zudem wurden die Fragebögen von Patienten bearbeitet, die sich aktuell in stationärer Behandlung befanden. Dabei ist anzumerken, dass durch die teilweise alltagsspezifischen

Formulierungen der Fragen der SF-36 im stationären Bereich eingeschränkt einsetzbar ist (4).

Soweit also beurteilbar ergaben sich in der Auswertung der Lebensqualität zwischen den 24 CSS- und den 6 HES-Patienten keine signifikanten Unterschiede sowohl auf der Ebene der körperlichen Gesundheit als auch der psychischen Gesundheit. Bei sehr ähnlichen Krankheitsbildern sahen sich die Patienten in allen 8 Dimensionen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich eingeschränkt. Der Vergleich der Einschränkung in der Lebensqualität mit der Allgemeinbevölkerung zeigte zudem, dass diese sowohl auf der Ebene der körperlichen Gesundheit (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung) als auch in der psychischen Gesundheit besteht. Auf nahezu allen Subskalen besteht eine Mittelwertdifferenz von etwa 30 Punkten. Auffallend ist bei beiden Erkrankungen die schlechte Einschätzung der Patienten in ihrer emotionalen Rollenfunktion und Vitalität. In der Studie von Koutantji et al. (56) wurde unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit primärer systemischer Vaskulitis, zu der auch das CSS gehört, untersucht. Auch hier zeigte sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine ähnlich deutliche Einschränkung in allen Bereichen außer dem psychischen Wohlbefinden. Ein Grund für die niedrigeren Werte beim psychischen Wohlbefinden, der emotionalen Rollenfunktion und der Vitalität der Patienten in der vorliegenden Untersuchung gegenüber den Patienten von Koutantji et al. kann darin liegen, dass sich die in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patienten zum Zeitpunkt der Erfassung der Lebensqualität in stationärer Behandlung und nicht in ihrer gewohnten Umgebung befanden. Insgesamt machen die Ergebnisse deutlich, wie wichtig der medizinische aber auch psychosoziale Behandlungsbedarf dieser Patienten ist. Jedoch ist es zwingend erforderlich, die Ergebnisse in einer größeren Kohorte zu überprüfen.

5. Zusammenfassung

Zum Formenkreis von Erkrankungen, die mit einer anhaltenden Hypereosinophilie einhergehen, gehören das Churg-Strauss Syndrom (CSS) und das Hypereosinophile Syndrom (HES). Klinisch weisen die beiden Syndrome zahlreiche Gemeinsamkeiten auf. So sind neben der obligaten Blut- und Gewebseosinophilie periphere Neuropathien, Hauteffloreszenzen, eine eosinophile Alveolitis und Gastroenteritis häufig anzutreffen. Definitionsgemäß unterscheidet sich das CSS vom HES durch den Nachweis einer systemischen Vaskulitis. Jedoch werden nicht selten Symptome der Gewebseosinophilie als „indirekte Vaskulitiszeichen“ (fehl-) interpretiert. Zudem findet man beim CSS im Gegensatz zum HES antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), so dass das CSS zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden gezählt wird. Eine frühzeitige Differenzierung zwischen einem CSS und HES wird wegen neuen gezielteren Therapieverfahren und neuen diagnostische Methoden zunehmend klinisch relevant.

Das Ziel dieser Arbeit war, die beiden Erkrankungen vergleichend gegenüber zu stellen und klinische relevante Merkmale herauszufiltern, die eine frühzeitige Differenzierung ermöglichen. Der Schwerpunkt lag dabei auf eine Differenzierung zwischen dem CSS und HES mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerkes (KNN) im Vergleich zu anderen traditionellen Klassifikationsverfahren wie der logistischen Regression und dem Klassifikationsbaum. Zudem wurde in der Gruppe der CSS-Patienten zwischen Patienten mit und ohne ANCA-Nachweis verglichen und die Ergebnisse der Subgruppen mit den Daten der HES-Gruppe gegenübergestellt. Abschließend wurde die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität der CSS- und HES-Patienten untersucht.

Die krankheitsspezifischen Daten von 92 CSS- und 36 HES-Patienten mit eindeutiger Diagnose eines Zentrums wurden retrospektiv ausgewertet und untereinander verglichen. Für die Erstellung der Klassifikationskriterien mittels KNN wurden 59 klinische und histopathologische Parameter ausgewählt, die mit beiden Krankheitsbildern im Zusammenhang stehen. In einer Merkmalsselektion sollte ein Merkmalsset gefunden werden, das mit einer möglichst kleinen Zahl von Parametern eine größtmögliche Genauigkeit erzielt. Nachfolgend wurde untersucht, ob diese Ergebnisse nur mit dem KNN oder auch mit leichter in die

Klinikroutine integrierbaren Methoden wie der Logistischen Regression oder dem Klassifikationsbaum zu erreichen sind. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 24 CSS- und 6 HES-Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurde mit Hilfe des standardisierten Short Form Health Survey-Fragebogen (SF-36) untersucht und mit einer Normstichprobe aus der Allgemeinbevölkerung verglichen.

In der retrospektiven Analyse zeigten sich klinisch deutliche Überlappungen zwischen beiden Erkrankungen. Die am häufigsten betroffenen Organsysteme über den gesamten Krankheitsverlauf waren sowohl beim CSS als auch beim HES die Lunge (92,4% beim CSS versus 77,8% beim HES) und das HNO-Gebiet (90,2% versus 80,6%). Statistisch signifikante Unterschiede mit deutlich häufigerem Auftreten beim CSS zeigten sich in Beteiligungen der Nieren, des peripheren Nervensystems, der Haut sowie beim Asthma bronchiale und B-Symptomatik. Im Gegensatz dazu wiesen die HES-Patienten in statistisch signifikanter Mehrzahl eine gastrointestinale Manifestation auf. Der histologische Nachweis einer Vaskulitis war jedoch der einzige zuverlässige Parameter mit der höchsten Genauigkeit (79,7%) bei der richtigen Diagnosezuordnung der Patienten. Im Gegensatz dazu erreichte das KNN unter Verwendung von vier Parametern (Hypereosinophilie > 17%, histologischer Nachweis einer Vaskulitis, Nachweis von ANCA mit perinukleärer Fluoreszenz (pANCA) und Spezifität gegen Myeloperoxidase (MPO)) in der Validierungsphase eine Genauigkeit von 90,6%. Der Klassifikationsbaum erzielte mit diesen vier Parametern sogar eine noch etwas bessere Genauigkeit (92,2%). Die Logistische Regression erreichte eine Genauigkeit von 87,5%. Durch Hinzunahme von weiteren klinischen oder laborchemischen Parametern konnten keine verbesserten Zuordnungen erzielt werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass anhand von einzelnen Parametern oder nur von klinischen Zeichen und Symptomen ohne eine Vaskulitissicherung oder dem Nachweis von ANCA keine zuverlässige Trennung zwischen einem CSS und HES möglich war. Bei den Klassifikationsmethoden waren das KNN sowie der Klassifikationsbaum der Logistischen Regression überlegen.

Bei 34,8% aller CSS-Patienten konnten im Krankheitsverlauf ANCA nachgewiesen werden. Im Vergleich zwischen den ANCA-positiven und -negativen CSS-Patienten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei Manifestationen der Nieren, des PNS vor allem in Form einer Mononeuritis multiplex und dem

Auftreten von Purpura im Sinne einer Hautbeteiligung. Somit korrelieren diese klinischen Zeichen eng mit dem Nachweis von ANCA. Hingegen konnte bei ANCA-negativen CSS-Patienten, wie bereits in früheren Studien beschrieben, signifikant häufiger eine Herzmanifestation dargestellt werden.

In der Gegenüberstellung der beiden CSS-Subgruppen mit den HES-Patienten zeigte sich vor allem zwischen den HES-Patienten und ANCA-negativen CSS-Patienten eine deutliche Überlappung der klinischen Zeichen. Lediglich Manifestationen, die sehr wahrscheinlich in enger Korrelation mit einer Vaskulitis stehen wie Schäden des peripheren Nervensystems, der Nieren und der Haut wiesen im Auftreten statistisch signifikante Unterschiede auf.

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten zwischen beiden Erkrankungen keine statistisch signifikanten Unterschiede dargestellt werden. Jedoch zeigten die Patienten beider Krankheitsbilder im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung in allen Bereichen sowohl auf der Ebene der körperlichen Gesundheit als auch der psychischen Gesundheit deutliche Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität.

6. Literaturverzeichnis

1. Arbach O, Gross W, Gause A: Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 206, 496-501 (2002)
2. Baxt WG: Application of artificial neural networks to clinical medicine. *Lancet* 68, 428-431 (1995)
3. Bjorner JB, Thunedborg K, Kristensen TS et al.: The Danish SF-36 Health Survey: translation and preliminary validity studies. *J Clin Epidemiol* 51, 991-999 (1998)
4. Bullinger M: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz*: 43,190-197 (2000)
5. Bullinger M, Kirchberger I: Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand - Handbuch für die deutschsprachige Fragebogen-Version. Hogrefe, Göttingen (1998)
6. Bullinger M, Kirchberger I, Ware JE: Der deutsche SF-36 Health Survey: Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifendes Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z. f. Gesundheitswiss* 3, 21-36 (1995)
7. Butterfield JH, Gleich GJ: Interferon-alpha treatment of six patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med.* 121, 648-653 (1994)
8. Chumbley LC, Harrison EG, JR, Deremee RA: Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin. Proc.* 52, 477-484 (1977)
9. Churg A: Recent Advances in the Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome. *Mod Pathol* 14, 1284-1293 (2001)
10. Churg A, Brallas M, Cronin S, Churg J: Formes frustes of Churg-Strauss Syndrome. *Chest* 108, 320-323 (1995)
11. Churg JSL: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and polyarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27, 277-301 (1951)
12. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM: The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 54, 1-27 (1975)
13. Conron M, Beynon H: Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 55, 870-877 (2000)

14. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG: A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 348, 1201-1214 (2003)
15. Cortes J, Ault P, Koller C et al.: Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 101, 4714-4716 (2003)
16. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G: Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 63, 1649-1654 (2004)
17. Das A, Ben-Menachem T, Cooper GS, Chak A, Sivak Jr MV, Gonet JA, Wong RCK: Prediction of outcome in acute lower-gastrointestinal haemorrhage based on an artificial neural network: internal and external validation of a predictive model. *Lancet* 362, 1261-1266 (2003)
18. Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G et al.: Churg Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 41, 1286-1294 (2002)
19. DeRemee RA, McDonald TJ, Harrison EG, Coles DT: Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin. Proc.* 51, 777-781 (1976)
20. Di Stefano F, Amoroso A. Clinical approach to the patient with blood eosinophilia. *Allerg Immunol (Paris).* 37, 380-386 (2005)
21. Dybowski R: *Clinical Applications of Artificial Neural Networks.* Cambridge University Press, Cambridge, MA, USA (2001)
22. Dybowski R, Gant V: Artificial neural networks in pathology and medical laboratories. *Lancet* 346, 1203-1207 (1995)
23. Dybowski R, Weller P, Chang R, Gant V: Prediction of outcome in critically ill patients using artificial neural network synthesised by genetic algorithm. *Lancet* 347(9009), 1146-1150 (1996)
24. Ennett CM, Frize M, Charette E: Improvement and automatation of artificial neural networks to estimate outcomes. *Med Eng Phys* 26, 321-328 (2004)
25. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC et al. NIH Conference: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 97, 78-92 (1982)

26. Forsstrom JJ, Dalton KJ: Artificial neural networks for decision support in clinical medicine. *Ann Med* 27(5), 509-517 (1995)
27. Fukuhara S, Bito S, Green J et al.: Translation, adaption, and validation of the SF-36 Health Survey for the use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51, 1037-1044 (1998)
28. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P et al.: Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br. J. Rheumatol.* 36, 1290-1297 (1997)
29. Geddes CC, Fox JG, Allison MEM, Boulton-Jones JM, Simpson K: An artificial neural network can select patient at high risk of developing progressive IgA nephropathy more accurately than experienced nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 13, 67-71 (1998)
30. Gotlib J, Cools J, Malone JM, 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE: The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukaemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 103(8), 2879-2891. Epub 2003 Nov 20 (2004)
31. Gross W: Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr. Opin. Rheumatol.* 14, 11-14 (2002)
32. Gross W, Schmitt W, Csernok E: ANCA and associated diseases. Immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin. Exp. Immunol.* 91, 1-2 (2001)
33. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M et al.: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 78, 26-37 (1999)
34. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C et al.: Longterm-followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The cooperative Study Group for Polyarteritis nodosa. *J. Rheumatol.* 18, 567-574 (1991)
35. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 75, 17-28 (1996)
36. Guillevin L, Visser H, Noel LH et al.: Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome-62 patients. *J. Rheumatol.* 20, 1345-1349 (1993)
37. Hanson CW, Marshall BE: Artificial intelligence applications in the intensive care unit. *Crit Care Med* 29(2), 427-435 (2001)

38. Harrison FR, Marshall SJ, Kennedy RL: The early diagnosis of heart attacks: a neurocomputational approach. Proc. Of the Int. Joint Conf. on Neural Networks. Seattle, WA, USA. Pp. 1-5 (1991)
39. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, Chan KA, Frazier EA, Weller PF, Wechsler ME, Yood RA, Davis KJ, Platt R: Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 32, 1076-1080 (2005)
40. Hebb DO: *The Organization of Behaviour*. New York, Wiley (1949)
41. Hellmich B, Csernok E, Gross W: Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1051, 121-131 (2005)
42. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL: Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 21(6 Suppl 32), 69-77 (2003)
43. Hellmich B, Gross WL: Churg-Strauss Syndrom nach Behandlung mit Leukotrienrezeptorantagonisten: Demaskierung durch Steroidreduktion oder Nebenwirkung? *Dtsch Med Wochenschr*. 128, 1469 (2003)
44. Hellmich B, Gross WL: Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 5(1), 25-35 (2004)
45. Hellmich B, Holl-Ulrich K, Merz H, Gross WL: Hypereosinophilic syndrome and Churg-Strauss syndrome: is it clinically relevant to differentiate these syndromes? *Internist (Berl)*. 49(3), 286-296 (2008)
46. Hellmich B, Lamprecht P, Aries P, Gross W: Frühdiagnose von Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 64, 538-546 (2005)
47. Hoffman GS: Classification of the systemic vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol*. 16, 111-115 (1998)
48. James W: *Psychology*. New York, H. Holt and Co. (1891)
49. Jennette J, Andrassy K, Bacon PA et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 37, 187-192 (1994)
50. Kattan MW, Beck JR: Artificial Neural Networks for Medical Classification Decision. *Arch Pathol Lab Med* 119, 672-677 (1995)
51. Keogh KA, Specks U: Churg-Strauss syndrome. Clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 115(4), 284-290 (2003)

52. Kiene M, Csernok E, Mueller A, Metzler C, Trabandt A, Gross W: Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 44, 469-473 (2001)
53. Kikuchi Y, Ikehata N, Tajima O, Yoshizawa N, Miura S: Glomerular lesions in patients with Churg-Strauss syndrome and the anti-myeloperoxidase antibody. *Clin Nephrol* 55, 429-435 (2001)
54. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, Wechsler ME, Weller PF, The Hypereosinophilic Syndromes Working G: Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 117, 1292-1302 (2006). Epub 2006 May 1293.
55. Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR: Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 65(4), 557-559 (2006)
56. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DGI: Investigation of Quality of Life, Mood, Pain, Disability, and Disease Status in Primary Systemic Vasculitis. *Arthritis Rheum* 49(6), 826-837 (2003)
57. Kurth BM, Ellert U: The SF-36 questionnaire and its usefulness in population studies: results of the German Health Interview and Examination Survey 1998. *Soz-Präventivmed* 47, 266-277 (2002)
58. Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 63, 65-81 (1984)
59. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P et al.: Facteurs pronostiques du syndrome hyperéosinophilique. Étude de 40 observations. *Ann Med Interne (Paris)*. 140, 253-257 (1989)
60. Lette J, Coletti BW, Cerino M, McNamara D, Eybalin MC, Levasseur A, Nattel S: Artificial intelligence versus logistic regression statistical modelling to predict cardiac complications after noncardiac surgery. *Clin Cardiol.* 17, 609-614 (1994)
61. Lilly C, Churg A, Lazarovich M et al.: Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 1-20 (2002)
62. Linder R: Lernstrategien zur automatisierten Anwendung künstlicher neuronaler Netzwerke in der Medizin. *Habil. Schr. Lübeck* (2005)
63. Loughlin J, Cole J, Rothman K, Johnson E: Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88, 319-325 (2002)
64. Mariani L, Coradini D, Biganzoli E, Boracchi P, Marubini E, Pilotti S, Salvadori B, Silvestrini R, Veronesi U, Zucali R, Rilke F: Prognostic factors for metachronous contralateral breast cancer: a comparison of the linear Cox

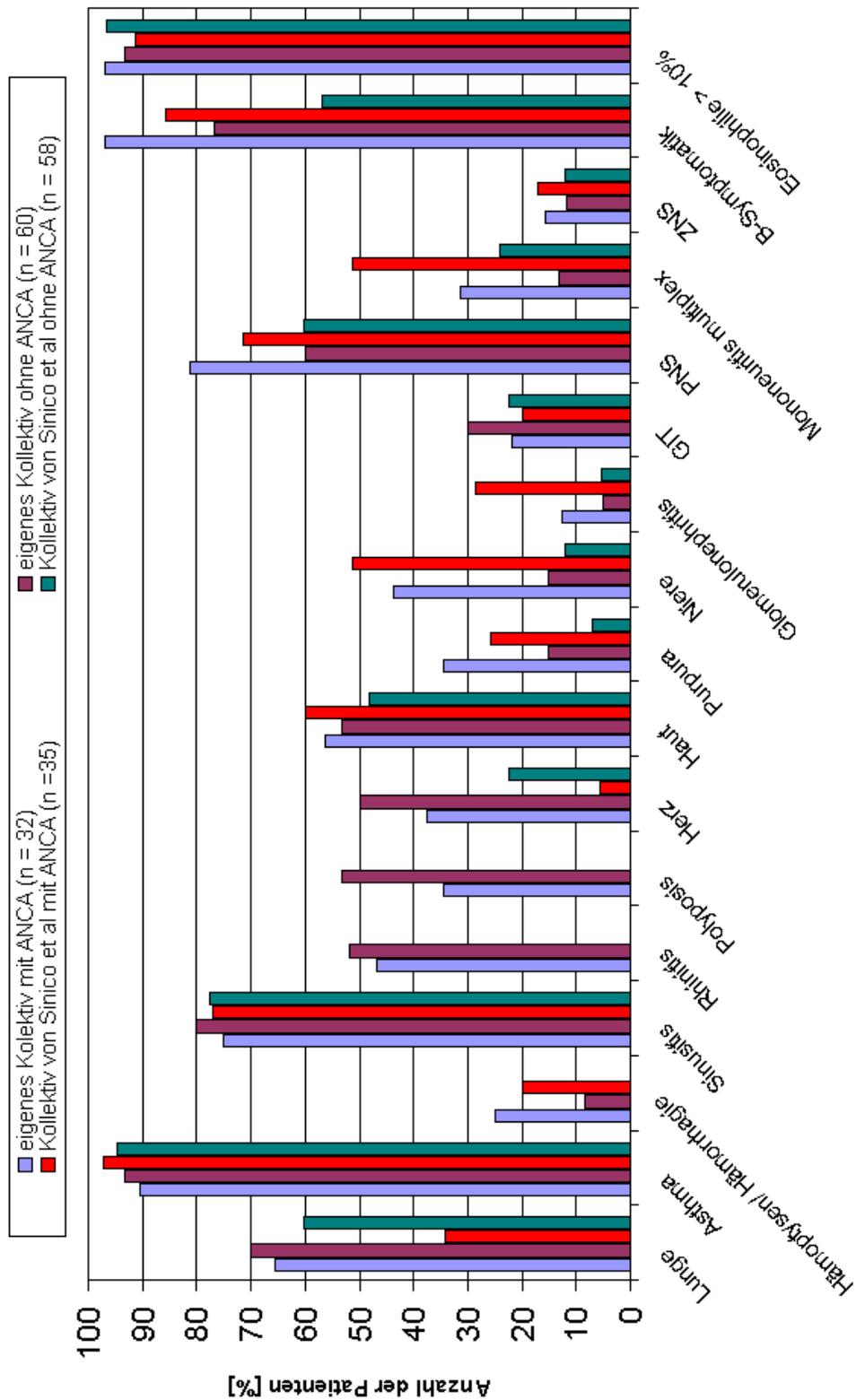
- regression model and its artificial neural network extension. *Breast Cancer Res Treat* 44, 167-178 (1997)
65. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 33, 1094-1100 (1990)
 66. Minsky M, Papert S: *Perceptrons*. MIT Press, Cambridge, MA (1969)
 67. Moore PM, Harley JB, Fauci AS: Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med.* 102, 109-114 (1985)
 68. Nagashima T, Cao B, Takeuchi N et al.: Clinicopathological studies of peripheral neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Neuropathology* 22, 299-307 (2002)
 69. Noth I, Streck M, Leff A: Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 361, 587-594 (2003)
 70. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL: Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann. Intern. Med.* 111, 28-40 (1989)
 71. Parillo J, Fauci A, Wolff S. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 89, 167-172 (1978)
 72. Plotz SG, Simon HU, Darsow U et al.: Use of an Anti-Interleukin-5 Antibody in the Hypereosinophilic Syndrome with Eosinophilic Dermatitis. *N Eng J Med.* 349, 2334-2339 (2003)
 73. Rao J, Allen N, Pincus N: Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann. Intern. Med.* 129, 345-352 (1998)
 74. Reggia JA: Neural computation in medicine. *Artif Intell Med* 5, 143-157 (1993)
 75. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG: Churg Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 91, 219-229 (1998)
 76. Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A, Schmitt WH, Heller M, Beigel A et al.: Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 37, 919-924 (1994)
 77. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J et al.: Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology* 39, 1396-1402 (2000)

78. Rosenblatt F: The Perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review* 65, 386-408 (1958)
79. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ: Learning Representations by Back-Propagating Errors. *Nature* 323, 533-536 (1986)
80. Sable R, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Influence of antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) on the initial Churg-Strauss syndrome (CSS) phenotype (abstract). *Kidney blood Press Res* 26, 268-269 (2003)
81. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 143(9), 632-638 (2005)
82. Sade K, Mysels A, Levo Y, Kivity S: Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 18(3), 196-201 (2007)
83. Schmitt WH, Linder R, Reinhold-Keller E, Gross WL: Improved differentiation between Churg-Strauss Syndrome and Wegener's Granulomatosis by an Artificial Neural Network. *Arthritis Rheum.* 44, 1887-1896 (2001)
84. Schnabel A, Hauschild S, Gross WL: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in generalized autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 109, 201-206 (1996)
85. Segelmark M, Baslund B, Wieslander J: Some patients with antimyeloperoxidase antibodies have a C-ANCA pattern. *Clin Exp Immunol* 96, 458-465 (1994)
86. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 30, 30 (2007)
87. Simon HU, Yousefi S, Dommann-Scherrer CC et al.: Expansion of cytokine-producing CD4-CD8- T cells associated with abnormal Fas expression and hypereosinophilia. *J Exp Med.* 183, 1071-1082 (1996)
88. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al.: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 52(9), 2926-2935 (2005)
89. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C et al.: Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 40, 763-771 (2001)
90. Spry CJ: The hypereosinophilic syndrome: clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 37, 539-551 (1982)
91. Spry CJ, Davies J, Tai PC, Olsen EG, Oakley CM, Goodwin JF: Clinical features of fifteen patients with hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 52, 1-5 (1983)

92. Tatsis E, Schnabel A, Gross W: Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 129, 370-374 (1998)
93. Traeger M, Eberhart A, Geldner G, Morin AM, Putzke C, Wulf H, Eberhart LH: Künstliche neuronale Netze. Theorie und Anwendungen in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin. *Anaesthesist* 52(11), 1055-1061 (2003)
94. Van Biesen WV, Siebem G, Lameire N, Vanholder R: Application of Kohonen neuronal networks for the non-morphological distinction between glomerular and tubular renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 13, 59-66 (1998)
95. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): 1. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30, 473-495 (1992)
96. Wang W, Jones P, Partridge D: Ranking pattern recognition features for neural networks. In Singh S. (Hrsg.) *Advances in Pattern Recognition*. Springer, Berlin 232-241 (1998)
97. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 66, 222-227 (2007)
98. Weller PF, Buley GJ: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 83, 2759-2779 (1994)
99. Werbos P: *The Roots of Backpropagation*. John Wiley & Sons, New York, NY, USA (1994)
100. Widrow B, Hoff ME: Adaptive Switching Circuits. 1960 IRE WESCON Convention Record, IRE, New York, NY, 96-104 (1960)

7. Anhang

Anhang 1: Vergleich der eigenen Daten von CSS-Patienten mit und ohne ANCA und einem Kollektiv aus der Literatur



Anhang 2: Detaillierte klinische Manifestationen im Vergleich zwischen HES- und CSS-Patienten in Abhängigkeit vom ANCA-Status

Klinik	CSS-Patienten ANCA pos. (n=32) ANCA neg. (n=60)	HES-Patienten (n = 36)	p-Werte
Asthma	29 (90,6) 56 (93,3)	28 (77,8)	0,151 0,052*
B-Symptomatik	31 (96,9) 46 (76,7)	23 (63,9)	0,0008 0,178
Sinusitis	24 (75) 48 (80)	22 (61,6)	0,222 0,044
Haut	18 (56,3) 32 (53,3)	7 (19,4)	0,002 0,001
Purpura	11 (34,4) 9 (15)	0 (0)	0,0001 0,024*
Lunge	21 (65,5) 42 (70)	24 (66,7)	0,928 0,733
Hämorrhagie	8 (25) 5 (8,3)	0 (0)	0,151 0,052*
Herz	12 (37,5) 30 (50)	17 (47,2)	0,418 0,792
GIT	7 (21,9) 18 (30)	17 (47,2)	0,029 0,296
Periphere Neuropathie	26 (81,3) 36 (60)	9 (25)	< 0,0001 0,004
Mononeuritis multiplex	10 (31,3) 8 (13,3)	2 (6)	0,006 0,312*
ZNS	5 (15,6) 7 (11,7)	2 (5,6)	0,241* 0,476*
Niere	14 (43,8) 9 (15)	0 (0)	< 0,0001 0,024*
Glomerulonephritis	4 (12,5) 3 (5)	0 (0)	0,044 0,289*

Anhang 3: Fragebogen SF-36

Name:

Datum:

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an!

- | | | |
|---------------|--------------------------|---|
| Ausgezeichnet | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Sehr gut | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Gut | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Weniger gut | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Schlecht | <input type="checkbox"/> | 5 |

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- | | | |
|---|--------------------------|---|
| Derzeit viel besser als vor einem Jahr | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Derzeit etwas besser als vor einem Jahr | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Etwa so wie vor einem Jahr | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr | <input type="checkbox"/> | 5 |

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Wenn ja, wie stark?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an!

Tätigkeiten	Ja, stark	Ja, etwas	Nein,
	eingeschränkt	eingeschränkt	überhaupt nicht eingeschränkt
	1	2	3
Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendetwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile ein Kästchen an!

Schwierigkeiten	Ja (1)	Nein (2)
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen und ängstlich fühlten)?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile ein Kästchen an!

Schwierigkeiten	Ja (1)	Nein (2)
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an!

Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/>	1
Etwas	<input type="checkbox"/>	2
Mäßig	<input type="checkbox"/>	3
Ziemlich	<input type="checkbox"/>	4
Sehr	<input type="checkbox"/>	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an!

Ich hatte keine Schmerzen	<input type="checkbox"/>	1
Sehr leicht	<input type="checkbox"/>	2
Mäßig	<input type="checkbox"/>	3
Stark	<input type="checkbox"/>	4
Sehr stark	<input type="checkbox"/>	5

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu und im Beruf behindert?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an!

- Überhaupt nicht 1
- Ein bißchen 2
- Mäßig 3
- Ziemlich 4
- Sehr 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Kästchen an, das Ihrem Befinden am ehesten entspricht.

Kreuzen Sie bitte in jeder Zeile ein Kästchen an!

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
	1	2	3	4	5	6
voller Schwung?	<input type="checkbox"/>					
sehr nervös?	<input type="checkbox"/>					
so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/>					
ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>					
voller Energie?	<input type="checkbox"/>					
entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>					
erschöpft?	<input type="checkbox"/>					
glücklich?	<input type="checkbox"/>					
müde?	<input type="checkbox"/>					

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an!

- Immer 1
- Meistens 2
- Manchmal 3
- Selten 4
- Nie 5

11. Inwieweit treffen die folgenden Aussagen auf Sie zu?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile ein Kästchen an?

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
	1	2	3	4	5
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachläßt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang 4: Erklärung der Ethik-Kommission



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Hellmich
Poliklinik für Rheumatologie

im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500- 3026
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

Datum: 02.05.2006
Aktenzeichen:
(Immer angeben!) 05-219

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Gross
Direktor der Poliklinik für Rheumatologie

Sitzung der Ethik-Kommission am 18. Januar 2006

Antragsteller: Herr Dr. Hellmich / Herr Prof. Gross

Titel: Beschreibung pathogenetisch distinkter Subtypen des Churg Strauss Syndoms zur Entwicklung gezielter therapeutischer Strategien

Sehr geehrter Herr Dr. Hellmich,
der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.
Die Kommission hat keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr


Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

☒ Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
Prof. Dr. F. Hohagen
(Psychiatrie)
Prof. Dr. Dominiak
(Pharmakologie)

☒ Frau H. Müller
(Pflege)
Prof. Wessel
(Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)
☒ Herr Dr. Fieber
(Richter am Landgericht Lübeck)
☒ Prof. Schwinger
(Humangenetik)

Herr Prof. Dr. H. L. Fehm
(Medizinische Klinik I)
☒ Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
☒ Herr Dr. Schultz
(Pädiatrie)
☒ Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vorrangig Herrn PD Dr. B. Hellmich nicht nur für die Vergabe eines Themas, welches auch nach längerer Bearbeitung nicht an Spannung verliert, sondern auch für die inhaltliche und menschliche Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit mit seinen stets motivierenden und aufmunternden Worten.

Frau Dr. C. Metzler danke ich für die Betreuung vor allem in der Phase der Datenerfassung und -verarbeitung. Mit einem stets offenen Ohr für alle Fragen und ihren kritischen Anregungen hat sie mir bei der Bearbeitung dieses Themas sehr geholfen.

Ich möchte mich zudem ganz herzlich bei PD Dr. R. Linder für die großartige Unterstützung auf dem Gebiet der künstlichen neuronalen Netzwerke und den damit verbundenen statistischen Analysen bedanken.

Frau Dr. K. Herlyn bin ich für ihre unkomplizierte Hilfestellung bei der Auswertung der Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität der Patienten sehr dankbar.

Außerdem bin ich dem Rheumazentrum Lübeck/ Bad Bramstedt und Prof. Dr. med. W. L. Gross für die Bereitstellung sämtlicher Krankenakten und Befunde aller Patienten zu Dank verpflichtet.

Und schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meiner Familie für ihre liebevolle aufmunternde Unterstützung während der gesamten Zeit des Studiums und besonders in der Phase der Fertigstellung dieser Arbeit.

9. Lebenslauf

Susanne Posch

Geburtstag	11.05.1982
Geburtsort	Bützow
Staatsangehörigkeit	deutsch
Schulbildung	1988 - 1992 Grundschule Warin 1992 - 2000 Gymnasium Brüel/ Sternberg 07/2000 Abitur
Studium	2000 - 2007 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck 03/2003 Ärztliche Vorprüfung 03/2004 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2006 - 2007 Praktisches Jahr am UK-SH Campus Lübeck (Chirurgie, Innere Medizin und Pädiatrie) 06/2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Beschäftigung	2007 - 2008 Ärztliche Mitarbeiterin an der Universität Bremen im Rahmen der „Idepics“-Studie Seit 04/2008 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Delmenhorst