

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
(Direktorin: Professorin Dr. Ambrosch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Manifestationen der Granulomatose mit Polyangiitis im Kopf-Hals-Bereich

-

eine monozentrische Kohortenbeschreibung

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Dominik Kühn

aus Neumünster

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Martin Laudien, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Rainald Zeuner, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.04.2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roeder
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

„Keine weiße Fahne, kein fauler Kompromiss
Es gibt nur eine Regel, sie heißt: Alles oder nichts“

Die Toten Hosen

Meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Granulomatose mit Polyangiitis - Einführung und Klassifikation	1
1.2. Epidemiologie.....	2
1.3. Ätiologie und Pathogenese	3
1.4. Krankheitsaktivität	4
1.4.1. Aktivitätsstadien und Krankheitsaktivität nach EULAR/EUVAS	5
1.4.2. Disease Extent Index	5
1.4.3. ENT-activity score (ENTAS)	5
1.4.4. HNO-Organschäden der GPA	6
1.5. Das Vaskulitis-Zentrum.....	6
1.6. Diagnostik.....	6
1.7. Fragestellung und Zielsetzung.....	7
2. Material und Methoden	9
2.1. Patientenkohorte	9
2.2. Entwicklung der Datenerhebungstabelle	9
2.3. Klinische Untersuchung	9
2.4. Olfaktorische Testung	10
2.5. Rhinomanometrie	10
2.6. Radiologische Diagnostik.....	10
2.7. Statistische Verfahren.....	11
3. Ergebnisse	12
3.1. Charakterisierung der Patientenkohorte	12
3.2. Nasale Manifestationen	14
3.2.1. Spezielle Anamnese.....	14
3.2.2. Rhinoskopie.....	15
3.2.3. Beurteilung des Facharztes	16

3.2.4. Olfaktorische Testung	16
3.2.5. Rhinomanometrie	16
3.2.6. Ergebnisse der radiologischen Diagnostik der Nase und Nasennebenhöhlen.....	18
3.3. Laryngeale Manifestationen	20
3.3.1. Spezielle Anamnese.....	20
3.3.2. Beurteilung des Facharztes	20
3.3.3. Laryngoskopie	20
3.4. Manifestation in der Mundhöhle, Oro-/ und Epipharynx	21
3.4.1. Spezielle Anamnese.....	21
3.4.2. Beurteilung des Facharztes	21
3.5. Manifestation der Orbita und der Hirnnerven	22
3.5.1. Spezielle Anamnese.....	22
3.5.2. Beurteilung des Facharztes	22
3.5.3. Ergebnisse der radiologischen Diagnostik der Orbita und der Hirnnerven.....	22
3.6. Einschätzung der Aktivität im HNO-Bereich.....	23
3.7. HNO-Organschäden der GPA	24
3.8. Statistische Analyse	24
4. Diskussion	26
5. Zusammenfassung	36
6. Abkürzungsverzeichnis	37
7. Danksagung	38
8. Literaturverzeichnis.....	39
9. Lebenslauf	47
10. Publikationen.....	49

1. Einleitung

1.1. Granulomatose mit Polyangiitis - Einführung und Klassifikation

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine seltene Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der anti-neutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörper-assoziierten primären Vaskulitiden (1) mit unbekannter Ätiologie. Neutrophile Granulozyten gelten als wichtigste Mediatoren. Durch Aktivierung beschädigen die Inhalte von neutrophilen Granulozyten die Endothelzellen und führen zu einer Formation von Granulomen (2;3).

Die GPA wurde auf der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) charakterisiert als Vaskulitis, die vor allem die kleinen Blutgefäße befällt, und nekrotisierende granulomatöse Entzündungen hervorruft. Es zeigen sich regelmäßige Beteiligungen des Kopf-Hals-Bereichs über alle Stadien der Erkrankung (4;5). Der Kopf-Hals-Bereich ist häufig der Fokus für Erstmanifestationen der Erkrankung (6). Da die GPA eine chronische Erkrankung ist, sind regelmäßige Kontrollen essentiell zur frühen Erkennung von einem Wiederauftreten (7).

Die Herkunft der Erstbeschreibung der GPA ist umstritten; genannt werden Sir Peter McBride, der im Jahre 1897 einen Fallbericht über eine rasche Destruktion von Nase und Gesicht (8), sowie Heinz Karl Ernst Klinger, der 1931 eine Grenzform der Periarteritis nodosa (9) beschrieb. Unumstritten ist die erste vollständige Beschreibung im Jahre 1937 durch Friedrich Wegener, nach dem die Erkrankung später als Morbus Wegener oder Wegener-Granulomatose benannt wurde. Er beschrieb diese als tödlich verlaufende Granulomatose einhergehend mit generalisierter Arteriitis als eigenständige Erkrankung und den Kopf-Hals-Bereich als Erstmanifestationsort (10;11). Die Ehrung seiner Lebensleistung als Eponym Morbus Wegener wurde nach seinem Tod wegen der Aufdeckung seiner nationalsozialistischen Vergangenheit in Frage gestellt (12) und letztlich zu Gunsten einer auf der Pathologie basierenden Terminologie zur Granulomatose mit Polyangiitis durch das American College of Rheumatology, die American Society of Nephrology und die European League Against Rheumatism geändert (EULAR) (13). Wegener beschrieb die Erkrankung anhand von drei Patienten. Er charakterisierte den Hals-Nasen-Ohren-Trakt (HNO) als Lokus der Erstmanifestation und eine Zunahme der lokalen Symptome mit dem Schweregrad und der Generalisierung der Erkrankung. Erstsymptome waren Rhinitis, Stomatitis, Pharyngitis, Laryngitis und nachfolgender Tracheitis; weitere beschriebene Symptome waren eine lokalisierte Glomerulonephritis, generalisierte entzündliche Veränderungen der Arterien und

Venen, kavernöse Destruktionen in der Lunge und eine Granulomatose der Nieren und des Nasentraktes. Alle drei beschriebenen Patienten waren bei Erstmanifestation zwischen 30 und 40 Jahre alt und starben innerhalb weniger Jahre an der Erkrankung (10).

Heute ist die Lebenserwartung der Patienten mit GPA deutlich gestiegen, auch wenn die Erkrankung weiterhin potenziell lebensgefährlich ist; die Erkrankung bleibt auch fast 80 Jahre nach der Erstbeschreibung eine systemische, lebenslange Erkrankung und betroffene Patienten benötigen regelmäßige Kontroll-Untersuchungen, um einen Rückfall selbst unter immunsuppressiver Medikation möglichst zu verhindern (7).

Schon anhand der Erstbeschreibung kann man die herausragende Bedeutung des HNO-Traktes für die GPA erkennen. Der HNO-Trakt ist ein häufiger Erstmanifestationsbereich (14) und selbst bei einer adäquaten Therapie können Symptome hier persistieren. Die hervorgerufenen Organschäden wie die Sattelnase können zu einer Stigmatisierung und so erheblichen sozialen Einschränkungen der betroffenen Patienten führen. Trotz dieser Umstände gibt es bisher nur kleine Fallserien und Fallbeschreibungen zur HNO-Beteiligung (15).

Ziel dieser Promotionsarbeit ist anhand einer großen Patientenkohorte eine verlässliche Beschreibung der HNO-Beteiligung bei GPA mit dem Fokus auf nasalen und laryngealen Beteiligungen. Die Patienten wurden über einen längeren Zeitraum nachuntersucht.

1.2. Epidemiologie

Mehrere Studien zeigen stabile und homogene Inzidenzen (Häufigkeit von Neuerkrankungen) für GPA in Europa, den USA und Neuseeland mit jährlich 8-9 Fälle pro 1 Million Einwohner (16). Dabei gibt es in der Literatur große regionale Unterschiede in der Prävalenz (Häufigkeit der Erkrankung in einem Zeitabschnitt); es scheint eine höhere Prävalenz im Norden als im Süden zu geben (16;17). Die Prävalenz liegt zwischen 24 und 160 Fälle pro 1 Million Einwohner. Die Prävalenz der GPA scheint dabei in den letzten 20 Jahren zuzunehmen (10). In Japan scheint die GPA eine signifikant geringere Prävalenz zu haben, als in Europa und auch als andere Vaskulitiden wie zum Beispiel der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) (18). Es erkranken geringfügig mehr Männer (55%) als Frauen (45%) an der GPA. 67% der Diagnosen werden nach dem 50. Lebensjahr gestellt (19).

1.3. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathophysiologie der GPA ist noch nicht vollständig bekannt. Die Erkrankung scheint eine multifaktorielle Genese zu haben, in der ein Zusammenspiel von Prädisposition und initiiierenden Faktoren entscheidend ist.

Die GPA gehört zu den antineutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörper-assoziierten Vaskulitiden (AAVs) und zählt damit zu den Autoimmun-Erkrankungen. Unter Autoimmunität versteht man die Unfähigkeit Zellen als körpereigen zu erkennen. Im Zuge der humoralen oder zellulären Immunreaktion werden so Gewebe fälschlicherweise angegriffen. Dabei gibt es folgende Theorien zur Entstehung der Autoimmunität:

strukturelle Ähnlichkeit von Autoantigenen mit einem körperfremden Antigen und eine Fehlregulierung der Lymphozyten-Reifung, bei der autoreaktive B-Lymphozyten nicht eliminiert wurden (20).

GPA ist primär mit anti-neutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörpern von B-Lymphozyten gegen die Proteinase 3 (PR3-ANCA) sowie dessen antagonistisch wirkenden Inhibitor (PRTN 3-Inhibitor alpha1-Antitrypsin/a1AT) assoziiert. PR3 wird im Zellkern und an der Zelloberfläche von neutrophilen Granulozyten dargestellt (20). Die von B-Lymphozyten sezernierten PR3-ANCA führen zu einer Aktivierung der neutrophilen Granulozyten. Dies führt zu einer Reaktionskaskade mit dem alternative pathway der Komplementreaktion sowie Chemotaxis und Aktivierung von weiteren neutrophilen Granulozyten, an dessen Ende eine nekrotisierende Entzündungsreaktion im Sinne der Polyangiitis an betroffenen Endothelzellen steht (1;2). Die Granulome der GPA scheinen extravasal durch ANCA aktivierte neutrophile Granulozyten gebildet zu werden, die Monozyten bzw. Makrophagen anlocken, welche T-Zellen rekrutieren (2;3) und so zur Bildung der Granulome führen. Mikroskopisch sieht man bei diesen Granulomen eine zentrale Nekrose, die durch veränderte Makrophagen, sogenannte Epitheloidzellen, begrenzt und gemeinsam mit einem Lymphozytenmantel umgeben sind (21).

Staphylococcus aureus Infektionen scheinen eine Rolle bei Initiation und Ausbildung einer Autoimmunität durch zu PR3 komplementären Antigenen auf der Bakterienoberfläche zu haben. Umweltfaktoren wie Siliciumdioxid und Cadmium könnten eine Rolle spielen (3).

Genetische Veranlagungen beeinflussen Einsetzen und Verlauf der Erkrankung. Als assoziierte Gene konnten bisher das Humane Leukozyten Antigen-DP (HLA-DPB)(22), ein

Antigenrezeptor auf immunkompetenten Zellen, und die Gene, die für α 1-Antitrypsin (SERPINA1) und Proteinase 3 (PR3) kodieren (2), gefunden werden.

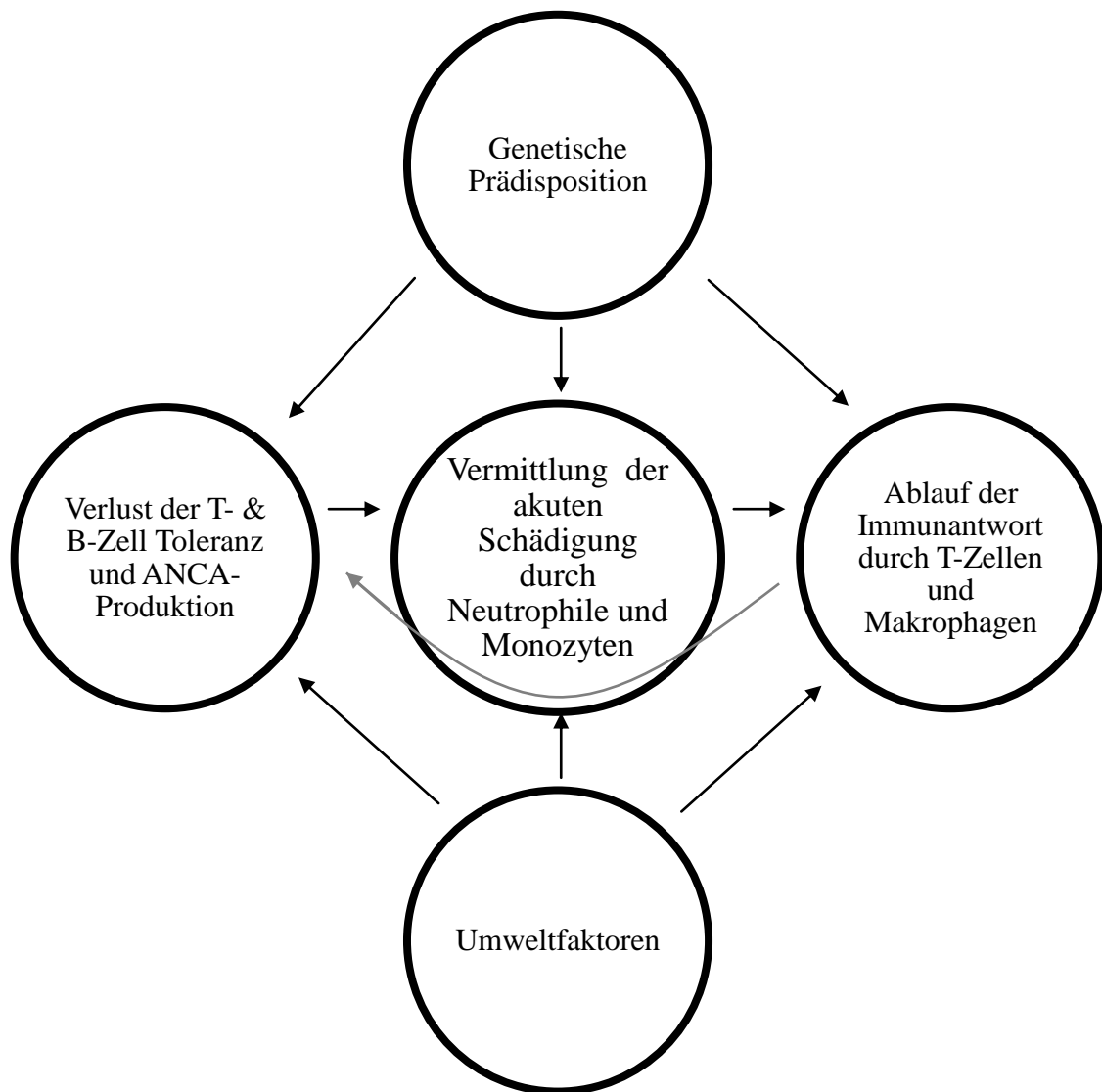


Abbildung 1: nach (2)

Letztlich führt diese Autoimmunreaktion zu einer chronisch-progredienten Systementzündung.

1.4. Krankheitsaktivität

Die zugrunde liegende, angenommene, multifaktorielle Pathogenese erklärt die klinisch gesehenen individuellen Krankheitsverläufe. Zur besseren Einschätzung, Behandlung und

Koordination interdisziplinärer Behandlungsabläufe wurden verschiedene Aktivitätsstadien definiert.

1.4.1. Aktivitätsstadien und Krankheitsaktivität nach EULAR/EUVAS

1995 definierte die European Vasculitis Study Group (EUVAS) Krankheitsstadien für ANCA-assoziierte Systemvaskulitiden. Sie unterscheidet lokalisierte, frühsystemische, generalisierte, schwere sowie refraktäre Erkrankungsstadien (1;23).

Zur besseren Definition des Aktivitätsgrades der Erkrankung hat die EULAR eine Empfehlung zur Einteilung der Aktivitätsstadien herausgegeben; sie unterscheidet Remission, Response, Rezidiv, Major-, Minorrezidiv, refraktäre Erkrankung und Erkrankungsstadium mit geringer Aktivität (1;24).

1.4.2. Disease Extent Index

Der Disease Extent Index ist ein Bewertungssystem zum systemischen Ausmaß und zur Aktivität von ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Er berechnet sich aus den akuten Beteiligungen (Scores) der möglichen Manifestationsorte (HNO-Bereich, Auge, Herz, Lunge und untere Atemwege, Nieren, Gastrointestinaltrakt, peripheres Nervensystem, zentrales Nervensystem, Haut, Athralgie / Arthritis, konstitutionelle Symptome) (Spannweite 0-21) (25).

1.4.3. ENT-activity score (ENTAS)

Zur verlässlichen Einschätzung des Aktivitätsgrades im Kopf-Hals-Bereich wurde hauptsächlich der ENT-activity score [ENTAS/ENTAS2 (26;27)] genutzt, der auf der Einschätzung eines erfahrenen HNO-Arztes beruht. Der ENTAS definiert ein Untersuchungsprotokoll (Patientenbefragung, klinische Symptome und Befunde, apparative Diagnostik), das eine Aktivitätseinschätzung objektivieren soll. Zusätzlich werden Zeichen von Schädigungen dokumentiert, die auf die Erkrankung zurückzuführen sind, falls keine anderen Erklärungen

gefunden werden konnten. Es werden vier Aktivitätsgrade unterschieden: none, mild, moderate, high. (26). Vor Einführung des ENTAS wurde dessen Vorgänger genutzt (14).

1.4.4. HNO-Organschäden der GPA

Zur Darstellung von Organschäden durch die GPA-Erkrankung im HNO-Bereich wurde auf den Vasculitis Damage Index (VDI) zurückgegriffen. Der VDI erfasst irreversible Veränderungen bei systemischen Vaskulitiden. Er definiert und gruppiert folgende Organschäden als irreversibel für den HNO-Bereich: Hörverlust, nasale Obstruktionen / chronische Rhinorrhoe (>3Monate) / nasale Krusten, Ausbildung einer Sattelnase / Septumperforationen, chronische Sinusitis (>3Monate) / radiologischer Nachweis von knöchernen Destruktionen im HNO-Bereich und subglottische Stenosen mit und ohne Operationsindikation (28). Wegen fehlender Daten wurde "Hörverlust" exkludiert.

1.5. Das Vaskulitis-Zentrum

Die GPA-Patienten wurden im tertiären Behandlungszentrum für Vaskulitiden (Vaskulitis-Zentrum Lübeck/Bad Bramstedt) interdisziplinär kontrolliert und behandelt; hierzu gehörte auch eine Vorstellung in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel zur Untersuchung des Kopf-Hals-Bereichs.

1.6. Diagnostik

Die GPA wird histologisch, serologisch oder anhand von Surrogat-Parametern (definiert durch das American College of Rheumatology (29)) diagnostiziert.

Histologisch ist die Diagnosestellung an verschiedenen Organen nach der Definition von Friedrich Wegener möglich (siehe oben).

Serologisch besteht eine starke Assoziation zu anti-neutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörper (insbesondere c-ANCA [anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper mit zytoplasmatischem Muster] aber geringer auch p-ANCA [anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster]), deren Nachweis eine Diagnose unterstützen (30).

Das American College of Rheumatology (ACR) definierte 1990 klinische Kriterien zur Klassifikation. Es wurden 4 Kriterien definiert, von denen mindestens 2 vorliegen sollten, damit die zuvor diagnostizierte Vaskulitis bei einem Patienten als GPA klassifiziert werden kann. Die Kriterien waren:

1. nasale oder orale Entzündung, definiert als Entwicklung von schmerzhaften oder schmerzlosen oralen Ulzerationen beziehungsweise purulenten oder blutigen nasalen Absonderungen,
2. pathologische Thorax-Radiologien, definiert als in der radiologischen Diagnostik erkannte Granulome, Infiltrate oder Kavernen,
3. pathologische Urinsedimente, definiert als Mikrohämaturie oder Vorliegen von Erythrozytenzylindern,
4. granulomatöse Entzündung in einer Biopsie, definiert als histologische Veränderungen, die einer granulomatösen Entzündung innerhalb der Wand, perivasaal oder extravasaal einer Arterie oder Arteriole entsprechen (29).

1.7. Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Promotion ist die verlässliche Darstellung von Manifestationen der GPA auf dem Kopf-Hals-Gebiet unter besonderer Berücksichtigung nasaler und laryngealer Manifestationen. Beteiligungen im HNO-Bereich wurden bisher nur in einzelnen Fallberichten und kleineren Fallserien beschrieben. Das Ziel dieser Studie ist es erstmals strukturiert diese Manifestationen anhand einer großen, gut charakterisierten Kohorte zu beschreiben.

Hypothese 1:

Ein großer Anteil der GPA Patienten weist eine Beteiligung mit funktionellen Einschränkungen im HNO-Fachgebiet auf.

Hypothese 2:

Die lokale Krankheitsaktivität im Kopf-Hals-Bereich (dargestellt durch den ENTAS) kann mit Indices zur systemischen Aktivität (ANCA-Status und DEI) korreliert werden.

Hieraus könnten neue diagnostische, sowie Therapie-relevante und prognostische Möglichkeiten abgeleitet werden, die klinische Abläufe vereinfachen und Krankheitsverläufe positiv beeinflussen.

2. Material und Methoden

Diese Studie wurde nach Zustimmung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (letzte Revision im Oktober 2008) durchgeführt (AZ.: A 101/07).

2.1. Patientenkohorte

In die Studie wurden Patienten mit der Diagnose Granulomatose mit Polyangiitis eingeschlossen, die im Vaskulitis-Zentrum untersucht wurden; hier erfolgte auch die ANCA-Bestimmung. Alle Patienten wurden unabhängig von einer eventuellen Beteiligung im Kopf-Hals-Bereich in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, UKSH Campus Kiel zwischen 1990 und 2012 vorgestellt. Die GPA wurde histologisch, durch Antikörpertestung und / oder klinische Surrogat-Parameter (Kriterien der ACR) diagnostiziert. Interdisziplinär erfolgte die Berechnung des DEI.

2.2. Entwicklung der Datenerhebungstabelle

Die HNO-Beteiligungskriterien wurden durch etablierte Indizes allen voran der ENT Activity Score (ENTAS), Ergebnisse der Literaturrecherche und Expertenmeinung sowie Auswertung von Krankenakten definiert. Kriterien zur Gruppierung der Daten waren: Krankengeschichte, Befund, klinische Diagnostik und Ergebnisse der diagnostischen Radiologie.

2.3. Klinische Untersuchung

Alle Patientenuntersuchungen wurden mittels anteriorer Rhinoskopie mit angulierten optischen Systemen und Laryngoskopie mit rigiden oder flexiblen optischen System durchgeführt. Ergebnisse zur Aktivität und Organschäden (nach VDI) wurden anhand klinischer und funktioneller Untersuchungsergebnisse berechnet.

2.4. Olfaktorische Testung

Die Geruchsempfindung wurde mittels Sniffin Sticks "Screening 12 Test" bewertet. Die Sniffin' Sticks' Riechtest-Sets ('Sniffin' Sticks'; Burghart GmbH, Wedel, Germany) enthalten Stiftkörper, die Aromastoffe enthalten. Der Patient soll den korrekten Geruch zwischen vier Auswahlmöglichkeiten identifizieren. Bei einem Score von 0 - 6 liegt eine Anosmie, bei einem Score von 7 - 10 liegt eine Hyposmie und bei einem Score von 11 - 12 eine Normosmie vor (31;32).

2.5. Rhinomanometrie

Die Atemfunktion wurde mit aktiver anteriorer Rhinomanometrie vor und nach Abschwellung gemessen. Ein Fluss von mindestens 300ml/s bei 150Pa wurde als milde oder keine Obstruktion und ein Fluss von unter 300ml/s (cm^3/s) bei 150Pa wurde als schwere Obstruktion definiert (33).

Zur besseren Darstellung mehrerer Messungen, wurden die Patienten zusätzlich in drei Untergruppen eingeteilt:

- Gruppe A: Patienten mit ausschließlich schwerer Obstruktion (alle Messungen $<300\text{ml/s}$)
- Gruppe B: Patienten mit wechselnden Ergebnissen
- Gruppe C: Patienten mit ausschließlich milder oder keiner Obstruktion (alle Messungen $\geq 300\text{ml/s}$)

2.6. Radiologische Diagnostik

Vorhandene Magnetresonanztomographien (MRT) und Computertomographien (CT) wurden zum Nachweis von Flüssigkeitsspiegeln, Schleimhautverdickungen, Knochenerosionen oder knöcherner Destruktionen, sklerosierender Osteitis oder Granulomen im Kopf-Hals-Bereich herangezogen. 99 MRTs und 5CTs von 46 Patienten wurden inkludiert und von einem erfahrenen Radiologen ausgewertet. Granulome wurden als Läsionen mit signalarmer Intensität in T1- oder T2- gewichteten Spin-Echo-Sequenzen in den Nasennebenhöhlen und

den Orbitae definiert (34). Zur Quantifizierung der Verlegungen in den Nasennebenhöhlen wurde der Lund-Mackay-Score angewendet (35).

2.7. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) und MS Excel (Microsoft Office Excel 2007). Die Daten wurden anhand Stichprobengröße (n), arithmetische Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD), Maximum und Minimum beziehungsweise Median und Spannweite (R) beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Patientenkohorte

In die Kohorte (Tabelle 1) wurden 230 Patienten (117 Frauen [50,9%] und 113 Männer [49,1%]) eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die Kriterien des ACR und der CHCC. Insgesamt wurden 1946 Konsultationen mit einer Spannweite von 1 bis 58 Konsultationen pro Patient analysiert. Das Durchschnittsalter bei Diagnose war 53 Jahre (Spannweite 16-82 Jahre) während das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation 50 Jahre (Spannweite 5-82 Jahre) war. Bei 183 (79,6%) Patienten wurden ANCA detektiert (176 Patienten c-ANCA, 7 Patienten p-ANCA) mit PR3-Spezifität in 74,8% (n=172) (Abbildung 1). Die GPA wurde bei 170 Patienten (73,9%) histologisch nachgewiesen. Bei 103 Patienten konnte die Diagnose anhand nasaler Biopsien bestätigt werden. Annähernd einer von fünf Patienten zeigte in der feingeweblichen Aufarbeitung der Biopsien Zeichen für eine GPA bei fehlendem serologischen ANCA-Nachweis. Sechs Patienten (2,6%) wurden in diese Promotionsarbeit inkludiert, deren Diagnose ausschließlich auf dem klinischen Befund beruhte. Der durchschnittliche Disease Extent Index betrug 8,4 (Spannweite: 2 - 17).

Patienten erhielten eine immunmodulierende Medikation basierend auf etablierten Schemata und abhängig von der Krankheitsaktivität (Prednisolon, Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin, Interferon, Leflunomid, Mycophenolatmofetil, Mycophenolatnatrium, Cyclosporin A, Rituximab, Infliximab, Etanercept, Adalimumab). Die durchschnittliche kumulative Cyclophosphamid-Dosis betrug 33g (Spannweite: 0 - 148).

n	230	Patienten
	117	Frauen (50,9%)
	113	Männer (49,1%)
Alter bei Erstdiagnose in Jahren Mittelwert (Spannweite)	$\bar{X} = 52,5$ (16 - 82)	
Alter bei Symptombeginn in Jahren Mittelwert (Spannweite)	$\bar{X} = 50$ (5 - 82)	
Diagnose der GPA		
Histologisch	170	(73,9%)
davon anhand Nasenbiopsien	103	(60,6%)
ANCA-Testung	183	(79,6%)
davon PR3-Spezifität	172	(74,8%)
Klinisch	6	(2,6%)
durchschnittlicher DEI Mittelwert (Spannweite)	$\bar{X} = 8,4$ (2 - 17)	

Tabelle 1: Beschreibung der Kohorte (n)

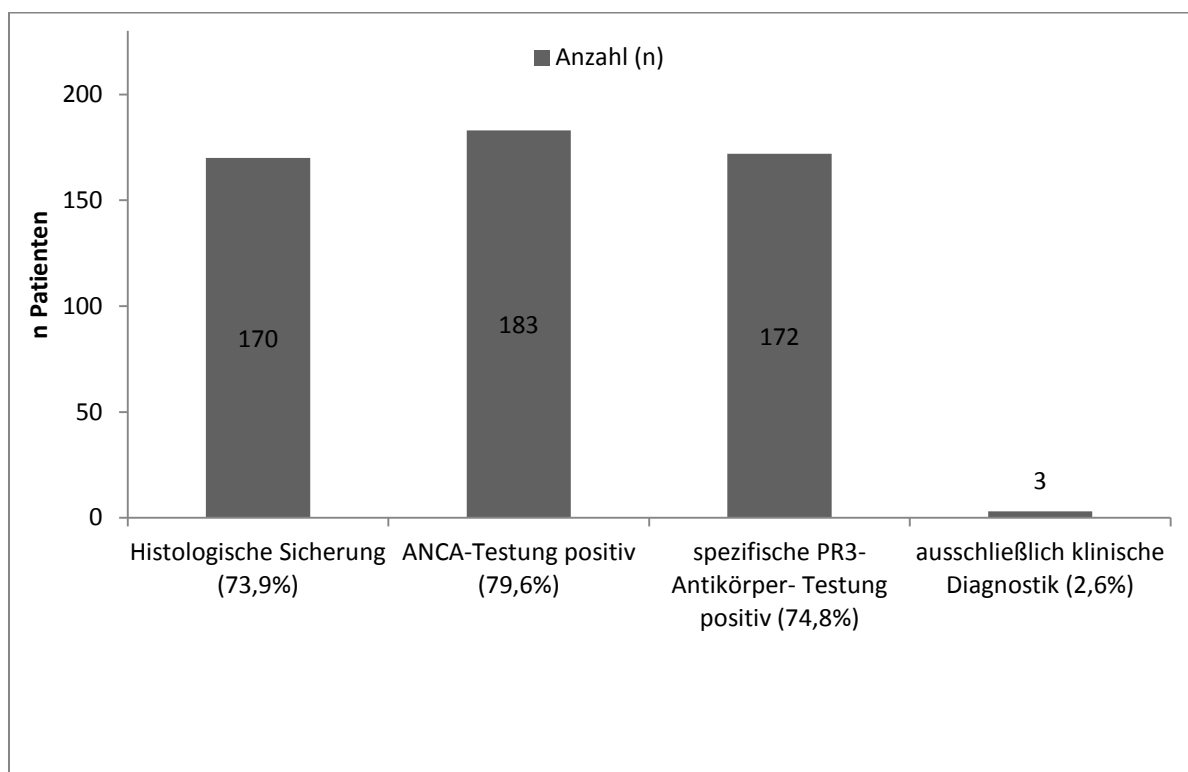


Abbildung 1: Übersicht zur Art der Diagnosesicherung

3.2. Nasale Manifestationen

3.2.1. Spezielle Anamnese

Insgesamt 70% der Patienten (n=161) klagten über nasale Symptome (Abbildung 2). 39,1% der Patienten (n=90) gaben nasale Krusten oder Borken, 38,3% Nasenbluten (n=88), 24,3% Rhinorrhoe (n=56) an. Dysosmie wurde von 16,1% der Patienten (n=37) und eine nasale Obstruktion von 10,4% (n=24) berichtet. 17% der Patienten (n=39) klagten über Cephalgien oder Schmerzen über den Nasennebenhöhlen, 14,8% (n=34) über Rhinitis, 8,3% (n=19) über Sinusitis und 7% (n=17) über Epiphora. 3% der Patienten (n=7) berichteten über Nasendeformitäten. Auffällig war, dass Patienten nur in 12% der Konsultationen über nasale Krusten (n=243) und in 9% (n=175) über Epistaxis klagten.

49% der Patienten erhielten nasale Operationen (n=113 [Mehrfachnennungen]; Nasennebenhöhlen-Operationen n=97; Polypektomie n=18; Septumplastik n=10).

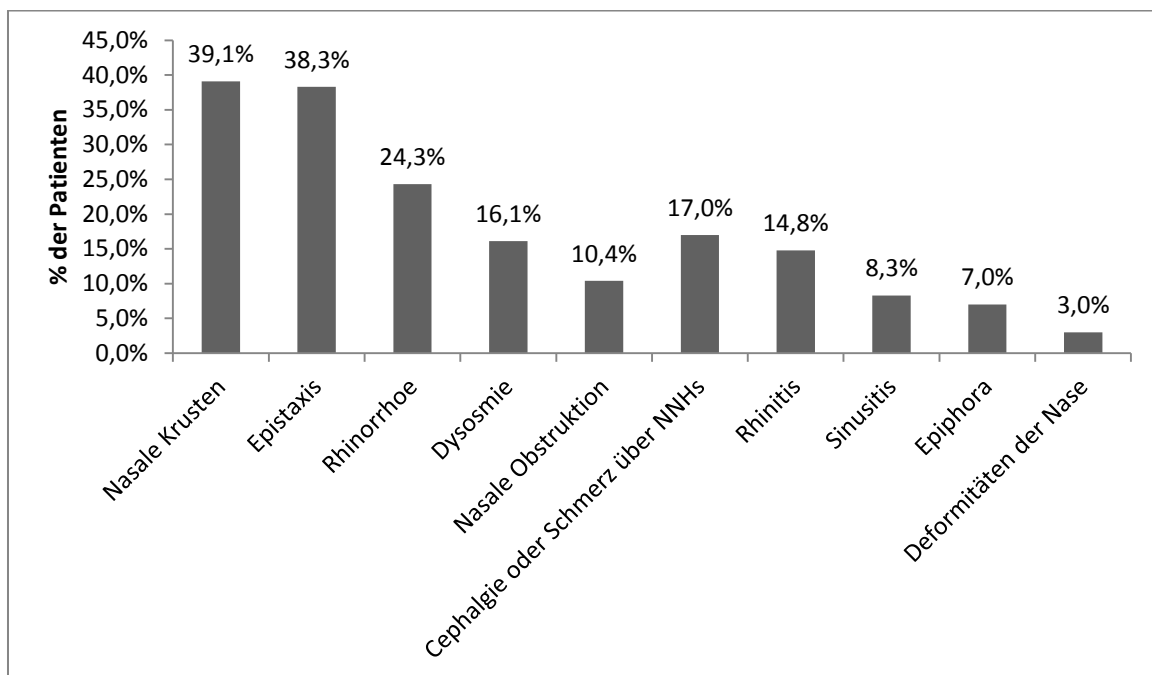


Abbildung 2: spezielle Anamnese im HNO-Bereich (NNH: Nasennebenhöhlen)

3.2.2. Rhinoskopie

Bei 94% aller Patienten (n=215) stellten sich in der Rhinoskopie Unregelmäßigkeiten dar (Abbildung 3). 67,4% der Patienten zeigten nasale Krusten oder Borken (n=155) und 34,8% Rhinorrhoe (n=80). Die Nasenschleimhaut war bei 27,4% der Patienten (n=63) granulierend, putride bei 11,7% (n=27) und blutige submuköse Flecken wurden bei 4,8% (n=11) dokumentiert. Synechien traten bei 26,1% (n=60), Polypen bei 11% (n=25) und Ulzerationen bei 4% (n=19) der Patienten auf. 25,7% der Patienten (n=59) zeigten Zeichen von Epistaxis.

17,8% der Patienten hatten äußere Deformitäten der Nase (n=41), 17% eine Sattelnase (n=39), 28,3% Muschelhyperplasien (n=65), 20,4% Septumperforationen (n=47) und 9,6% zeigten Zeichen von endonasaler Schleimhautschwellung (n=22).

Die nasale Schleimhaut zeigte eine Rötung bei 56,5% der Patienten (n=117), war belegt bei 33% (n=76), blutig bei 30,4% (n=70), trocken bei 27,4% (n=63), vulnerabel bei 23% (n=53) und zeigte eine unregelmäßige Oberfläche bei 20,4% (n=47) der Patienten. Auffällig war, dass nasale Krusten bei 38% (n=733) der Konsultationen gesehen wurden.

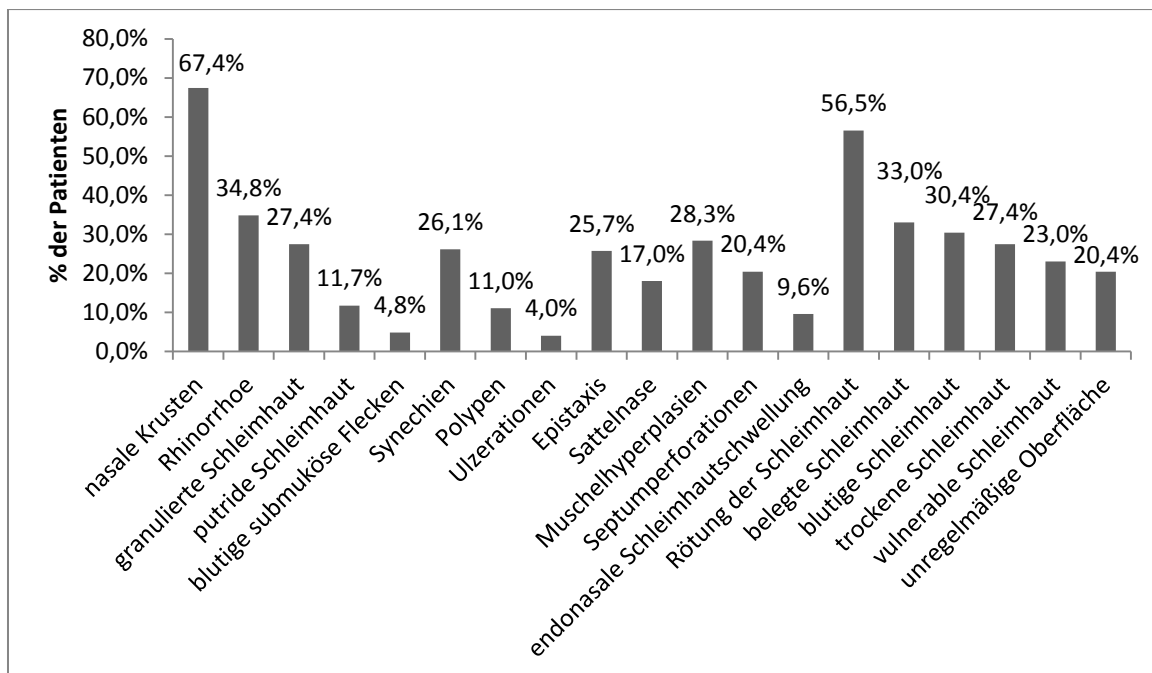


Abbildung 3: Ergebnisse der Rhinoskopie

3.2.3. Beurteilung des Facharztes

10% aller Patienten zeigten in der klinischen Diagnostik eine Sinusitis (n=22).

3.2.4. Olfaktorische Testung

Die Messung der olfaktorischen Funktion wurde durch Auswertung der gesammelten Daten von 435 Sniffin' Sticks-Tests von 125 Patienten durchgeführt. Als Ergebnis zeigten 18% der Patienten (n=23) eine Normosmie, 62% eine Hyposmie (n=77) und 20% eine Anosmie (n=25) (Abbildung 4).

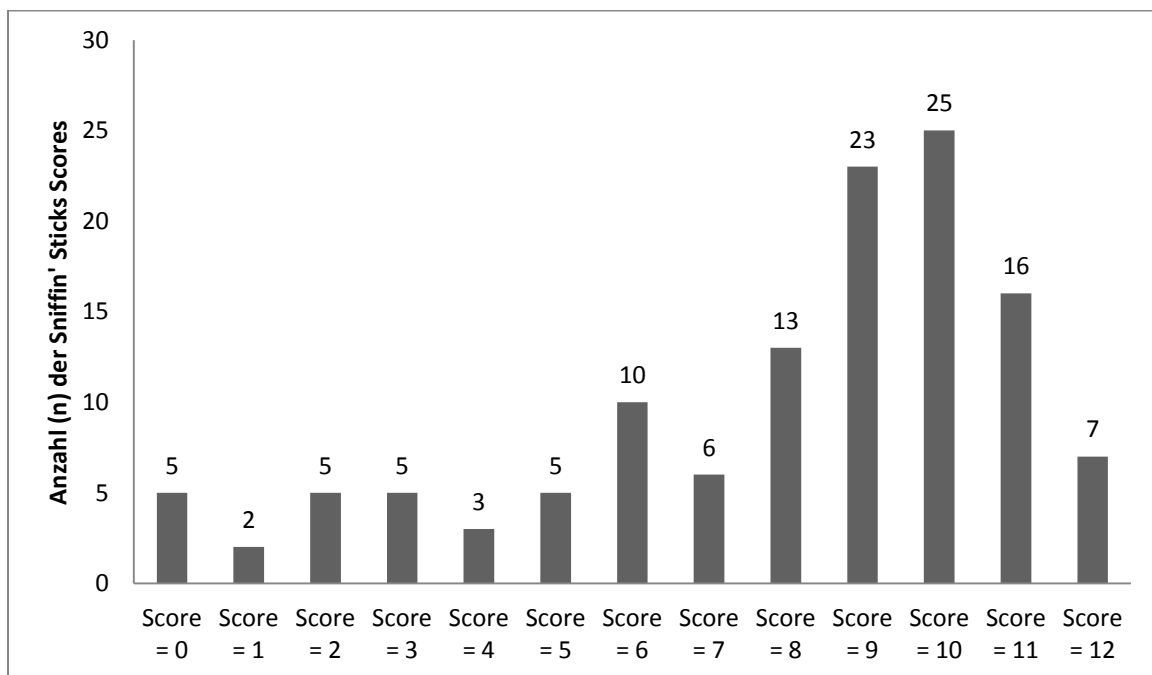


Abbildung 4: Verteilung der Sniffin' Sticks Scores

3.2.5. Rhinomanometrie

Eine Gesamtanzahl von 690 Rhinomanometrien von 169 Patienten wurde evaluiert (Tabelle 3); Patienten mit Septumperforationen wurden exkludiert. Eine schwere Obstruktion (Gruppe A) vor Abschwellung wurde bei 18% detektiert; 39% der Patienten zeigten keine oder eine

milde Obstruktion. Nach Abschwellung wurde eine schwere Obstruktion in 13% und keine bis milde Obstruktion in 52% detektiert. Abbildung 5 zeigt die gefundenen Veränderungen der Gruppen nasaler Obstruktionen.

	Inspiration vor Abschwellung	Inspiration nach Abschwellung
Gruppe A	31 (18%)	22 (13%)
Gruppe B	72 (43%)	59 (35%)
Gruppe C	66 (39%)	88 (52%)
N	169	169
Gruppe A: Patienten mit ausschließlich schwerer Obstruktion (alle Messungen <300ml/s) Gruppe B: Patienten mit wechselnden Ergebnissen Gruppe C: Patienten mit ausschließlich milder oder keiner Obstruktion (alle Messungen ≥300ml/s)		

Tabelle 3: Nasale Obstruktion, beide Naseneingänge gemessen, aktive anteriore Rhinomanometrie, vor und nach Abschwellung mit Xylometazolin 0,1%

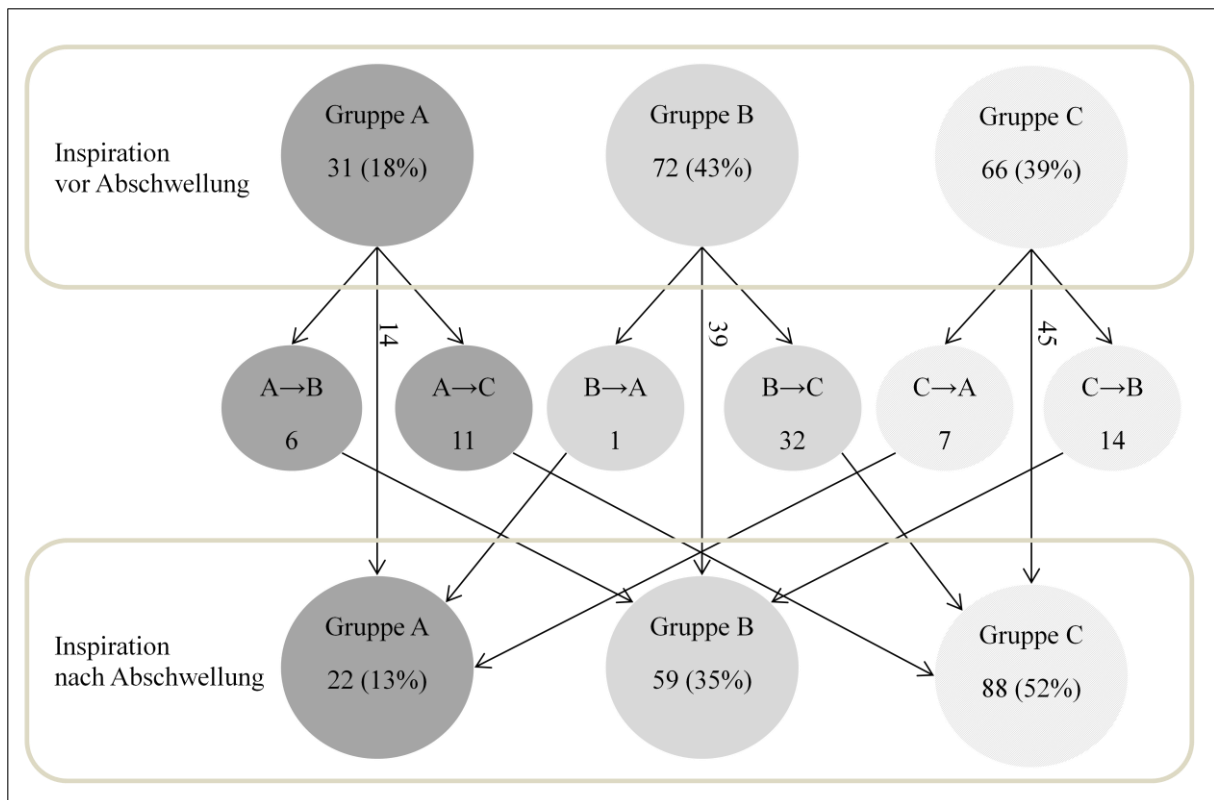


Abbildung 5: Darstellung der Veränderungen der Gruppen nasaler Obstruktionen, beide Naseneingänge gemessen bei Inspiration, aktive anteriore Rhinomanometrie, vor und nach Abschwellung mit Xylometazolin 0,1%

3.2.6. Ergebnisse der radiologischen Diagnostik der Nase und Nasennebenhöhlen

Vorhandene Schnittbildgebungen, überwiegend MRTs (99 von 104 Schnittbildgebungen) fokussierten vor allem auf Manifestationen im Zentralnervensystem und stellten deshalb nicht den vollständigen Kopf-Hals-Bereich dar. Eine knöcherne Erosion der Nase wurde in 41% der Tomographien (n=43 / 37% der Patienten; n=17) und Granulome (häufig in einem sogenannten gemeinsamen Hohlraum) in 13% (n=11 / 9% der Patienten; n=4) beschrieben (Tabelle 4).

Die Nasennebenhöhlen waren (teilweise) verlegt in 53% der Tomographien (n=55 / 59% der Patienten; n=27), zeigten eine Schleimhautverdickung in 34% (n=35 / 50% der Patienten; n=23), eine Spiegelbildung in 13% (n=14 / 23% der Patienten; n=12) und Granulome in 19% der Fälle (n=20 / 23% der Patienten; n=12).

Ohne den ostiomeatalen Komplex war der durchschnittliche Lund-Mackay-Score 5,2 (Spannweite 0-20, SD:6,7) [weitere Details Tabelle 5: Grad der Verlegung der Nasennebenhöhlen in CTs/MRTs auf beiden Seiten].

	Sinus maxillaris	Sinus ethmoidalis	Sinus sphenoidalis	Sinus frontalis
Schleimhautverdickung	35 (34%)	24 (23%)	13 (13%)	16 (15%)
Knöcherner Erosion / Destruktion	21 (20%)	12 (12%)	7 (7%)	3 (3%)
Spiegelbildung	14 (13%)	6 (6%)	4 (4%)	12 (12%)
Sklerosierende Osteitis	3 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Knöcherner Verdickung	7 (7%)	1 (1%)	3 (3%)	1 (1%)
Granulome	17 (16%)	20 (19%)	18 (17%)	7 (7%)

Tabelle 4: Ergebnisse der radiologischen Diagnostik der Nase und Nasennebenhöhlen, beide Seiten, (n=104 Tomographien), Anzahl n (%) der Tomographien

	Sinus maxillaris	Sinus ethmoidalis	Sinus sphenoidalis	Sinus frontalis
vollständig	16 (15%)	17 (16%)	18 (17%)	22 (21%)
teilweise	3 (3%)	6 (6%)	2 (2%)	0 (0%)
mild	3 (3%)	3 (3%)	1 (1%)	2 (2%)

Tabelle 5: Grad der Verlegung der Nasennebenhöhlen nach Lund-Mackay in CTs/MRTs auf beiden Seiten (n=104 Tomographien), Anzahl n (%) der Tomographien

3.3. Laryngeale Manifestationen

3.3.1. Spezielle Anamnese

13% der Patienten (n=29) klagten über Heiserkeit oder Dysphonie, 7% über Schmerzen im Hals (n=17). 6% der Patienten wurden trachealen / laryngealen Operationen unterzogen (n=13 [Mehrfachnennungen]; Bougierung n=6; lokale Glukokortikoid-Therapie n=6), Tracheotomie n=5).

3.3.2. Beurteilung des Facharztes

9% der Patienten zeigten eine Dysphonie (n=20), 8% eine Dyspnoe (n=19) und 6% einen Stridor (n=13) (Abbildung 5).

3.3.3. Laryngoskopie

15% der Patienten (n=35) zeigten eine laryngeale Beteiligung (z.B. Rötung und Schwellung) und in 7% wurde eine subglottische Stenose vorgefunden (n=17). Auffällig war, dass sich subglottische / tracheale Stenosen in 8% (n=146) und eine laryngeale Beteiligung in 5% (n=105) der Konsultationen zeigten (Abbildung 6).

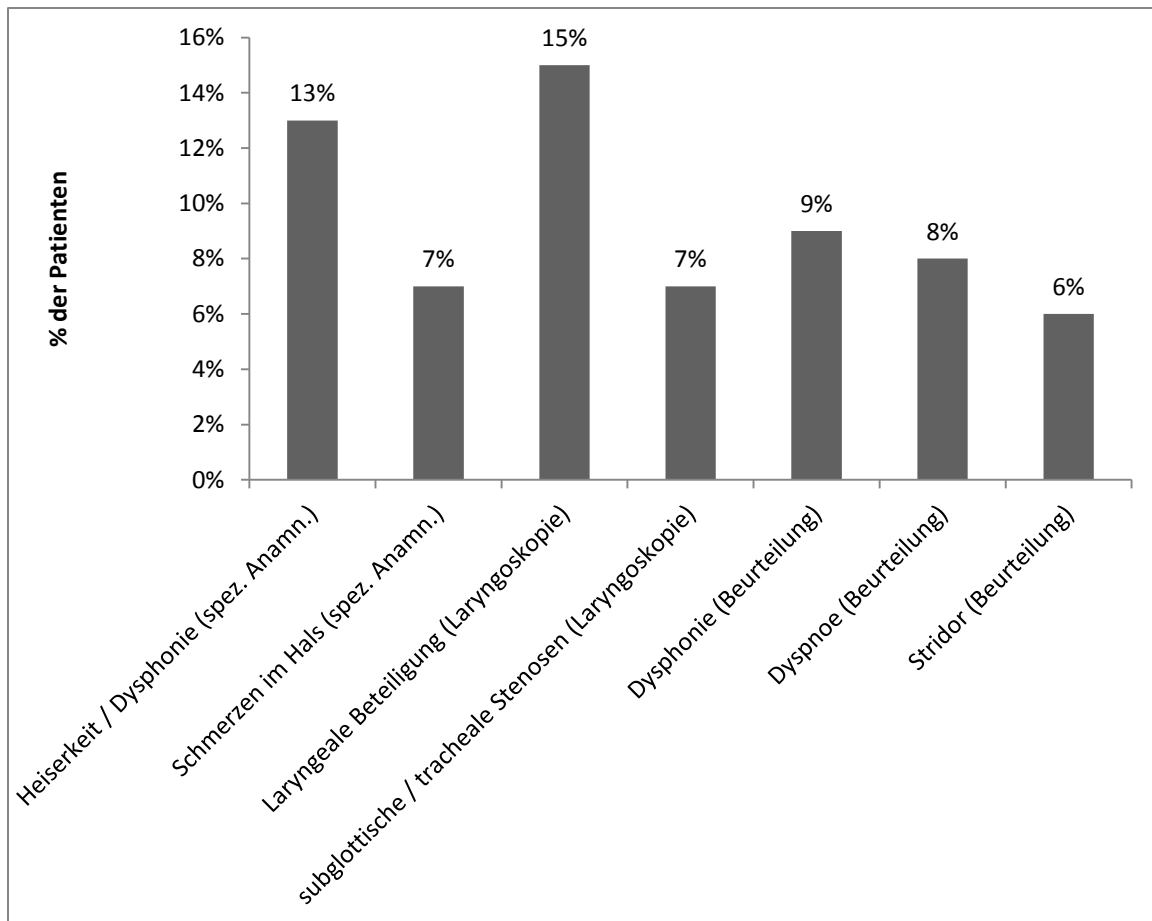


Abbildung 6: Zusammenfassung der laryngealen Manifestationen

3.4. Manifestation in der Mundhöhle, Oro-/ und Epipharynx

3.4.1. Spezielle Anamnese

1,7% der Patienten (n=4) gaben Schmerzen in der Mundhöhle und 3% einen Geschmacksverlust (n=7) an.

3.4.2. Beurteilung des Facharztes

Bei 20,4% der Patienten zeigte sich eine gerötete Schleimhaut in der Mundhöhle (n=47), bei 17,4% eine Beteiligung der Schleimhaut (n=40), bei 3% Ulcera (n=7) und bei 1,3% Granulome in der Mundhöhle (n=3).

Eine Beteiligung der Kopfspeicheldrüsen wurde vermutet in 1,7% (n=4); davon waren 75 % einseitige Manifestationen in der Glandula parotidea (n=3).

3.5. Manifestation der Orbita und der Hirnnerven

3.5.1. Spezielle Anamnese

7,4% der Patienten (n=17) gaben Epiphora an. Zu den Hirnnerven wurden keine Angaben gemacht.

3.5.2. Beurteilung des Facharztes

Untersuchungen der Orbita ergaben bei 6,4% der Patienten eine Epiphora (Tränenträufeln) (n=14) und bei 4,8% eine Tränenwegsstenose (n=11).

Bei der Untersuchung der Hirnnerven fiel bei 3% der Patienten ein Ausfall oder eine Beeinträchtigung der Hirnnerven (n=7) auf, wobei in 1,7% der Fälle eine Facialisparesie (n=4) vorlag.

3.5.3. Ergebnisse der radiologischen Diagnostik der Orbita und der Hirnnerven

Raumforderungen in den Orbitae traten in 16,3% der Fälle auf (n=17 / 19,6% der Patienten; n=9)(für eine genaue Beschreibung siehe Tabelle 6).

	Rechts	Links
Raumforderungen	17 (16%)	17 (16%)
Intrakonale Lage	8 (8%)	4 (4%)
Extrakonale Lage	12 (12%)	7 (7%)
Umrandeter Nervus opticus	6 (6%)	2 (2%)
Beteiligung der Augenmuskulatur	4 (4%)	1 (1%)
Ödem des Nervus opticus	0 (0%)	1 (1%)

Tabelle 6: Raumforderungen in der Orbita (n=104 Tomographien), Anzahl n (%)

In der Orbita traten Knochenerosionen oder -destruktionen rechts in 6,7% der Fälle auf (n=7 / 6,5% der Patienten; n=3); sklerosierende Osteitis sowie knöcherne Verdickungen wurden einmalig einseitig beschrieben (jeweils n=1), Verdickung des Knochen rechts in 0% (n=0) und links in 1% (n=1).

Granulome im Ductus nasolacrimalis traten in 3,8% der Fälle (n=4 / 8,7% der Patienten; n=4) und in der Glandula lacrimalis rechts in 5,8% (n=6 / 6,5% der Patienten; n= 3) auf.

3.6. Einschätzung der Aktivität im HNO-Bereich

Die Einschätzung der Aktivität im HNO-Bereich nach ENTAS wird in Tabelle 7 dargestellt; bereits bestehende, aber inaktive Destruktionen wurden außer Acht gelassen.

Keine Aktivität (none)	859 (54,6%)
Milde Aktivität (mild)	439 (27,9%)
Moderate Aktivität (moderate)	212 (13,5%)
Hohe Aktivität (high)	64 (4,1%)

Tabelle 7: Anzahl der Aktivitätseinschätzungen nach ENTAS, Anzahl n (%), Gesamtanzahl n=1574

32,2 % der Patienten (n=74) wiesen über den Verlauf aller Vorstellungen konstant keine Zeichen von Aktivität auf, 48,7% zeigten eine wechselnde Aktivität (n=112) und 16,5% zeigten eine konstante Aktivität (n=38) (bei 6 Patienten wurden keine Angaben gemacht) (siehe auch Abbildung 7). Es zeigte sich eine Durchschnitts-Aktivität von 0,61 von allen Patienten über alle Vorstellungen mit einem Median von 0,46 (none=0; mild=1; moderate=2;

high=3). Es zeigte sich eine kumulierte Durchschnitts-Aktivität (jeweils maximale Aktivität pro Patient im Untersuchungszeitraum) von 1,2.

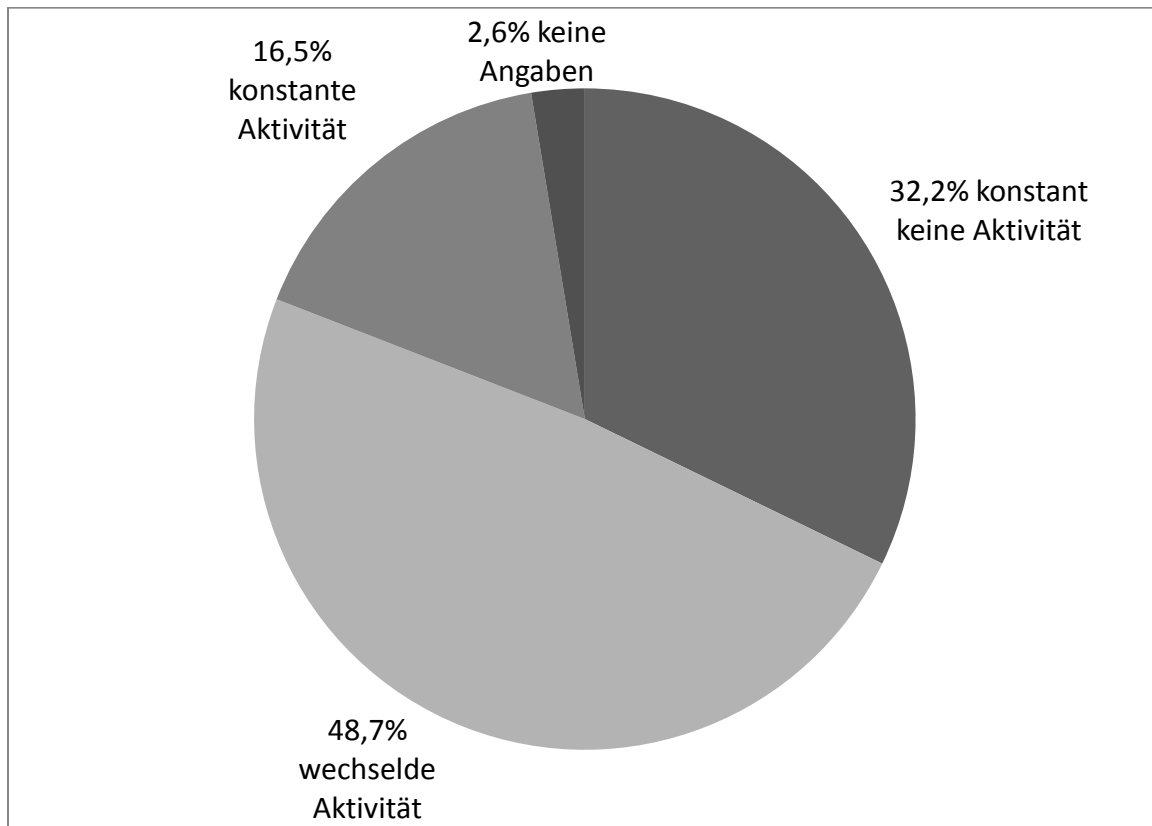


Abbildung 7: Einschätzung der Aktivität im HNO-Bereich über alle Vorstellungen, [%]

3.7. HNO-Organschäden der GPA

Es zeigte sich ein durchschnittlicher Organschaden nach VDI von 1,36 (Spannweite: 0-4) im HNO-Bereich (Hörverlust exkludiert).

3.8. Statistische Analyse

Die statistische Analyse mit Hilfe des parameterfreien Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendalls Tau (2-tailed) zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der kumulativen ENTAS-Aktivität und dem DEI ($\rho=-0,113$; $p<0,05$). Es konnte keine statistisch signifikante

Korrelation zwischen kumulativer ENTAS-Aktivität und ANCA-Status mittels Kendalls Tau nachgewiesen werden ($\rho=0,061$).

4. Diskussion

Das Ziel der Arbeit war eine verlässliche und umfangreiche Darstellung von Manifestationen der GPA auf dem Kopf-Hals-Gebiet. Dies konnte durch die beschriebene Kohorte erreicht werden.

Die Patientenkohorte zeigte Eigenschaften zur systemischen Erkrankung, wie aus der Literatur zu erwarten war. Mit einer gleichmäßigen Geschlechtsverteilung von ungefähr 1:1 und einem Durchschnittsalter von 52 Jahren bei Diagnose stimmt diese Kohorte mit Vergleichsdaten aus früheren Studien überein (14;17;36). Sie zeigte Daten zu histologischen und ANCA-Nachweisen sowie DEI-Werte, die mit anderen Kohorten vergleichbar waren (7;14;19;25;37).

Anzumerken ist, dass obwohl GPA eine ANCA-assoziierte Erkrankung ist, ein Teil der Patienten keine ANCA-positive Serologie und / oder positive Histologie bei Biopsie zeigt (1). Studien zu ANCA-Serologien bei GPA-Patienten haben gezeigt, dass die Antikörper-Titer über Zeiträume im Krankheitsverlauf variieren und phasenweise sogar unter die Nachweisbarkeitsgrenze fallen können; außerdem zeigen bis zu 25% der Patienten zu keinem Zeitpunkt eine positive Serologie (38).

Die enge Kollaboration mit dem Vaskulitis Pathologie-Referenzlabor und die Auswertung multipler Biopsien mögen eine Erklärung für die hohe Anzahl an histologisch-gesicherten GPA-Diagnosen sein.

Bei histopathologisch und serologisch nicht eindeutigen Patienten können die gezeigten radiologischen Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich eine klinische Diagnose von GPA unterstützen, wie in (39) dargelegt (siehe unten).

Da die Daten zur systemischen Erkrankung vergleichbare Werte zu anderen Kohorten in der Literatur ergaben und GPA-Patienten unabhängig von Kopf-Hals-Beschwerden untersucht wurden, lässt sich ableiten, dass die beschriebene Kohorte auch lokal im Kopf-Hals-Bereich "typische" Krankheitsverläufe der GPA abbildet.

Die lokale Aktivität ist besonders im Kopf-Hals-Bereich mit einem Fokus auf nasalen Manifestationen hoch. Dies zeigen die anamnestischen und klinischen Daten:

Der hohe Anteil an anamnestisch nasalen Beschwerden (siehe 3.2.1) zeigt den hohen Leidensdruck der Patienten: über 70% klagten über nasale Symptome. Die dargestellten Ergebnisse der Anamnese unterstützen die klinischen Befunde und ergänzen diese durch die weitere Dimension der subjektiven Krankheitslast der Patienten, die objektiv nur eingeschränkt verifizierbar sind: so gibt ein hoher Teil der Patienten Cephalgien oder Schmerzen über den Kieferhöhlen an. Ein weiterer Hinweis für die Krankheitslast und Bedeutung insbesondere der nasalen GPA Manifestationen ist der hohe Anteil durchgeführter sinunasaler Operationen.

Ungefähr 90% der Patienten, die in diese Kohorte inkludiert wurden, zeigten klinische Anzeichen für eine nasale Beteiligung der GPA. Die hohe Beteiligung demonstriert die Relevanz des HNO-Bereichs und besonders der Nase für die Beurteilung sowie Behandlung der Erkrankung. Dies betrifft die strukturelle Integrität und die Funktion (Atemfähigkeit wie durch die Rhinomanometrie-Daten dokumentiert; Geruchssinn getestet durch validierte olfaktorische Test; Barrierefunktion demonstriert durch die regelmäßige Schleimhautbeteiligung in der Rhinoskopie) der oberen Atemwege. Insbesondere die häufig nachgewiesenen Krustenbildungen sowie die entzündlichen Veränderungen der Schleimhäute sind ein Hinweis für eine häufige oberflächliche Schädigung der Schleimhäute und somit der Barriere der oberen Atemwege. Während die autoimmunen Entzündungsprozesse die Grundlagen dieser Beeinträchtigungen sind, könnte die Kolonisation der gestörten Schleimhaut mit Bakterien wie *Staphylococcus aureus* nachfolgend zu einer weiteren Entzündung führen wie in (40) gezeigt. Weitere Gründe können die in der Literatur diskutierte eigene Toxizität der immunmodulierenden Medikation sein (41). Die Nasen- und Mundschleimhaut liegen beide an Zugangspforten in den menschlichen Körper und sind jeweils von einem eigenen Mikrobiom besiedelt. Warum es zu einer deutlich höheren Beteiligung der Nasenschleimhaut kommt, kann anhand der bisherigen Datenlage nicht ermittelt werden. Ein positiver protektiver Einfluss des Speichels im Mundraum könnte möglich sein.

Die Einordnung der verschiedenen Befunde in die Literatur fällt wegen teilweise großer Unterschiede in der Genauigkeit der Beschreibung der Befunde zwischen verschiedenen Studien schwer. So wurden in vergleichbaren Studien Befunde zusammengefasst wie z.B. "borkig-blutige Rhinosinusitis" (14) oder "chronische Rhinosinusitis" (42) sowie "struktureller [nasaler] Schaden" (36). Die beschriebene Kohorte hat dabei als Alleinstellungsmerkmale den langen Untersuchungszeitraum, die detaillierte Befundaufnahme

und die Größe der Kohorte. Während die meisten Studien Daten von einmaligen Besuchen sammeln, basiert die vorliegende Analyse auf multiplen Untersuchungen über einen langen Zeitraum - definiert eher durch ein standardisiertes Protokoll als Besuche wegen einer Beschwerdezunahme.

Andere Studien hatten eine deutlich geringere Anzahl an Patienten mit geringerem Untersuchungszeitraum (43) (53 Patienten über maximal 7Jahre) sowie (44) (24 Patienten über durchschnittlich 7Jahre), einen vergleichbaren Untersuchungszeitraum aber deutlich kleinere Kohorte (25 Patienten über maximal 20Jahre), eine vergleichbare Kohortengröße aber geringeren Untersuchungszeitraum (203 Patienten über maximal 7Jahre) (14). Eine Studie präsentierte eine große Kohorte mit Ergebnissen einer Fragebogen-basierten Patientenbefragung ohne klinische Untersuchung (199 Patienten) (45) und die einzige prospektive Studie zeigte eine größere Gruppe (144 Patienten) mit Ergebnissen einmaliger Untersuchung (36). Keine der Studien präsentierte Ergebnisse funktioneller Messungen aus olfaktorischen Testungen und Rhinomanometrie oder radiologischer Diagnostik.

Im Vergleich mit anderen Studien zeigt diese Kohorte häufig nasale Krusten oder Borsten (67,4% der Patienten versus 15 - 75%) (36;43;45), höhere Nachweisraten für Rhinorrhoe (34,8% vs. 17 - 27%) (36;43), Granulationen der Nasenschleimhaut (27,4% vs. 10%) (36), Synechien (26,1% vs. 19%) (36), Polypen (11% vs. 6%) (43) und vergleichbare Nachweisraten für Ulzerationen (4% vs. 4-6%) (36;42). Für Epistaxis zeigt die Kohorte eine mittlere Häufigkeit verglichen mit anderen Studien (25,7% vs. 11 - 59%) (42;43;45). Sattelnasen sind auch in anderen Studien regelmäßig beschrieben (17% vs. 0 - 28%) (14;36;42) ebenso wie Septumperforationen (20,4% vs. 6 - 26% (14;36;43).

Verglichen mit Patienten in Behandlung bei niedergelassenen HNO-Fachärzten - basierend auf ICD-10-Statistiken -, wurden Epistaxis (6% GPA; 2,2% niedergelassene Fachärzte) und Polypen (3% GPA; 1,8% niedergelassene Fachärzte) sowie Rhinorrhoe (8% GPA; 7,3% niedergelassene Fachärzte) bei GPA-Patienten in mehr Konsultationen diagnostiziert (46).

GPA zeigt häufiger und facettenreichere Manifestationen im HNO-Bereich als MPA und EGPA. Im Vergleich zwischen dem GPA-Befund mit der höchsten Inzidenz und vergleichbaren EGPA-Befunden zeigten nasale Krusten (67% GPA; 8% EGPA) ein häufigeres Auftreten (1;47).

Putrid-belegte Nasenschleimhäute und Unterblutungen, sowie äußere Deformitäten der Nase, Muschelhyperplasien und endonasale Schleimhautschwellungen sind in der Literatur bisher

nicht statistisch erfasst worden; eine detaillierte Beschreibung bei Veränderungen der nasalen Schleimhaut erfolgte in keiner anderen Studie.

Verglichen mit vorherig veröffentlichten Daten scheint die Anzahl von Patienten mit Sinusitiden verhältnismäßig niedrig zu sein (10% vs. 10 - 63%) (36;42-44), dies mag primär an der systematischen Untersuchung aller Patienten auch ohne Beschwerden liegen.

Viele Patienten präsentieren Symptome, die mit Befunden bei einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) überlappen (zwei oder mehr Symptome, die länger als 12 Wochen anhalten: nasale Blockade / Obstruktion / Stauung oder Nasalsekret, Gesichtsschmerz oder Druck, Verringerung oder Verlust des Geruchssinns) (48). Der Hauptunterschied in der Behandlung von GPA und CRS besteht in der Anwendung von Antibiotika und Steroiden bei CRS und einem komplexen Immuntherapie-Schema bei GPA - fußend auf den (angenommenen) unterschiedlichen Entzündungswegen. GPA und CRS teilen auch grundlegende Befunde in der radiologischen Diagnostik (vor allem eine (teilweise) Verlegung der Nasennebenhöhlen und Schleimhautschwellungen). Der Lund-Mackay-Score (35) für CRS (49) wurde in dieser Promotionsarbeit erfolgreich für GPA übernommen und angewendet, wie bereits für EGPA beschrieben (47). Verglichen mit EGPA waren die Befunde bei GPA geringer (GPA 3,9 vs. EGPA 8,8); allerdings ist das vollständige Ausmaß der Destruktionen bei GPA-Patienten umfänglicher und facettenreicher im HNO-Bereich.

Über 50% der Patienten litten an Dysosmie mit wohl bekannten sozio-ökonomischen Einschränkungen (50). Anamnestisch klagten deutlich weniger Patienten über eine Riechminderung, wie auch in der Literatur beschrieben (51). Nasale Entzündungen und eine Obstruktion der Atemwege - wie in der Mehrheit der Patienten mit GPA gesehen - tragen wahrscheinlich zur Dysosmie bei (50;52;53). In der Literatur ist eine ähnlich hohe Anzahl olfaktorischer Dysfunktionen bei GPA Patienten beschrieben (82% vs 74%) (54). Der hohe Anteil an Patienten mit einer Riechstörung ist vergleichbar mit Patienten, die an CRS leiden (GPA 82% vs CRS 83%) (51) und spricht primär für eine entzündliche Genese, auch wenn eine cerebrale Ursache durch eine zentrale Manifestation der GPA ausgeschlossen werden sollte.

Die gezeigten häufigen entzündlichen Veränderungen der Nasenschleimhäute sowie Krustenbildungen könnten dabei eine wichtige Rolle spielen, da die Riechzellen zur Geruchswahrnehmung im Dach der Nasenhöhle in der Nasenschleimhaut verteilt sind. Eine Krustenbildung würde den Zugang der Geruchsstoffe zu den Sinneszellen einschränken und

eine Entzündungsreaktion der Umgebung die neuronalen Prozesse in den eingebetteten Zellen negativ beeinflussen können.

In (53) konnte kein Zusammenhang zwischen olfaktorischer Dysfunktion und respiratorischer Dysfunktion gefunden werden.

Die Krankheitslast durch eine reduzierte Atemfähigkeit über die Nase wird durch einen deutlich reduzierten Luftfluss bei 18% der Patienten demonstriert - vergleichbar mit Patienten, die an einer chronischen nasalen Obstruktion leiden (55). Rhinomanometrische Messungen bei GPA-Patienten sind in der Literatur nicht beschrieben; bei der EGPA sind ähnlich Werte beschrieben (47). Abbildung 5 gibt hierbei Anhalt für eine sowohl entzündliche (dargestellt durch die Anzahl an Patienten ohne Wechsel der Gruppe nach Abschwellung) als auch konduktive Genese (dargestellt durch die Anzahl an Verbesserungen des Atemflusses nach Abschwellung also den Wechsel von Gruppe A zu B/C oder B zu C) der nasalen Obstruktionen. Gezeigte entzündliche Veränderungen der Nasenschleimhäute, nachfolgende Schwellungen sowie Krustenbildungen, aber auch granulomatöse und destruktive Veränderungen sind in der beschriebenen Kohorte häufig. Sie führen zu einer Einengung der Atemwege und Störung des Atemstromes und erklären die Anzahl der nasalen Obstruktionen (dargestellt in Tabelle 3 und Abbildung 5). Welchen Einfluss eine tracheale Manifestation auf den Atemfluss hat, kann aufgrund der hohen nasalen Beteiligung anhand der vorliegenden Daten aus der anterioren Rhinomanometrie nicht abschließend geklärt werden. Eine deutliche Verschlechterung des Atemflusses ist hierbei zu erwarten. Genauere Daten würden hier wohl Lungenfunktionstestungen ergeben.

Die Nasennebenhöhlen sind endoskopisch schlecht zu beurteilen und zeigten radiologisch in den Schnittbildgebungen eine ausgeprägte Beteiligung - wie auch in anderen Studien angedeutet (44). Diese Differenz mag einfach auf den visuellen Einschränkungen bei der Endoskopie in die Nebenhöhlen beruhen: besonders MRTs haben sich für die Diagnostik von Granulomen und Schleimhautentzündungen bewährt (56). Im Vergleich mit anderen Studien zeigte sich eine geringere Häufigkeit an knöchernen Erosionen oder Destruktionen der Nase (41% vs. 57 - 62%) (57;58). Granulome in der Nase und den Nasennebenhöhlen sind auch in der Literatur beschrieben worden (34). Die Nasennebenhöhlen waren häufiger (teilweise) verlegt (53% vs. 25%) (58), zeigten seltener eine Schleimhautverdickung (34% vs. 75%) (58), sowie eine vergleichbare Häufigkeit an Spiegelbildungen (13% vs. 14%) (58). Weitere Affektionen der Nasennebenhöhlen (Tabelle 4) sind auch in der Literatur beschrieben und

zeigen eine Beteiligung aller NNHs mit einer Betonung auf den Sinus maxillaris (58); klinisch scheint dies auch durch die Ausprägungen der sinusitischen Beschwerden dargestellt zu werden. Die Gründe für eine Fokussierung der Befunde auf den Sinus maxillaris sind unklar. Mögliche Faktoren mögen die Größe des Sinus (im Vergleich zu anderen Sinus), die enge Lagebeziehung zum häufig betroffenen Nasenraum und die periphere Lage sein.

In der Literatur sind Fälle einer Osteoneogenese häufig (78%) beschrieben worden, die in dieser Kohorte nicht nachgewiesen werden konnten (57). Es konnte aber in 7% der Schnittbildgebungen eine Verdickung des Knochens nachgewiesen werden. Nach (39) ist im CT eine Kombination aus sinunasaler knöcherner Destruktion und Knochenneubildung (bei Patienten ohne zurückliegende sinunasale Operationen) ein diagnostischer Hinweis für eine GPA, besonders wenn die Ergebnisse im MRT mit einem Fettsignal von einer sklerotischen Sinuswand begleitet werden.

Der Lund-Mackay-Score war vergleichbar mit anderen Studien (5,2 vs. 5,8 - 10) (57;59). Die NNHs sind häufiger vollständig verschattet als teilweise oder mild; Grund könnte eine zügige Verschlechterung der initialen Befunde durch eine folgende Verlegung der Ostien mit einhergehenden Belüftungsstörungen sein. Die anamnestisch häufigen Operationen mit einem Fokus auf den Nasennebenhöhlen unterstützen die klinische Relevanz der radiologischen Ergebnisse.

Es zeigten sich bei 15% der Patienten laryngeale Manifestationen. Die dokumentierten Auswirkungen wie Heiserkeit, Dysphonie und Schmerzen stellen vor allem psycho-soziale Einschränkungen für die Patienten dar, während Dyspnoe und Stridor funktionelle, teils gravierende Auswirkungen sind. In der Literatur wird vor allem die subglottische Stenose diskutiert. Hier scheint der Progress häufig unabhängig vom Krankheitsverlauf der Systemvaskulitis zu sein. Die auffällige Häufung an Konsultationen von Patienten mit einer subglottischen Stenose (17 Patienten mit 146 Konsultationen) könnte diese These unterstützen und zeigt den hohen Leidensdruck der betroffenen Patienten (60). Unterstützt wird dies auch durch den hohen Anteil an Patienten, die einer chirurgischen Intervention bedurften (laryngeale Beteiligung n=35 und laryngeale / tracheale Operationen n=13). Es zeigte sich eine leicht geringere Prävalenz als vorbeschrieben (7% vs. 12 - 13%) (14;61). Im Vergleich mit ICD-10-Statistiken zu Patienten in Behandlung bei niedergelassenen HNO-Ärzten wurden entzündliche Prozesse des Larynx häufiger diagnostiziert (5% GPA; 2,1% niedergelassene Fachärzte) (46).

Laryngeale Beteiligungen sind alleinstellende Manifestationen bei der GPA, die nicht bei EGPA und MPA auftreten. Ob eine zu EGPA und MPA vergleichsweise hohe Beteiligung der oberen (nasalen) Atemwege mit dem Auftreten von laryngealen Manifestationen bei GPA in einem Zusammenhang steht, kann aus den bisherigen Daten nicht abgeleitet werden. Eine Beeinflussung durch die anatomische Nähe ist denkbar.

In unserer Studie trat in 20% der Fälle eine Beteiligung der Schleimhaut in der Mundhöhle, im Oro-/ oder Epipharynx auf. Zur oralen und pharyngealen Beteiligung gibt es bisher ausschließlich Fallbeschreibungen und eine kleine Fallserie in der Literatur (14;62-65); eine Beteiligung scheint hier selten und wenig gravierend zu sein, aber auch diese Lokalisation wurde als Erstmanifestationsort beschrieben (64) und sollte demnach nicht außer Acht gelassen werden. Nach den Ergebnissen der beschriebenen Kohorte wäre eine umfassendere Aufarbeitung in der veröffentlichten Literatur zu erwarten gewesen, da schon die ACR Definition zur klinischen Diagnostik der GPA oralen Entzündungen eine wichtige Rolle zuspricht (29). Ein Grund könnte sein, dass orale und pharyngeale Manifestationen einer bestehenden GPA-Erkrankung fälschlicherweise nicht zugeordnet werden. Hier ist unbedingt eine Sensibilisierung der Ärzte und Zahnärzte anzustreben, da von einer relevanten Diagnoseverzögerung und entsprechendem Fortschreiten der Erkrankung bei einer Gruppe der Patienten auszugehen ist. Eine seltene Beteiligung der Kopfspeicheldrüsen wurde auch in der Literatur beschrieben (1,7% vs. 0,5%) (14).

Tränenwegsstenosen sind in der Kohorte selten, wie auch in der Literatur beschrieben (4,8% vs. 4,9%) (14). Epiphora (Tränenträufeln) sind als Wirkung einer Tränenwegsstenose und deren Vorläuferläsionen häufiger. Epiphora bilden klinisch meist den ersten Anhalt für eine Tränenwegsproblematik. Eine Schädigung des Ductus nasolacrimalis kann primär durch eine Affektion des Tränenwegs selbst entstehen, wie radiologisch durch Granulome in 3,8% der Fälle nachgewiesen werden konnte (siehe 3.5.3.). Auch eine Affektion der Nachbargewebe (Orbita, Nase, NNHs) und übergreifende, sekundäre Destruktionen sind denkbar.

Mit 16% der Fälle konnte eine Massenbildung in den Orbitae häufiger als in der Literatur beschrieben werden; eine große Studie zu orbitalen Massen bei GPA-Patienten gab die Häufigkeit der Entstehung mit 5% unter allen GPA-Patienten an und beschreibt eine Subkohorte der GPA-Patienten in der diese besonders häufig und resistent auftreten (66). Orbitale Beteiligungen sind insgesamt selten, können aber sowohl aus entzündungstypischen Veränderungen (Knochenerosionen, sklerosierende Osteitis) wie auch Granulombildungen

bestehen. Hierbei kann es zu gravierenden Einschränkungen mit einem hohen Krankheitswert für die betroffenen Patienten kommen.

Die Hirnnerven allen voran der Nervus facialis sind nur sehr selten beteiligt (1,7% vs. 1,5% in der Literatur) (14). Ob dies mit der Lagebeziehung zum Innenohr im Zusammenhang steht und warum der eigentlich exponiertere Nervus trigeminus mit seinem Verlauf an Orbita und Nebenhöhlen nicht beteiligt ist, kann aus der bisherigen Datenlage der Kohorte und Literatur vorerst nicht beantwortet werden.

Die Übersicht zur Aktivitätseinschätzung in Tabelle 7 zeigt eine großteils geringe oder fehlende Aktivität der Erkrankung (insgesamt 82%). Erst die Analyse über den Untersuchungsverlauf im Abbildung 7 zeigt eindeutiger den hohen Anteil Erkrankter mit einer konstanten oder wechselnden Krankheitsaktivität (insgesamt 65%) unter immunmodulierender Medikation. 32,2% der Patienten zeigten zu keinem Untersuchungszeitraum Zeichen von Aktivität. Ob diese Patienten einer Subkohorte angehören, die sich durch eine generell fehlende Krankheitsaktivität im Kopf-Hals-Bereich auszeichnen, oder besonders positiv auf die immunmodulierende Therapie reagieren, lässt sich aus den bisherigen Daten nicht mit Sicherheit sagen.

Bei der Einschätzung der Aktivität im HNO-Bereich ist die persistierende Aktivität unter immunmodulierender Dauermedikation besonders auffällig. Der hohe Anteil an Patienten mit wechselnder Aktivität könnte ein Korrelat des grumbling disease-Status (67) sein und dessen Existenz untermauern. In der Literatur werden ebenfalls persistierende HNO-Veränderungen während einer systemischen Remission beschrieben (68). Ob eine "echte" Remission ohne Krankheitsaktivität unter immunmodulierender Medikation erreicht wird oder nur ein Status unterschwelliger aber anhaltender Aktivität ist dabei fraglich.

Zur Aktivitätseinschätzung nach ENTAS liegen in der Literatur keine Vergleichsdaten vor. Andere Studien zeigten eine Zunahme an systemischen Beteiligungen (7) und Manifestationen im HNO-Bereich im Verlauf der Erkrankung (37;44). Dies konnte in der bisherigen (kumulativen) Auswertung der Kohortendaten nicht nachgewiesen werden und bedarf einer weiteren Ausarbeitung. Idealerweise würde unter einer optimalen Medikation nach initialer Krankheitsaktivität eine weitere Aktivität im Verlauf ausbleiben. Die beschriebenen Daten sind somit das Korrelat für die komplexen Krankheitsverläufe, die im Verlauf immer wieder eine Anpassung der Medikation notwendig machen.

In der beschriebenen Kohorte weist ein großer Anteil der Patienten irreversible Destruktionen auf: nasale Obstruktionen, chronische Rhinorrhoe, nasale Krusten, Ausbildung einer Sattelnase, Septumperforationen, chronische Sinusitis, radiologischer Nachweis von knöchernen Destruktionen im HNO-Bereich und subglottische Stenosen - zusammengefasst im Vasculitis Damage Index (VDI) (28). Ein Vergleich der Kohorte mit der Literatur war wegen fehlender otologischer Befunde zum Hörverlust nur eingeschränkt möglich, scheint aber mit anderen Veröffentlichungen vergleichbar zu sein (37): es zeigten sich ähnliche Werte für VDI im HNO-Bereich (1,36 vs. 1) mit überwiegend nasalen Beteiligungen. Dies zeigt den Umfang der Schädigungen durch die GPA bei den betroffenen Patienten: allein im HNO-Gebiet weist durchschnittlich jeder Patient eine irreversible Organschädigung auf.

Die Hypothese 1 dieser Promotion kann somit durch die genannten Ergebnisse bestätigt werden: ein überwiegender Anteil der GPA-Patienten weist eine Beteiligung sowie funktionelle Einschränkungen im HNO-Fachgebiet auf.

Ein weiteres Ziel dieser Promotion war die Einordnung der lokalen Kopf-Hals-Befunde in die systemische Erkrankung. Hierfür wurde eine statistische Analyse der Zusammenhänge zwischen ENTAS-Aktivität, ANCA-Status und DEI durchgeführt (siehe 3.8).

Obwohl die statistische Datenanalyse kumulativ durchgeführt wurde, demonstriert die Beziehung zwischen DEI und kumulativer ENTAS-Aktivität eine mögliche Interaktion von systemischer und lokaler Krankheitsaktivität. Andererseits war es nicht möglich eine statistisch signifikante Korrelation von kumulativer ENTAS-Aktivität und kumulativem ANCA-Status zu detektieren. Ein statistischer Zusammenhang wäre auch hier theoretisch zu erwarten gewesen. Die Ursachen hierfür sind unklar. Eine weitere Analyse der lokalen Krankheitsverläufe durch den Vergleich des ANCA-Status zu definierten Untersuchungszeitpunkten könnte hier weitere Informationen bieten und helfen die Rolle der ANCA für die lokale Krankheitsaktivität bei GPA zu definieren.

Die Hypothese 2 dieser Promotion kann somit mit Einschränkungen angenommen werden: die lokale Krankheitsaktivität korreliert teilweise mit systemischen Indices zur Aktivität. Weitere prospektive klinische Studien sollten in Zukunft diese retrospektiven Ergebnisse überprüfen.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Kohorte lässt sich ein optimales Vorgehen bei Diagnose von Patienten mit vermuteter GPA ableiten: wiederholte klinische (HNO-)Untersuchungen möglichst in spezialisierten / erfahrenen Zentren sowie Biopsien und Serologien besonders falls die Testungen erstmals negativ waren. Multiple Biopsien und Untersuchungen in Vaskulitis-Pathologie-Referenzlaboren sowie Bildgebungen durch CTs und MRTs (39) können eine Diagnose in suspekten Fällen ermöglichen. Eine systematische HNO-Untersuchung von allen Patienten mit unspezifischen Symptomen könnte ein entscheidender Weg zur Verringerung von Diagnoseverzögerungen sein, wie es viele Patienten erleben, und Nachfolge-Untersuchungen könnten helfen Krankheitsverläufe zu prognostizieren (45;69;70). In der Literatur wird ein Anstieg der Inzidenz der GPA verzeichnet (16), was diese Problematik verstärken wird - die Ursachen sind bisher unklar.

Obwohl eine chirurgische Therapie zur Wiederherstellung von Form und Funktion in bestimmten Fällen benötigt werden kann, sollte der Hauptfokus auf der Anpassung der immunmodulierenden Therapie gemäß klinischer und serologischer Befunde liegen. GPA wird dank verbesserter medikamentöser Therapie nicht länger als lebensbedrohliche Erkrankung angesehen. Eine symptomatische Therapie sollte als Ergänzung der Immuntherapie erwogen werden, aber bisher gibt es keine definitive Leitlinie wann und wie diese durchgeführt werden sollte (67).

Die größte Stärke dieser Kohortenbeschreibung ist ihr gleichmäßiges, umfassendes und interdisziplinäres Herangehen; ihre wichtigste Einschränkung ist ihr retrospektiver Charakter.

5. Zusammenfassung

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine seltene Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der anti-neutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörper-assoziierten primären Vaskulitiden. Eine Beteiligung des Kopf-Hals-Bereichs ist bisher nur in kleinen Fallserien und Fallberichten beschrieben worden. Das Ziel dieser Kohortenbeschreibung ist eine systematische Charakterisierung der HNO-Beteiligungen einer großen Anzahl von GPA-Patienten und eine Korrelation lokaler und systemischer Krankheitsaktivität.

Hierzu wurden GPA-Patienten inkludiert, die zwischen 1990 und 2012 in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel untersucht wurden. Die Diagnose wurde anhand histologischer, serologischer und klinischer Parameter gestellt (gemäß der Kriterien des American College of Rheumatology). GPA-Patienten wurden standardisiert - basierend auf dem Ear Nose and Throat Activity Score (ENTAS) oder seinem Vorgänger - untersucht. Die spezielle Anamnese, HNO Untersuchung, funktionelle Befunde der Nase und Schnittbildgebungen der Kopf-Hals-Region wurden kumulativ dokumentiert.

Insgesamt wurden 230 GPA-Patienten in diese Beschreibung inkludiert. Über 95% der Patienten hatten eine HNO-Beteiligung. Funktionelle Einschränkungen waren häufig: 61% der Patienten zeigten nasale Obstruktionen, 82% einen Geruchsverlust. 50% der Patienten zeigten eine Beteiligung im MRT oder CT und 15% hatten eine laryngeale Beteiligung. Regelmäßig zeigten sich oro-pharyngeale (20% der Patienten) und orbitale Manifestationen (7% der Patienten). Es zeigte sich ein durchschnittlicher kumulativer ENTAS (als lokale Krankheitsaktivität) von 1,2 und durchschnittlicher irreparabler Organschaden (nach VDI im HNO-Bereich) von 1,36. Statistisch konnte erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen ENTAS-Aktivität und dem Disease Extent Index ($\rho=-0,113$; $p<0,05$), also der lokalen und systemischen Krankheitsaktivität nachgewiesen werden.

Die hier gezeigten Daten der GPA der größten monozentrischen Kohorte weisen eine regelmäßige Beteiligung im Kopf-Hals-Bereich auf. Insbesondere rhinologische Manifestationen überwiegen. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine systematische HNO-Untersuchung von allen Patienten (insbesondere mit unspezifischen Symptomen) ein entscheidender Weg zur Verringerung von Diagnoseverzögerungen sein könnte, wie es viele Patienten erleben, und Nachfolge-Untersuchungen helfen könnten Krankheitsverläufe zu prognostizieren.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAV - anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper-assozierte Vaskulitis
ACR - American College of Rheumatology
ANCA - anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
BVAS - Birmingham Vasculitis Activity Score
c-ANCA - anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper mit zytoplasmatischem Muster
CHCC - Chapel Hill Consensus Conference
CRS - Chronische Rhinosinusitis
CT - Computertomographie
dB - Dezibel
DEI - Disease Extent Index
EGPA - Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ENT - ear-nose-throat
ENTAS - ENT-Activity Score
EULAR - European-League-Against-Rheumatism
EUVAS - European Vasculitis Study Group
GPA - Granulomatose mit Polyangiitis
HLA - Humanes Leukozyten Antigen
HNO - Hals-Nasen-Ohren
Hz - Hertz
IgG - Immunglobulin G
MPA - Mikroskopische Polyangiitis
MRT - Magnetresonanztomographie
NNH - Nasennebenhöhle
N-NNH - Nase und Nasennebenhöhlen
p-ANCA - anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster
Pa - Pascal
PR3 - Proteinase 3
PR3-ANCA - anti-neutrophile zytoplasmatische Autoantikörper gegen Proteinase 3
S. - Sinus
SDI - Schwelle-, Diskrimination- und Identifikation
UKSH - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VDI - Vasculitis Damage Index

7. Danksagung

Mein großer und herzlicher Dank gilt allen voran meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Laudien für die herausragende Betreuung, für offene Ohren, Unterstützung und Motivation in der wissenschaftlichen Achterbahnfahrt sowie die jahrelange freundschaftliche und letztendlich erfolgreiche Zusammenarbeit. Danke Martin für dein unermessliches Engagement und deine unendliche Geduld.

Danken möchte ich Dr. rer. nat. Tibor Görögh, Prof. Dr. med. Marcus Both und Dr. rer. nat. Matthias Hey für die freundliche Unterstützung.

Vielen Dank an Prof. Dr. med. Ambrosch für die Möglichkeit in ihrer Klinik zu promovieren.

Ein weiterer Dank gilt Charlotte Hospowsky für gute Zusammenarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich sowohl bei meinen Eltern, die mich immer unterstützt und zu dem Menschen gemacht haben, der ich heute bin, als auch bei meinen Freunden, die mir in allen Gezeiten Felsen in der Brandung sind.

8. Literaturverzeichnis

- (1) Holle JU, Bley T, Gross WL. [Classification and therapy of vasculitis according to recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR)]. *Radiologe* 2010 Oct;50(10):846-54.
- (2) Charles JJ, Falk RJ. L1. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. *Presse Med* 2013 Apr;42(4 Pt 2):493-8.
- (3) Kallenberg CG, Stegeman CA, Abdulahad WH, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention. *Am J Kidney Dis* 2013 Dec;62(6):1176-87.
- (4) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 Feb;37(2):187-92.
- (5) Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013 Oct;17(5):603-6.
- (6) Laudien M, Hasler R, Wohlers J, Bock J, Lipinski S, Bremer L, et al. Molecular signatures of a disturbed nasal barrier function in the primary tissue of Wegener's granulomatosis. *Mucosal Immunol* 2011 Sep;4(5):564-73.
- (7) Holle JU, Gross WL, Latza U, Nolle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011 Jan;63(1):257-66.
- (8) Friedmann I. McBride and the midfacial granuloma syndrome. (The second 'McBride Lecture', Edinburgh, 1980). *J Laryngol Otol* 1982 Jan;96(1):1-23.
- (9) Klinger H. Grenzformen der Periarteriitis nodosa. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1931; 42:455-480 1931.
- (10) Wegener F. On generalised septic vessel diseases. By Friedrich Wegener, 1937 (translation). *Thorax* 1987 Dec;42(12):918-9.

- (11) Wegener F. [The histopathological definition of Wegener's granulomatosis]. *APMIS Suppl* 1990;19:4-14.
- (12) Lefrak SS, Matteson EL. Friedrich Wegener: the past and present. *Chest* 2007 Dec;132(6):2065.
- (13) Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011 Apr;63(4):863-4.
- (14) Paulsen JJ, Rudert H. [Manifestations of primary vasculitis in the ENT region]. *Z Rheumatol* 2001 Aug;60(4):219-25.
- (15) Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, Laudien M, Buchelt T, Gross WL, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 2006 Dec;44(4):227-33.
- (16) Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Jan 13.
- (17) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003 Jun 15;49(3):388-93.
- (18) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Sep;1(5):1016-22.
- (19) Flossmann O, Berden A, de GK, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011 Mar;70(3):488-94.
- (20) Mouthon L, Millet A, Regent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. [Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides]. *Presse Med* 2012 Oct;41(10):996-1003.

- (21) Isa H, Lightman S, Luthert PJ, Rose GE, Verity DH, Taylor SR. Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(7):684-9.
- (22) Griffith ME, Pusey CD. HLA genes in ANCA-associated vasculitides. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14(3):196-205.
- (23) Rasmussen N, Jayne R, Abramowicz D, et al. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. European Community Study Group on Clinical Trials in Systemic Vasculitis ECSYSVASTRIAL. *Clin Exp Immunol* 1995 Jul;101 Suppl 1:29-34.
- (24) Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007 May;66(5):605-17.
- (25) de GK, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 2001 Jan;55(1):31-8.
- (26) Garske U, Haack A, Beltran O, Flores-Suarez LF, Bremer JP, Lamprecht P, et al. Intra- and inter-rater reliability of endonasal activity estimation in granulomatosis with polyangiitis (Wegener s). *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jan;30(1 Suppl 70):S22-S28.
- (27) Decker L, Turp L, Borzikowsky C, Laudien M. Intra- and inter-rater reliability of the modified ENT assessment score (ENTAS 2) in granulomatosis with polyangiitis: a prospective randomised trial. *Clin Exp Rheumatol* 2017 Mar;35 Suppl 103(1):59-66.
- (28) Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997 Feb;40(2):371-80.

- (29) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990 Aug;33(8):1101-7.
- (30) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985 Feb 23;1(8426):425-9.
- (31) Steinbach S, Hundt W, Zahnert T. [The sense of smell in daily life]. *Laryngorhinootologie* 2008 Sep;87(9):657-68.
- (32) Lotsch J, Lange C, Hummel T. A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chem Senses* 2004 May;29(4):311-7.
- (33) Mlynski G, Beule A. [Diagnostic methods of nasal respiratory function]. *HNO* 2008 Jan;56(1):81-99.
- (34) Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C, Duncker G, Beigel A, Brinkmann G, et al. MRI of the nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. *Eur Radiol* 1997;7(4):566-70.
- (35) Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993 Dec;31(4):183-4.
- (36) Martinez Del PM, Rasmussen N, Chaudhry A, Jani P, Jayne D. Structured clinical assessment of the ear, nose and throat in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013 Jan;270(1):345-54.
- (37) Martinez Del PM, Walsh M, Luqmani R, Flossmann O, Mukhtyar C, Jani P, et al. Long-term damage to the ENT system in Wegener's granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 May;268(5):733-9.
- (38) Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev* 2014 Mar;13(3):313-8.
- (39) Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 2002 Jul;116(7):565-9.

- (40) Laudien M, Gadola SD, Podschun R, Hedderich J, Paulsen J, Reinhold-Keller E, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol* 2010 Jan;28(1 Suppl 57):51-5.
- (41) McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KG. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol* 2014 Jul;36(4):461-78.
- (42) Morales-Angulo C, Garcia-Zornoza R, Obeso-Aguera S, Calvo-Alen J, Gonzalez-Gay MA. [Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis)]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012 May;63(3):206-11.
- (43) Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J. Wegener's granulomatosis--a review of diagnosis and treatment in 53 subjects. *Rhinology* 1998 Dec;36(4):188-91.
- (44) Taylor SC, Clayburgh DR, Rosenbaum JT, Schindler JS. Progression and management of Wegener's granulomatosis in the head and neck. *Laryngoscope* 2012 Aug;122(8):1695-700.
- (45) Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *J Laryngol Otol* 2007 Jul;121(7):653-8.
- (46) Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Die 100 häufigsten ICD-10-Schlüssel und Kurztex te (nach Fachgruppen) 1. Quartal 2014. https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/100icd_14-1.pdf 2014.
- (47) Petersen H, Gotz P, Both M, Hey M, Ambrosch P, Bremer JP, et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Rhinology* 2015 Sep;53(3):277-85.
- (48) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012 Mar;(23):3-298.

- (49) Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, Arai C, Omura K, Asaka D, et al. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2013 Dec;40(6):548-53.
- (50) Goktas O, Cao VH, Fleiner F, Lacroix JS, Landis BN. Chemosensory function in Wegener's granulomatosis: a preliminary report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010 Jul;267(7):1089-93.
- (51) Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998 Mar;36(1):15-9.
- (52) Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, et al. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO* 2004 Feb;52(2):112-20.
- (53) Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 2009 Sep;47(3):254-9.
- (54) Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, Krupa R, Hadzik-Blaszczyk M, Cieplak M, et al. Prevalence of Olfactory Impairment in Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol* 2016;878:1-7.
- (55) Damm M, Eckel HE, Jungehulsing M, Hummel T. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 Jan;112(1):91-7.
- (56) Reuter M, Biederer J, Both M, Schnabel A, Reinhold-Keller E, Gross WL, et al. [Radiology of the primary systemic vasculitides]. *Rofo* 2003 Sep;175(9):1184-92.
- (57) Grindler D, Cannady S, Batra PS. Computed tomography findings in sinonasal Wegener's granulomatosis. *Am J Rhinol Allergy* 2009 Sep;23(5):497-501.
- (58) Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Kotter E, Ghanem N, Langer M. Sinonasal computed tomography in patients with Wegener's granulomatosis. *J Comput Assist Tomogr* 2006 Jan;30(1):122-5.
- (59) Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, Krupa R, Hadzik-Blaszczyk M, Cieplak M, et al. Lund-Mackay System for Computed Tomography Evaluation of

Paranasal Sinuses in Patients with Granulomatosis and Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol* 2016;884:13-9.

- (60) Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2003 Aug;113(8):1304-7.
- (61) Solans-Laque R, Bosch-Gil J, Canela M, Lorente J, Pallisa E, Vilardell-Tarres M. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus* 2008 Sep;17(9):832-6.
- (62) Sung IY, Kim YM, Cho YC, Son JH. Role of gingival manifestation in diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *J Periodontal Implant Sci* 2015 Dec;45(6):247-51.
- (63) Genuis K, Pewarchuk J. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) as a necrotizing gingivitis mimic: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:297.
- (64) Siar CH, Yeo KB, Nakano K, Nagatsuka H, Tsujigiwa H, Tomida M, et al. Strawberry gingivitis as the first presenting sign of Wegener's granulomatosis: report of a case. *Eur J Med Res* 2011 Jul 25;16(7):331-4.
- (65) Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Riley S, Calamia K, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc* 2007 Mar;138(3):338-48.
- (66) Holle JU, Voigt C, Both M, Holl-Ulrich K, Nolle B, Laudien M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)* 2013 May;52(5):875-82.
- (67) Moosig F, Reinhold-Keller E, Holl-Ulrich K, Feller AC, Bley T, Holle JU, et al. [How I treat ...]. *Z Rheumatol* 2012 Nov;71(9):775-84.
- (68) Del Pero MM, Chaudhry A, Rasmussen N, Jani P, Jayne D. A disease activity score for ENT involvement in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Laryngoscope* 2013 Mar;123(3):622-8.

- (69) Chaigne B, Guillevin L. Unsolved questions and concerns about treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2016 May;34(3 Suppl 97):S121-S128.
- (70) Elefante E, Tripoli A, Ferro F, Baldini C. One year in review: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2016 May;34(3 Suppl 97):S1-S6.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Dominik Kühn
Geburtstag	20.01.1986
Geburtsort	Neumünster
Familienstand	ledig

Schulbildung

1992 - 1996	Einschulung Rudolf-Tonner-Schule (Grundschule), Neumünster
1996 - 2005	Einschulung Holstenschule (Gymnasium), Neumünster
2005	Abitur an der Holstenschule
2005 - 2006	Zivildienst im Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster

Studium

2006 - 2011	Studium der Zahnmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2011	zahnärztliche Prüfung (Staatsexamen) im Dezember 2011 mit Note „sehr gut“
2011	Approbation durch das Amt für Soziale Dienste, Schleswig-Holstein

Berufserfahrung

2012 - 2014	Klinik für zahnärztliche Prothetik, Propädeutik und Werkstoffkunde am UKSH
2014 - 2015	Anstellung als Zahnarzt in der Praxis Dr. Stolz, Nortorf
2016 - heute	Weiterbildungsassistent für Oralchirurgie in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie am Klinikum Braunschweig

Promotion

Seit 2013

Medizinische Dissertation an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie:
Manifestationen der Granulomatose mit Polyangiitis im Kopf-Hals-Bereich - eine monozentrische Kohortenbeschreibung

10. Publikationen

- März 2016 Nasale Beteiligung bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis
Kühn D, Hospowsky C, Holle J, Moosig F, Laudien M
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. 87. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Düsseldorf, 04.-07.05.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16hnod055 (16hnod055)
- <http://www.egms.de/en/meetings/hnod2016/16hnod055.shtml>
DOI: 10.3205/16hnod055, URN: urn:nbn:de:0183-16hnod0554
- März 2018 Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck
D. Kühn, C. Hospowsky, M. Both, M. Hey, M. Laudien
Clinical and Experimental Rheumatology 2018 Mar;36 Supp
111(2):78-84.



Nasale Beteiligung bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis

Dominik Kühn¹, Charlotte Hospowsky¹, PD Dr. med. Julia Holle², Prof. Dr. med. Frank Moosig², PD Dr. med. Martin Laudien¹
¹ Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie der CAU zu Kiel
² Klinik für Rheumatologie und Immunologie Klinikum Bad Bramstedt

Einführung

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine seltene Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Anti-Neutrophilen Cytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (1). Nasale Manifestationen wurden bisher nur in einzelnen Fallberichten und kleinen Fallserien beschrieben. Das Ziel dieser Studie war es erstmals strukturiert rhinologische Manifestationen anhand einer großen gut charakterisierten Kohorte zu beschreiben.

Patienten und Methoden

Von 1990 bis 2012 wurden 230 Patienten mit histologischer, serologischer oder klinischer Diagnose einer GPA in die Studie eingeschlossen (Tabelle 1). Neben einer strukturierten Anamnese mittels des ENT-Activity-Scores (2) und klinischer Befunderhebung durch anteriore Rhinoskopie erfolgten Untersuchungen des ofaktorischen Systems mittels sniffin' sticks® und die aktive anteriore Rhinomanometrie.

Ergebnisse

In der Anamnese gaben 39% der Patienten nasale Krusten oder Borken, 38% Nasenbluten, 24% eine Rhinorrhoe, 16% eine subjektive Riechminderung, 15% eine Rhinitis und 10% eine nasale Obstruktion an.

Die Untersuchung mittels anteriorer Rhinoskopie ergab bei 67% der Patienten nasale Krusten oder Borken, bei 35% eine Rhinorrhoe, bei 27% Granulationen der Nasenschleimhaut und weitere Befunde (Abbildung 1).

Insgesamt zeigten 80% der Patienten nasale Manifestationen. Die Rhinomanometrie ergab bei 55% der Patienten eine permanente oder wechselnde Nasenatmungsbehinderung (Abbildung 2), 45% der sniffin' sticks®-Untersuchungen ergaben eine Hyposmie und 12% ergaben eine Anosmie (Abbildung 3).

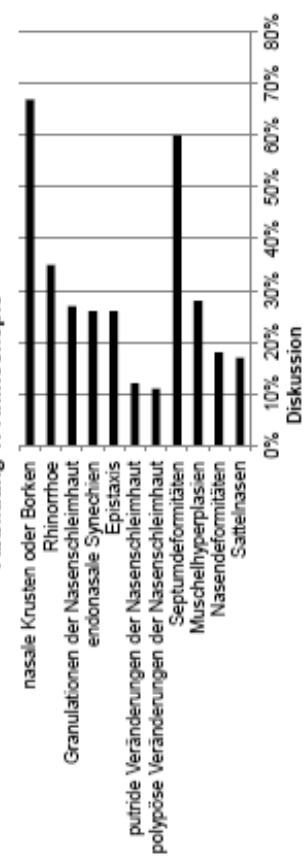
Tabelle 1: Zusammenfassung Patientenkollektiv

Geschlechtsverteilung	51% ♂, 49% ♀
Alter bei Erstdiagnose	Ø 52,5 Jahre (Min. 16, Max. 82 Jahre)
Histologische Sicherung	74%
Sicherung anhand nasaler Schleimhautbiopsien	45%
ANCA positiv	80%
PR3-spezifische Antikörper	75%
Diagnose mittels klinischer Surrogatparameter	3%

Literatur

- Laudien M, Ambrosch P, Thi A, Poddschun R, Lamprecht P. [Diagnosis, therapy and current research aspects of selected chronic inflammatory diseases with head and neck involvement]. Z Rheumatol 2008 Sep;67(5):397-405.
- Garate U, Haack A, Baltup O, Flores-Suarez LF, Brenner JP, Lamprecht P, et al. Intra- and inter-rater reliability of endonasal active estimation in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Clin Exp Rheumatol 2012 Jun;30(1 Suppl 70):622-628.
- Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. Rhinology 2009 Sep;47(3):254-9.

Abbildung 1: Rhinoskopie



Diskussion

Erstmals konnte verlässlich mittels einer sehr gut charakterisierten, sehr großen Kohorte der seltenen Erkrankung die häufige Manifestation an den nasalen Schleimhäuten detailliert beschrieben werden. Die strukturierten Untersuchungen über den langen Zeitraum gewähren eine hervorragende Datenqualität. Die bisher vorliegenden Hinweise auf eine häufige nasale Manifestation bei GPA werden bestätigt (Zusammenfassung in 1). Die Analyse der Daten ermöglicht eine differenzierte Beschreibung der morphologischen und funktionellen Erscheinungsformen. Einzelne Aspekte wie z.B. die häufige Geruchswahrnehmungsstörung bestätigen die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen (3), andere sind original (endonasale Synechien).

Schlussfolgerungen

Die regelmäßige Beteiligung des nasalen Systems bei Patienten mit GPA sollte zu einer interdisziplinären Versorgung der Patienten führen, um frühzeitig die systemische immunmodulatorische Therapie anzupassen und Komplikationen bestmöglich zu beherrschen.

Abbildung 2: Rhinomanometrie

- permanente oder wechselnde Nasenatmungsbehinderung
- keine Nasenatmungsbehinderung

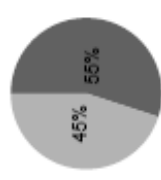


Abbildung 3: Ergebnisse sniffin' sticks®

