

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Nephrologie/Rheumatologie mit Sektion Endokrinologie)

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl

**Evaluation der Kapillarmikroskopie als bildgebendes Verfahren
bei Kleingefäßvaskulitiden**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Anne Angela Cornelia Rörig
aus Marsberg, Nordrhein-Westfalen

Hamburg 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.01.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Christof Iking-Konert

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Marc Alexander Radtke

INHALTSVERZEICHNIS

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2	Einleitung	2
2.1	Definition der Kapillarmikroskopie	2
2.2	Historischer Hintergrund der Kapillarmikroskopie	2
2.3	Anatomische Grundlagen	3
2.4	Funktionsweise der Kapillarmikroskopie	5
2.5	Anwendungsgebiete der Kapillarmikroskopie	5
2.5.1	Normalbefund	5
2.5.2	Raynaud-Syndrom	6
2.5.3	Systemische Sklerose	7
2.5.4	Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	9
2.5.5	Andere Kollagenosen	10
2.5.6	Vaskulitiden	10
2.6	Pathogenese und Nomenklatur der Kleingefäßvaskulitiden	11
3	Patienten und Methoden	13
	Patienten	13
3.1	Kleingefäßvaskulitis	13
3.2	Vergleichskollektiv	13
3.2.1	Normalpopulation	13
3.2.2	Glomerulonephritiden	14
3.3	Patientenbezogene Daten	14
3.3.1	Laborparameter	14
3.3.2	Aktivitätsparameter	14
	Methoden	15
3.4	Vergleich der Mikroskope	15
3.5	Vergleich der Untersucher	15
3.6	Erhebung und Befundung der Daten	15
3.6.1	Technische Daten	15
3.6.2	Durchführung und Terminologie	18
3.7	Statistische Auswertung	27
4	Ergebnisse	28

4.1	Vergleich der Mikroskope	28
4.2	Vergleich der Untersucher	32
4.3	Kohorte der Kleingefäßvaskulitiden	36
4.3.1	Kapillarmuster der Kleingefäßvaskulitiden	36
4.3.2	Kapillarmuster der Kleingefäßvaskulitiden im Vergleich zur Normalpopulation	42
4.3.3	Kapillarmuster der Kleingefäßvaskulitiden im Vergleich zur Glomerulonephritis	45
4.3.4	Kapillarmikroskopische Veränderung in Korrelation mit bestimmten	47
	Aktivitätsparametern	47
4.3.5	Veränderungen des Kapillarmusters im Verlauf	49
5	Diskussion	57
6	Zusammenfassung	62
7	Verzeichnisse	64
7.1	Abkürzungsverzeichnis	64
7.2	Literaturverzeichnis	66
7.3	Internetquellen	69
7.4	Abbildungsverzeichnis	70
7.5	Tabellenverzeichnis	72
7.6	Diagrammverzeichnis	73
8	Danksagung	74
10	Eidesstattliche Versicherung	75
	Anhang	76
	1. Dokumentationsbogen des Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)	76
	2. Tabellen	77

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist es für Patienten mit Kleingefäßvaskulitis (small vessel vasculitis = SVV) ein allgemeines Kapillarmuster zu beschreiben und falls gegeben spezifische, von Patienten mit anderen Erkrankungen wie Glomerulonephritiden und der Normalpopulation unterscheidbare Veränderungen zu definieren.

Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen manifestieren sich oft an den kleinen und kleinsten Gefäßen, deren Veränderungen der konventionellen radiologischen Bildgebung meist entgehen. In der Regel wird deshalb zur Diagnosesicherung und/oder Aktivitätserfassung eine histologische Untersuchung benötigt. Die Kapillarmikroskopie (KM) stellt im diagnostischen Algorithmus des Rheumatologen als nicht-invasives Verfahren eine sinnvolle Alternative dar. Sie ermöglicht die Visualisierung und deutliche Vergrößerung von kapillären Gefäßmustern an der Nagelpfalz.

Den größten Stellenwert hat die KM heute in der Differenzierung des Raynaud-Syndroms (RS) sowie bei der Frühdiagnose und Stadieneinteilung der systemischen Sklerose (sSc). Hier sind die Veränderungen häufig spezifisch, sodass die KM in die neuen Kriterien zur Frühdiagnose der sSc aufgenommen wurde (Avouac et al., 2011). Weit weniger ist über die Bedeutung der Technik bei anderen (System-)Erkrankungen bekannt. Durch die kontinuierliche Verbesserung der Technologie im Bildaufnahme- und Computerbereich ist die KM immer einfacher durchzuführen (Cutolo et al., 2006). Deshalb widmet sich diese Arbeit auch dem Vergleich eines USB-Mikroskops zu dem bereits evaluierten Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop® von Micron. Um die Gleichwertigkeit der Aufnahmen mithilfe des USB-Mikroskops „DigiMicro2.0® Mikroskop“ zu belegen, wurde eine definierte Gruppe der Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) parallel mit dem bereits evaluierten Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop® untersucht. Die einzelnen Untersuchungen wurden im Hinblick auf ihr Darstellungsvermögen ausgewertet. Im Fokus der Arbeit steht außerdem, neben der Evaluation des USB-Mikroskops, die Auswertung des Kapillarmusters der Kleingefäßvaskulitiden.

Ziel ist dabei insbesondere die Untersuchung folgender Fragestellungen:

1. Erstellt ein einfaches USB-Mikroskop vergleichbar auswertbare Aufnahmen wie ein technisch aufwendigeres und teureres Mikroskop?
2. Ist die Befundung der Kapillarmikroskopie zwischen den Mikroskopen untersucherabhängig?
3. Lässt sich ein Kapillarmuster für die Erkrankung SVV erkennen und lassen sich spezifische Veränderungen im Vergleich zur Normalpopulation sowie zu anderen Erkrankungen aus dem rheumatologischen/nephrologischen Formkreis wie die Glomerulonephritiden (GN) definieren?
4. Korrelieren die kapillarmikroskopischen Befunde bei SVV mit klinischen Aktivitätsparametern wie dem c-reaktiven Protein (CRP) oder dem Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) und ergeben sich Veränderungen im zeitlichen Verlauf unter Therapie?

2 EINLEITUNG

2.1 DEFINITION DER KAPILLARMIKROSKOPIE

Bei der KM handelt es sich um eine Intravitalmikroskopie der Nagelfalzkapillaren, die es ermöglicht die Mikrozirkulation dieser Gefäße darzustellen. Unter Zuhilfenahme einer Lichtquelle sowie einer optischen Vergrößerung lassen sich die anatomischen Verhältnisse der kleinsten Blutgefäße in ihrer gesamten Architektur beurteilen. Dieses bildgebende Untersuchungsverfahren ist kostengünstig und nichtinvasiv (Übersicht bei Sander et al., 2010).

2.2 HISTORISCHER HINTERGRUND DER KAPILLARMIKROSKOPIE

Es war Peter Borellus, der 1655 erstmals mit Hilfe eines einfachen Mikroskops subunguale Kapillaren am menschlichen Finger beobachtete (Schulz, 2002; Ehring, 1958). Marcello Malpighi entdeckte an der Froschlunge die Bedeutung der Kapillaren als das fehlende Bindeglied zwischen arterieller und venöser Seite des Herz-Kreislaufsystems (Pearce, 2007). Dieses Wissen wurde schließlich erst 1832 durch Jan Evangelista Purkinje, im Hinblick auf die Anwendung in der Kapillarmikroskopie, umgesetzt. Er war der Erste, der die Kapillaren an der Nagelfalz mithilfe einer lupenähnliche Linse sichtbar machte (Schulz, 2002). Der amerikanische Physiologe Etienne Lombard verfeinerte die Methode 1911. Für seine Untersuchungen benutzte er neben einem Stereomikroskop von Zeiss auch Glycerin, das die Haut optisch „einebnete“. Dieses ersetzte er später durch Immersionsöl, das sich bis heute bewährt hat (Cutolo et al., 2003).

Zu einem wesentlichen Fortschritt in der Kapillarmikroskopie trug der Internist Weiss 1916 mit seiner selbst entworfenen Mikroskopiervorrichtung bei. Diese machte es ihm erstmalig möglich die Befunde mit Hilfe von Mikrophotogrammen zu dokumentieren (Abuzahra, 1996, Cutolo et al., 2003). Der Vorreiter des heutigen Standards der Kapillarmikroskopie ist Otfried Müller, der mit seinem 1922 veröffentlichten deutschsprachigen Atlas schon charakteristische kapillarmikroskopische Veränderungen beschrieb. Mit seinem Werk *Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen*, welches farbige Zeichnungen mikroskopischer Bilder enthält, leistete er einen entscheidenden Beitrag zur Interpretation der Kapillarmikroskopie (Übersicht bei Sander et al., 2010).

Die nächsten Fortschritte wurden erst Mitte des 20. Jahrhunderts mit der Weiterentwicklung der Fotografie-Technik erzielt. Durch Verbindung von Mikroskop mit digitaler Video- und Fotoaufzeichnung war es möglich dynamische Prozesse festzuhalten. Neu entwickelte Computersysteme ließen eine elektronische Auswertung sowie die Archivierung der Daten zu (Ross, 1966). Mithilfe dieser Technik war es möglich spezifische Veränderungen an dem Nagelfalz, unter anderem bei der systemischen Sklerose, zu dokumentieren (Maricq and LeRoy, 1973). Seit Anfang des 21. Jahrhunderts und den damit verbundenen technischen Fortschritten hat Cutolo durch seine vielbetriebene Videokapillarmikroskopie die über die letzten Jahrzehnte vergessene Technik wieder in den Fokus des Interesses gerückt (Cutolo et al., 2006).

Die technischen Möglichkeiten in der digitalen Bilddokumentation, Verarbeitung und Archivierung ließen eine Standardisierung in der Diagnostik der kleinsten Gefäße zu. Somit wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft ein Konzept entwickelt, das eine einheitliche Untersuchung möglich machen soll. Auf Grundlage dessen veröffentlichte das Rheumazentrum Rhein-Ruhr in Düsseldorf 2007 einen Atlas der Kapillarmikroskopie. Dieser soll bei der Begrifflichkeit und Interpretation kapillarmikroskopischer Bilder behilflich sein (Sander et al., 2012, 2. Auflage). Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) trägt dieser positiven Entwicklung der Kapillarmikroskopie Rechnung, indem diese als Bestandteil in die rheumatologische Facharztweiterbildung aufgenommen wurde.

2.3 ANATOMISCHE GRUNDLAGEN

Dem Blutgefäßsystem der Haut liegt ein komplexer Aufbau zugrunde, da dieser nicht nur der Versorgung dient, sondern auch an der Thermoregulation beteiligt ist. Die Gefäßarchitektur setzt sich aus zwei oberflächenparallelen Geflechten zusammen, dem Plexus superficialis und dem Plexus profundus, die wiederum durch vertikale Gefäße miteinander verbunden sind. An der Haut sind die Kapillaren senkrecht zur Hautoberfläche ausgerichtet und nur als kleiner Punkt erkennbar, doch durch den Hautumschlag an dem Nagelfalz richten sie sich dort parallel zur Haut aus. Die dem Plexus superficialis entspringenden Kapillarschlingen können dann durch die Intravitalmikroskopie begutachtet werden (Lüllmann-Rauch, 5. Auflage, 2015).

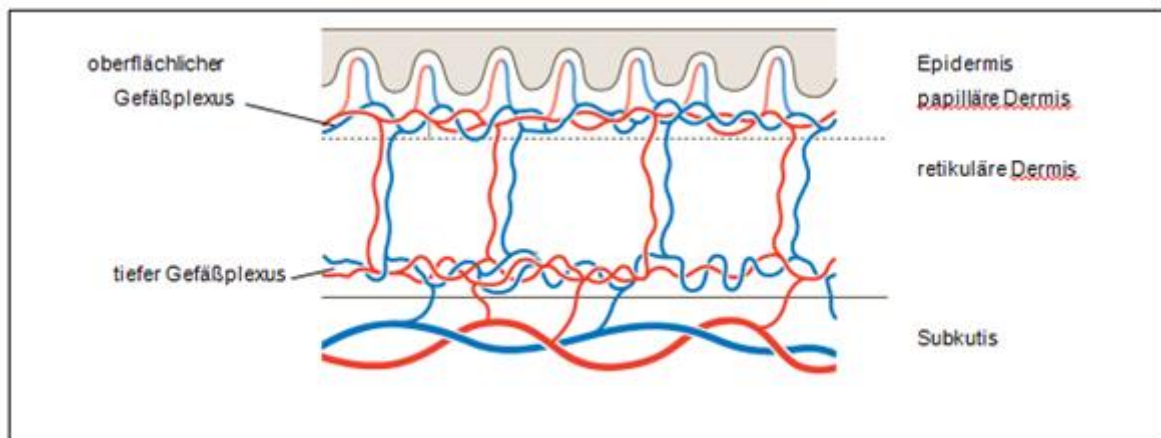


Abb. 1 Blutgefäße der Haut

(Quelle: (Lüllmann-Rauch, 5. Auflage, 2015) *Taschenlehrbuch Histologie*: Thieme.)

Wie in Abbildung 1 erkennbar, findet sich je Hautpapille physiologischerweise eine Kapillare. Die Hautpapillen, die sich im Stratum papillare (papilläre Dermis) befinden, stellen sich unter dem Kapillarmikroskop heller dar als die anderen Hautschichten und werden aufgrund dessen als „Lichthof“ bezeichnet. Da die Gefäßwände aufgrund ihrer geringen Dicke von 50 – 500nm unter dem Lichtmikroskop nicht erkennbar sind, nimmt man als Betrachter das in den Kapillaren fließende Blut wahr, welches das Lumen ausfüllt und auf diese Weise sozusagen als körpereigenes Kontrastmittel die Struktur der Gefäße erkennbar macht. Bei hoher Vergrößerung

lassen sich innerhalb der Gefäße sogar einzelne Erythrozyten sowie die Flussrichtung ausmachen (Sander et al., 2010).

Die an dem Nagelfalz sichtbaren Kapillaren haben die Form einer Haarnadel, die sich in ihrer Gesamtheit wie ein Kamm aneinanderreihen. Das physiologische Lumen des afferenten Schenkels liegt zwischen 8 - 10µm, beim efferenten schwankt es zwischen 10 – 14µm. Die Länge variiert nach Konstitution, Stellung der Nagelfalz sowie etwaiger Manipulation, z.B. durch das Zurückschieben der Nagelhaut bei der Maniküre, zwischen 200 – 400µm (Übersicht bei Sander et al., 2010).

An dem Nagelfalz eines Fingers sollten beim Normalbefund pro Millimeter etwa 7 Kapillaren zu sehen sein (Ingegnoli et al., 2013), wobei die Dichte vom Kindesalter an zunimmt (Dolezalova et al., 2003).

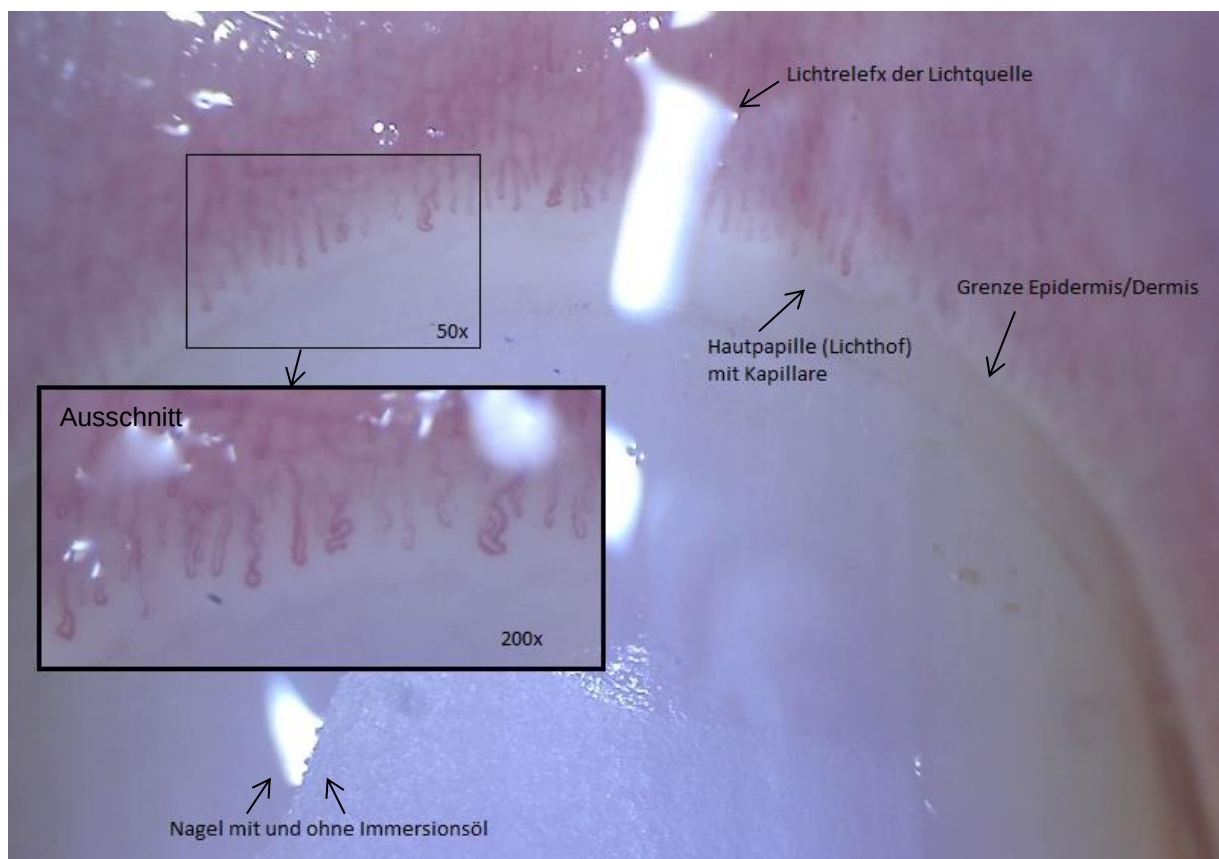


Abb.2 Übersichtsaufnahme in 50x-Vergrößerung mit einem Bildausschnitt in 200x-Vergrößerung
(Quelle: Anne Rörig; als Vorlage diente die Übersichtsaufnahme von Sander, O., Iking-Konert, C., &
Ostendorf, B. (2012, 2.Auflage). *Taschenatlas Kapillarmikroskopie*)

2.4 FUNKTIONSWEISE DER KAPILLARMIKROSKOPIE

Zur Kapillarmikroskopie eignet sich am besten ein Lichtmikroskop mit stufenlos einstellbarer Brennweite. Damit eine Aufnahme von Überblick- und Detailbildern möglich ist, benötigt man eine bis zu 200-fache Vergrößerung. Für eine Übertragung an einen Computer sollte eine digitale Kamera an das Mikroskop angeschlossen bzw. installiert sein. Somit besteht die Möglichkeit die Bilder zu verarbeiten sowie eine längerfristige Bildarchivierung zu erstellen.

Um Vasodilatation zu vermeiden sollte eine Kaltlichtquelle genutzt werden und die Umgebungstemperatur etwa 20°C betragen.

Durch die Hautoberfläche können die Kapillaren bereits erahnt werden, sind aber nicht scharf abgrenzbar. Durch das Auftragen von Öl wird die Brecheigenschaft verbessert, so dass selbst bei hoher Vergrößerung eine scharfe Abgrenzung der kleinsten Gefäße möglich ist. Da das bei der Mikroskopie verwendete Immersionsöl Haut- und Schleimhautreizungen auslösen kann, sind pflanzliche Öle wie Oliven-, Walnuss- oder Erdnussöl besser geeignet. Diese Öle besitzen ähnliche Brecheigenschaften und sind hautverträglicher. Bei bekannten Allergien sollte auf ein anderes Öl zurückgegriffen werden. Pflanzliche Öle neigen dazu schnell zu verharzen und dadurch schlecht zu entfernende Flecken zu hinterlassen, deshalb empfiehlt es sich auf einer saugfähigen Unterlage zu arbeiten. Um die hygienischen Standards einzuhalten, sollten die Arbeitsgeräte sowie der Arbeitstisch regelmäßig mit alkoholischen Lösungen gereinigt und desinfiziert werden (Sander et al., 2010).

2.5 ANWENDUNGSGEBIETE DER KAPILLARMIKROSKOPIE

2.5.1 NORMALBEFUND

Während zahlreiche Studien die Pathologien der Kapillaren bei verschiedenen Erkrankungen beschreiben, gab es lange wenig Untersuchungen zum Kapillarmuster der Normalbevölkerung. 2009 wurde in Deutschland mit einer Teilnehmergröße von mehr als 3.200 Probanden der Normalbefund erhoben. Auf Grundlage dieser über 10.000 ausgewerteten Bilder beschreiben Sander et al. 2010 den Normalbefund an den Kapillaren als haarnadelförmig. Diese kleinsten Gefäße reihen sich wie ein Kamm aneinander. Laut dieser Untersuchung weisen 70-80% aller Kapillaren diese Form auf. Mit fast 18% gehört die Torquierung auch zu den häufiger gefundenen Veränderungen. Andere morphologische Veränderungen (zur Veranschaulichung siehe 3.6.2.2 *Terminologie* mit Abbildungen der einzelnen Morphologien) wie Kaliberschwankungen, Ektasien, Verzweigungen und Elongationen machen zusammen nicht mehr als 15% der Kapillaren aus (Sander & Ostendorf, 2010). 2012 wurden in Österreich 120 gesunde Erwachsene untersucht (Hoerth et al., 2012). Die Ergebnisse decken sich größtenteils mit denen aus Deutschland (Richter et al., 2013). Des Weiteren können weder eine verminderte Kapillardichte noch Megakapillaren in der Normalbevölkerung nachgewiesen werden (Hoerth et al., 2012).

2.5.2 RAYNAUD-SYNDROM

Bei einem Raynaud-Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung der akralen Gefäße. Bei kalten Temperaturen oder emotionalen Stress wird eine überschießende Vasokonstriktion ausgelöst, die sich als attackenartige, abgegrenzte Weißfärbung der Finger manifestiert (Mahler, 2014). Ein wesentliches Anwendungsgebiet der Kapillarmikroskopie ist die Unterscheidung des primären vom sekundären Raynaud-Syndrom (RS). Während das primäre RS durch eine funktionelle Dysregulation des autonomen Nervensystems ausgelöst wird, ist das sekundäre RS Ausdruck struktureller Veränderungen. Für ein sekundäres RS gibt es zahlreiche Ursachen. Am häufigsten tritt dieses im Rahmen einer systemischen Sklerose (sSSc), Mischkollagenose und einem systemischen Lupus erythematodes auf (Goundry et al., 2012).

Dass sich die Kapillarmikroskopie als Bildgebung zur Differenzierung zwischen primären und sekundärem RS eignet, wiesen Houtman et. al. schon 1986 nach (Houtman et al., 1986). Als Bestandteil des diagnostischen Algorithmus wird der Kapillarmikroskopie heutzutage ein hoher Stellenwert eingeräumt (Abb.3).

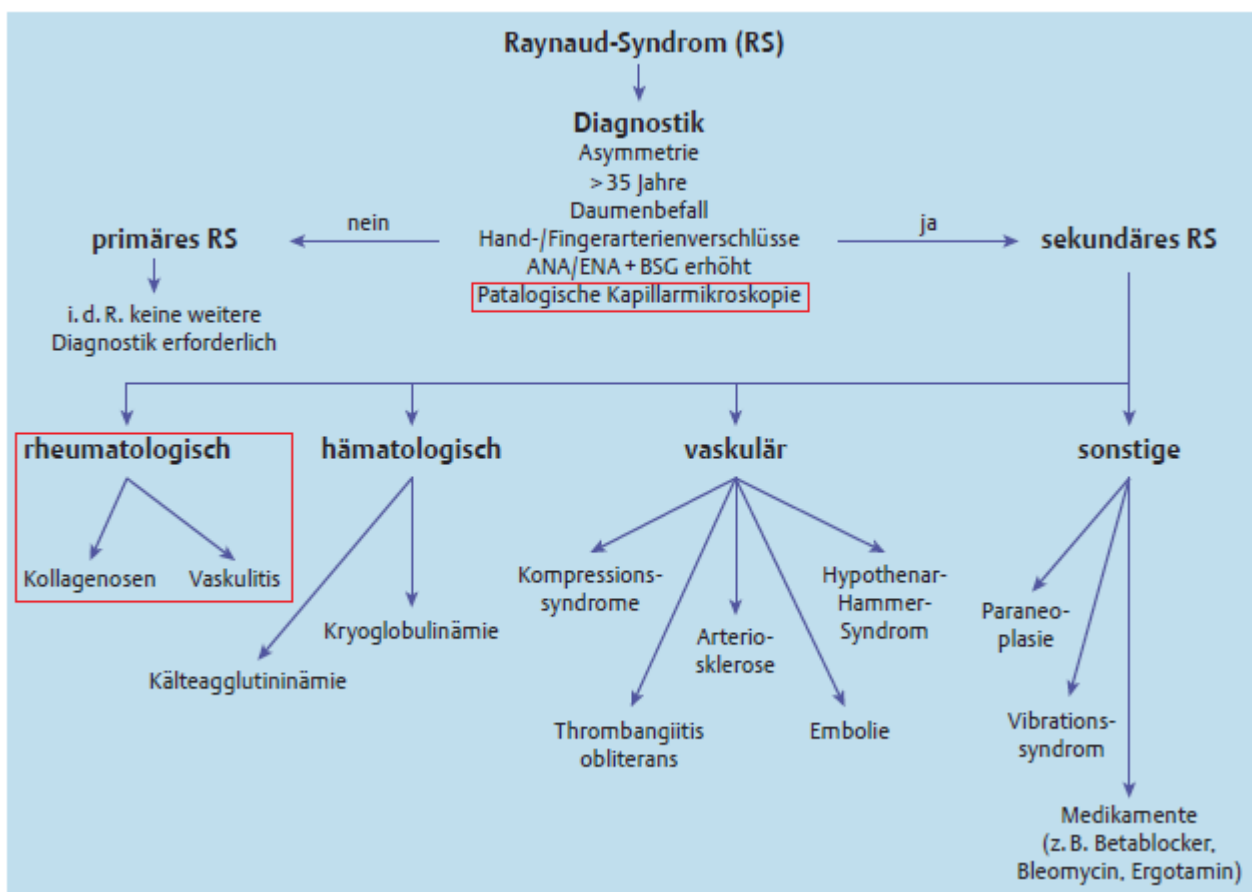


Abb. 3 Algorithmus für das diagnostische Vorgehen bei Raynaud-Syndrom

(Abbildung entnommen aus: (Ahrazoglu et al., 2014))

Während sich bei dem primären RS ein Normalbefund in der KM zeigt, grenzt sich das sekundäre RS durch einen pathologischen Befund ab. Neben den zahlreichen anderen Ursachen, die zu einem sekundären RS führen (siehe Abb. 3), kann das Syndrom auch im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen auftreten. Wie oben erwähnt handelt es sich bei den häufigsten Erkrankungen um die systemische Sklerose, den Lupus erythematoses oder die Mischkollagenosen. Für diese Erkrankungen gibt es zum Teil sehr spezifische Kapillarmuster, womit die Ursache der Erkrankung weiter eingegrenzt werden kann (Sander et al., 2012, 2.Auflage). Auf diese Muster wird im Folgenden eingegangen.

2.5.3 SYSTEMISCHE SKLEROSE

Die Kapillarmikroskopie hat einen hohen Stellenwert in der frühen Diagnostik der systemischen Sklerose (sSc). 2000 beschrieb Cutolo (Cutolo et al., 2000) ein typisches Kapillarmuster für die systemische Sklerose, welches sich an der Krankheitsaktivität orientiert. Unterschieden werden nach Cutolo drei Stadien: „early“ (früh), „active“ (aktiv) und „late“ (spät).

Das „frühe“ Muster besteht aus Ektasien bzw. Megakapillaren (siehe Abbildung 4) ohne, dass ein sichtbarer Kapillarverlust besteht (Cutolo et al., 2006).

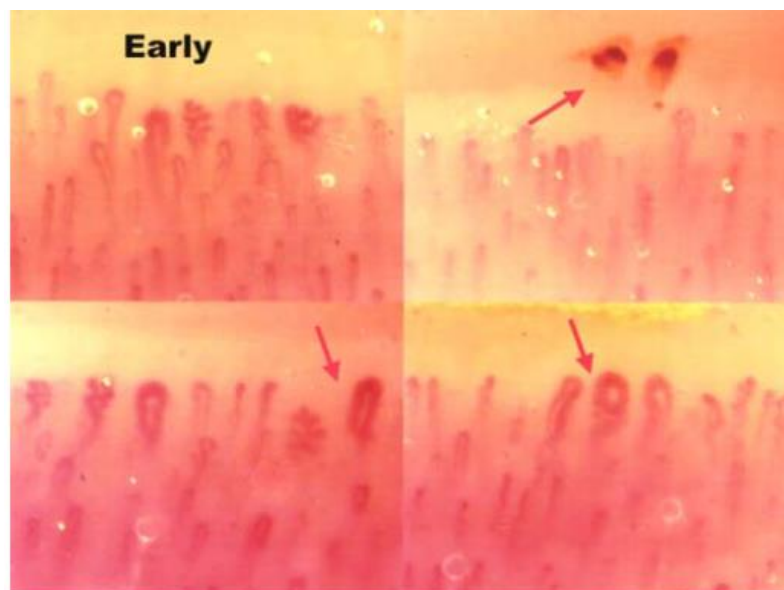


Abb. 4 frühes („early“) Muster der systemischen Sklerose

(Abbildung entnommen aus: Cutolo, M., Sulli, A., Secchi, M. E., & Pizzorni, C. (2006). *Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art*; *Z Rheumatol.*)

Im aktiven Stadium treten viele Megakapillaren und vermehrte Blutungen auf (siehe Abbildung 5). Es kommt zum vereinzelt Kapillarverlust (Cutolo et al., 2006).

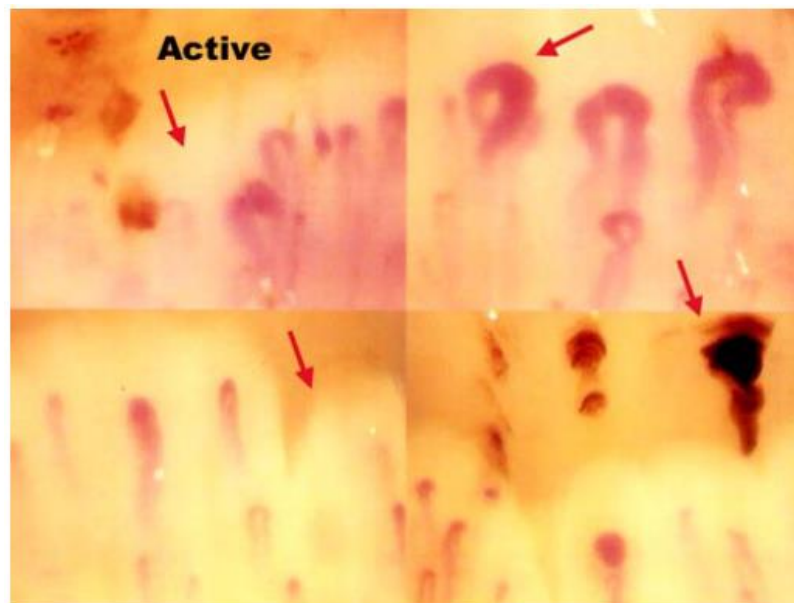


Abb. 5 aktives („active“) Muster der Sklerodermie

(Abbildung entnommen aus: Cutolo, M., Sulli, A., Secchi, M. E., & Pizzorni, C. (2006). *Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art*; *Z Rheumatol.*)

Im weiteren Verlauf zeigen sich Veränderungen, die charakteristisch für das „späte Sklerodermie-Muster“ sind. Es kommt zum ausgeprägten Kapillarverlust. Die vorherrschenden Morphologien sind Verzweigungen bis hin zu Büschelkapillaren (Cutolo et al., 2006) (Abbildung 6).

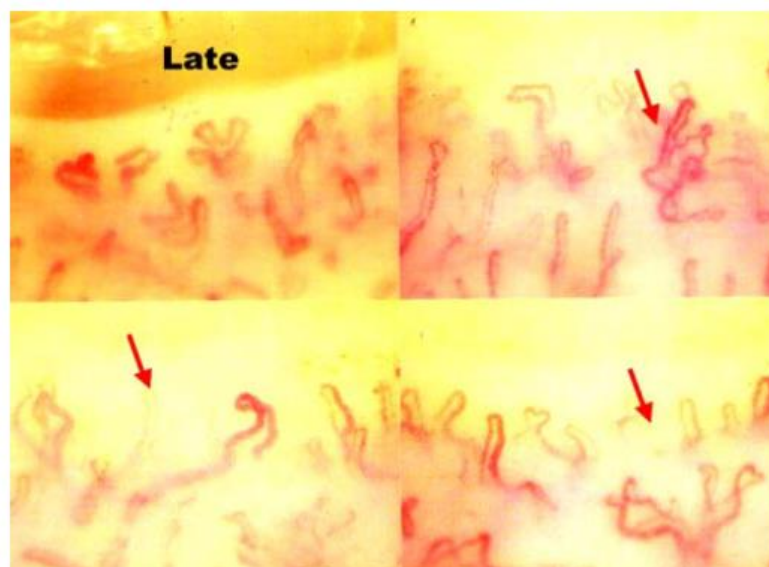


Abb. 6 spätes („late“) Muster der Sklerodermie

(Abbildung entnommen aus: Cutolo, M., Sulli, A., Secchi, M. E., & Pizzorni, C. (2006). *Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art*; *Z Rheumatol.*)

Zusammen mit dem Nachweis von antinukleären Antikörpern und einem für diese Erkrankung definiertem Kapillarmuster wird eine höhere Prädiktion für diese Erkrankung erreicht (Koenig et al., 2008). 2013 beschloss *The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)* die kapillarmikroskopische Untersuchung als Bestandteil der Diagnosekriterien für die systemische Sklerose aufzunehmen (van den Hoogen et al., 2013).

2.5.4 SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES (SLE)

Auch bei Patienten, die an einem systemischem Lupus erythematodes (SLE) erkrankt sind, findet die Kapillarmikroskopie Anwendung. Allerdings ist das Kapillarmuster im Vergleich zur sSc wesentlich weniger spezifisch und umfasst eine größere Bandbreite an Kapillarabnormalitäten. Lambova et. al haben 2012 dreißig SLE-Patienten untersucht. Dabei zeigten sich keine einheitlichen Veränderungen, sondern eine hohe Anzahl an morphologischen Variationen. Bei 70% der Patienten ließen sich Torquierungen finden. Elongierte Kapillaren waren mit 43% ebenfalls häufig. Megakapillaren zeigten sich bei 6,6% der Patienten (Lambova & Muller-Ladner, 2013). Richter et al. zeigten in der Untersuchung von 116 Patienten ebenfalls, dass das Kapillarmuster bei SLE Patienten sehr variabel ist. Am häufigsten wurden mit 87% Kaliberschwankungen gefunden, gefolgt von Verzweigungen (67%), Torquierungen (64%) und Elongationen (54%). Ebenso waren eine verminderte Dichte, Einblutungen, Ödem und Sludge häufiger als bei der Normalpopulation (Richter, 2012).



Abb. 7 Kapillarmikroskopie eines 18-jährigen Patienten mit einem floriden SLE mit renaler Beteiligung. Neben Kaliberschwankungen finden sich Ektasien (→), Elongationen, Verzweigungen(--->), Torquierung (X) sowie fokale Dichteminderungen und Mikroblutungen (O). (Abbildung entnommen aus: *Taschenatlas Kapillarmikroskopie* Sander, O., Iking-Konert, C., & Ostendorf, B. (2012, 2. Auflage))

2.5.5 ANDERE KOLLAGENOSEN

2.5.5.1 ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM

Beim aktiven Antiphospholipidsyndrom (APS) treten vermehrt Kaliberschwankungen, Sludge und eine verminderte Kapillardichte auf (Sander et al., 2010). Pyrpasopoulou et al. (2011) wiesen nach, dass es beim klinischen APS signifikant zu mehr kapillarmikroskopisch erfassbaren Blutungen kommt (Pyrpasopoulou et al., 2011). Es lässt sich ein Zusammenhang zwischen positiven Antikörper-Nachweis (Antikardiolipin IgM/IgG) und der Wahrscheinlichkeit einer kapillarmikroskopischen mikrohämorrhagischen Blutung herstellen (Sulli et al., 2000).

2.5.5.2 DERMATOMYOSITIS UND POLYMYOSITIS

Bei der Dermatomyositis (DM) sind vermehrt Kapillarektasien sowie avaskuläre Bereiche zu finden (Ganczarczyk et al., 1988). Des Weiteren zeigten Manfredi et al. 2015, dass bei der DM neben diesen Veränderungen Megakapillaren und Verzweigungen auftraten. Das Kapillarmuster der Patienten mit PM glich eher dem eines Normalbefundes (Manfredi et al., 2015).

2.5.6 VASKULITIDEN

Für die Erkrankungsgruppe der Vaskulitiden gibt es vereinzelte Arbeiten, die Anzahl der Studien ist insgesamt aber sehr gering, worin sich u.a. auch die Notwendigkeit dieser Arbeit begründet.

Im Folgenden sind beispielhaft die Untersuchungsergebnisse für einige Erkrankungen aus dem Formenkreis der Vaskulitiden aufgeführt.

MORBUS BEHÇET

2003 stellten Pasqui et al. fest, dass eine Erkrankung an Morbus Behçet (MB) zu einer Veränderung der Mikrozirkulation führt und postulierten somit, dass die Kapillarmikroskopie einen hohen diagnostischen und prognostischen Wert hat, um die Ausbreitung der Erkrankung zu definieren (Pasqui et al., 2003). Weitere Studien stützen diese These und haben gezeigt, dass bei der MB ein verändertes Kapillarmuster auftritt. Es kommt zu Ektasien, Blutungen sowie einer verminderten Dichte (Movasat et al., 2009, Aytekin et al., 2014).

IGA-VASKULITIS (HENOCH-SCHÖNLEIN-VASKULITIS)

Dolezalova et al. wiesen nach, dass es bei Kindern mit einer IgA-Vaskulitis zu einer geringeren Kapillardichte kommt (Dolezalova et al., 2003). Neben der geringen Dichte fand Zampetti im Rahmen der kapillarmikroskopischen Untersuchung von 31 Kindern mit dieser Erkrankung bei allen ein Ödem und vereinzelt kam es zu verlängerten Kapillaren sowie Blutungen (Zampetti et al., 2009).

2.6 PATHOGENESE UND NOMENKLATUR DER KLEINGEFÄßVASKULITIDEN

Wie die meisten Erkrankungen aus dem Formenkreis der rheumatischen Krankheiten, ist die Vaskulitis eine Autoimmunerkrankung (Gross, 1999).

Die Pathogenese der SVV ist durch das Auftreten von Leukozyten in den Gefäßen gekennzeichnet. Es kommt zu einer Entzündung, die wiederum die Gefäßwand angreift und zerstört (Ballanti et al., 2015). Zum einen sind für die entzündliche Reaktion Antigen-Antikörper-Komplexe (Immunkomplexe) verantwortlich, zum anderen kommt es auch zu anderen immunpathologischen Reaktionen (Gross, 1999). Bei den sogenannten Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (ANCA) Vaskulitiden (AAV) findet sich eine pauci-immune Vaskulitis, d.h. es kommt nur zu geringen Immunkomplexablagerung bei dieser Krankheitsgruppe. Durch die Interaktion der ANCAs z.B. mit dem angeborenen Immunsystem, vor allem mit den Neutrophilen und dem Komplementsystem, soll das Endothel der Gefäße geschädigt werden und so eine nekrotisierende Vaskulitis ausgelöst werden (Kallenberg, 2010). Bei der Kleingefäßvaskulitis sind dabei vor allem die Wände der kleinen Gefäße betroffen (Jennette and Falk, 1997).

Im Jahr 1994 wurde durch die Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) erstmals eine einheitliche Nomenklatur für die Vaskulitiden definiert (Jennette et al., 1994). Diese wurde im Jahr 2012 durch die CHCC überarbeitet, um Eigennamen durch beschreibende Namen zu ersetzen und eine klare Definition für jede Form der Vaskulitis festzulegen (Jennette, 2013).

Wie in Abbildung 8 (Seite 12) dargestellt handelt es sich in der Krankheitsgruppe der SVV bei den betroffenen Gefäßen vorwiegend um Arteriolen sowie Venolen, aber im Speziellen auch um Kapillaren (Jennette, 2013).

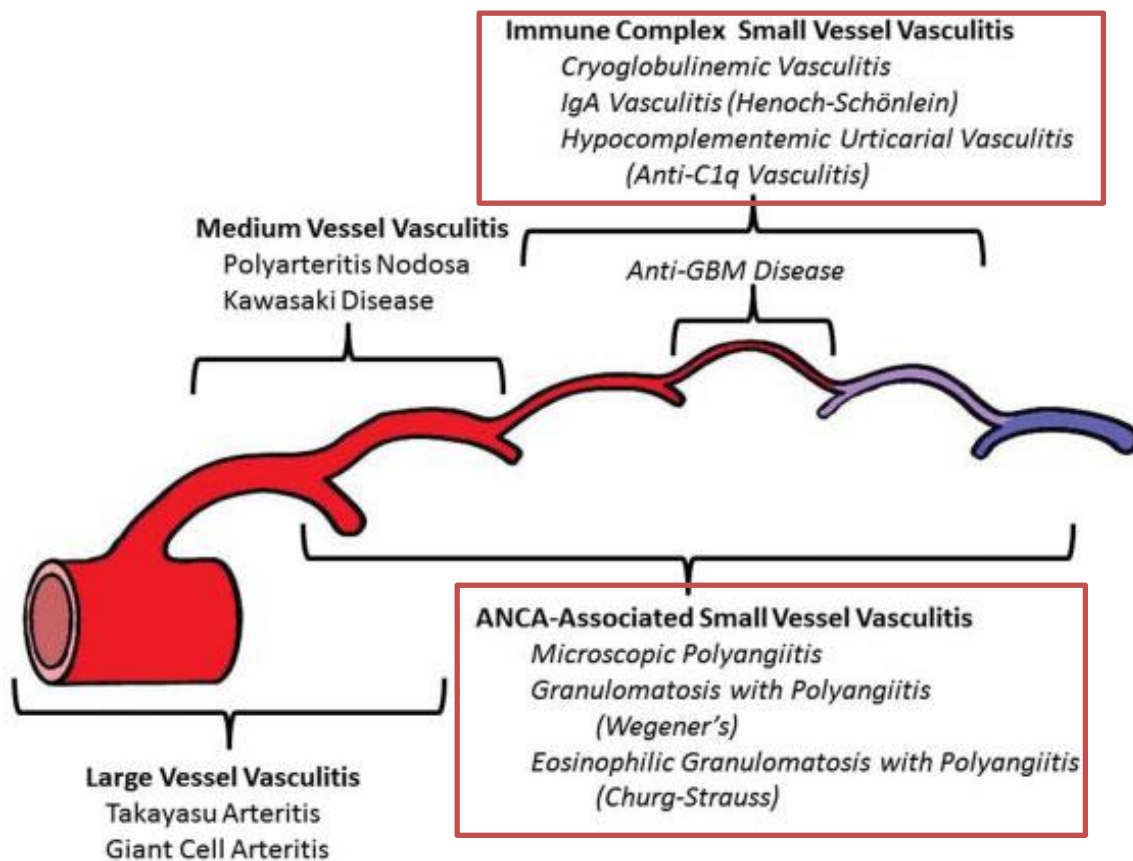


Abb. 8 Übersicht der Manifestationsorte im Gefäßsystem für die einzelnen Vaskulitis Erkrankungen (Abbildung entnommen aus: (Jennette, 2013))

Wie im vorherigen Teil dieser Arbeit beschrieben, lassen sich gerade diese kleinen Gefäße ausgezeichnet mit einem Kapillarmikroskop abbilden. Somit könnte es sein, dass sich der oben beschriebene Entzündungsvorgang an den Kapillaren als morphologische Veränderungen kapillarmikroskopisch darstellen lässt.

3 PATIENTEN UND METHODEN

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Projektnummer PV 4383) genehmigt.

PATIENTEN

3.1 KLEINGEFÄßVASKULITIS

Es wurden im Zeitraum von Januar 2013 bis August 2014 insgesamt 40 Patienten untersucht, die an einer Kleingefäßvaskulitis erkrankt waren und am UKE (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) behandelt wurden. Das Patientenkollektiv umfasste dabei 28 Patienten mit primären Anti-Neutrophile-cytoplasmatische Antikörper (ANCA) – assoziierten Vaskulitiden, davon 13 mit einer Granulomatösen Polyangiitis (GPA), 11 mit einer Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) und 4 mit einer eosinophilen granulomatösen Polyangiitis (EGPA). Die Patientengruppe der nicht-ANCA-assoziierten Vaskulitiden umfasste 12 Patienten. Diese Gruppe unterteilt sich in die Immunkomplex-Vaskulitiden (IgA-Vaskulitis, Kryoglobulinämische Vaskulitis, Anti-GBM-Vaskulitis) mit einem Patientenkollektiv von 6 Patienten. Die Gruppe „sonstige Vaskulitiden“, die keiner spezifischen Untergruppe zugeordnet werden konnten, umfasste ebenfalls 6 Patienten.

7 Patienten wurden zur Verlaufskontrolle nach größeren zeitlichen Abständen (zwischen 49 und 585 Tagen) erneut untersucht. Bei 4 Patienten fand die erste Untersuchung im Rahmen der Erstdiagnose der Kleingefäßvaskulitis statt und die zweite Untersuchung im Intervall der Besserung der Erkrankung. Somit ließ sich untersuchen, ob es eine Veränderung im Kapillarmuster gab. Die anderen 3 Patienten wurden im Verlauf der Remission ihrer Erkrankung untersucht, um zu dokumentieren, ob es auch Veränderungen am Kapillarmuster gibt, wenn die Krankheit durch die medikamentöse Therapie eingestellt ist.

3.2. VERGLEICHSKOLLEKTIV

3.2.1 NORMALPOPULATION

Das Gesamtkollektiv für den Normalbefund wurde von Dr. med. Oliver Sander aus der Poliklinik für Rheumatologie vom Universitätsklinikum Düsseldorf zur Verfügung gestellt. Die Daten stammen aus der Initiative „Rheumatruck 2009“, eine vom Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V. finanzierte Kampagne (Sander & Ostendorf, 2010). Um eine größtmögliche Vergleichsgruppe herzustellen, wurden pro Patient aus unserer Kohorte jeweils der Befund von drei gesunden Probanden aus der Normalbevölkerung hinsichtlich Alter und Geschlecht entsprechend ausgewählt. Somit ergibt sich bei 40 Vaskulitis Patienten ein Kollektiv an gesunden Probanden von 120 Personen.

3.2.2 GLOMERULONEPHRITIDEN

Im Zeitraum von Januar 2013 bis August 2014 wurden 17 Patienten untersucht, die an einer Glomerulonephritis erkrankt sind und am UKE behandelt wurden. Das Patientenkollektiv umfasst 5 Patienten, die an einer primären Glomerulonephritis erkrankt waren und 12 Patienten, die unter einer Immunkomplex-Glomerulonephritis litten.

3.3 PATIENTENBEZOGENE DATEN

3.3.1 LABORPARAMETER

Anhand der elektronisch gespeicherten Daten (Soarian Clinicals[®] und Soarian Health Archive[®]/ Siemens) der rheumatologischen und nephrologischen Abteilung des UKEs wurden die patientenbezogenen Parameter erhoben. Dabei handelte es sich um Alter, Geschlecht, CRP und die gegebenenfalls benötigte Verlaufsdokumentation, um den Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) erheben zu können.

3.3.2 AKTIVITÄTSPARAMETER

Um die Aktivität der SVV abzubilden, wird in dieser Arbeit das c-reaktive Protein (CRP), als auch der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) verwendet.

C-REAKTIVES PROTEIN (CRP)

Zahlreiche Studien empfehlen die regelmäßige Kontrolle des CRPs, um den Verlauf der Erkrankung abschätzen zu können (Jayne et al., 2003, Langford, 2012). In einer Veröffentlichung der European League Against Rheumatism (EULAR) über das Management und Therapie der Kleingefäßvaskulitiden wird ebenfalls die Empfehlung ausgesprochen, standardmäßige Kontrollen der Entzündungsparameter durchzuführen, um u.a. den Krankheitszustand einschätzen zu können (Mukhtyar et al., 2009a, Yates et al., 2016). Hind et al. wiesen schon 1985 eine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität der Vaskulitis und dem CRP nach. So war die CRP-Konzentration bei Patienten mit aktiver Vaskulitis Erkrankung erhöht und fiel bei klinischer Remission ab (Hind et al., 1985).

AKTIVITÄTSSCORE - BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE (BVAS)

Für die Bestimmung der Aktivität der Kleingefäßvaskulitiden wurde der Birmingham Vasculitis Activity Score (Version 3) verwendet (Anhang: Vordruck). Diese Version eignet sich laut aktueller Studienlage gut, um die Aktivität der Erkrankung mit Hilfe eines Scores zu erfassen (Suppiah et al., 2011, Mukhtyar et al., 2009b, Merkel, 2012).

METHODEN

3.4 VERGLEICH DER MIKROSKOPE

Es wurden 30 Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz vor Beginn der kapillarmikroskopischen Untersuchung der Vaskulitis Patienten mit zwei unterschiedlichen Mikroskopen parallel untersucht. Damit sollte gewährleistet werden, dass das USB-Mikroskop DigiMicro2.0[®] Mikroskop von dnt im Stande ist, das gleiche Kapillarmuster abzubilden, wie das schon verifizierte USB-Mikroskop Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®] von Micron.

Aufgrund der ausgezeichneten Übereinstimmung der Ergebnisse (siehe 4.1 Mikroskope im Vergleich) wurde die Kapillarmikroskopie der Vaskulitis Patienten dann mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop von dnt durchgeführt. Grund hierfür waren die einfachere Handhabung am Patientenbett sowie der flexiblere Umgang mit dem Gerät.

3.5 VERGLEICH DER UNTERSUCHER

Es wurden 64 Patienten, die in rheumatologischer oder nephrologischer Behandlung am UKE waren, kapillarmikroskopisch mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop untersucht. Die Befundung der Bilder wurde verblindet zum untersuchten Probanden von einem erfahrenen Untersucher (PD Dr. Iking-Konert) sowie der eingewiesenen und entsprechend der Weiterbildung (u.a. Teilnahme an einem Kapillarmikroskopie Workshop) geschulten Medizinstudentin (Anne Rörig) durchgeführt. Die Erhebung des Bildbefundes erfolgte gemäß dem geschilderten Vorgehen unter „3.6 Erhebung und Befundung der Daten“. Bei der Befundung der Bilder orientierten sich beide Personen an der unter „3.6 Erhebung und Befundung der Daten“ aufgeführten Terminologie.

3.6 ERHEBUNG UND BEFUNDUNG DER DATEN

3.6.1 TECHNISCHE DATEN

Bei dem verwendeten Kapillarmikroskop handelte es sich um das USB-Auflichtmikroskop DigiMicro2.0[®] von dnt (Abbildung 9 und Abbildung 10). Die Brennweite war stufenlos einstellbar, es konnten Vergrößerungen von 10-fach bis 250-fach erreicht werden. Die Lichtquelle bestand aus 8 LED-Leuchten, die ringförmig um die Linse angeordnet waren. Die Helligkeit ließ sich variabel während des Mikroskopierens einstellen. In das Mikroskop war ein CMOS-Bildsensor 2,0 Mega Pixel eingebaut, der ein gleichzeitiges Mikroskopieren und Fotografieren möglich machte. Von dieser wurde per USB-Kabel das Bild auf einen Computerbildschirm übertragen.

Über das Programm „MicroCapture DNT“ konnten die Aufnahmen als Grafikdatei gespeichert und gegebenenfalls (ggf.) noch bearbeitet werden. Die Bilder wurden mit einer Nummer benannt, die sich aus der Patienten-ID ergab, so dass jedes Bild eindeutig einer der jeweiligen Krankheiten zugeordnet werden konnte. Für jede Patienten-ID gab es einen separaten Ordner, in dem die Bilder abgelegt wurden.



Abb. 9 USB-Auflichtmikroskop DigiMicro2.0[®] von dnt (eigene Aufnahme)



Abb.10 USB-Auflichtmikroskop DigiMicro2.0[®] von dnt mit Anschluss an den PC zur Kapillarmikroskopie (eigene Aufnahme)

Bei dem Vergleichsmikroskop handelte es sich um das Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®] von Micron (Abbildung 11 und Abbildung 12). Es ermöglicht eine bis 210-fache Vergrößerung mit einem beidseitigen Grob- und Feintrieb zur Scharfstellung. Bei der integrierten Beleuchtung handelte es sich um weiße, flimmerfreie LED-Beleuchtung. Um Reflektionen auszuschalten, konnte man am Objektiv drehen. Dieses Mikroskop verfügte ebenfalls über einen USB-Anschluss mit dem die Fotoaufnahme an den PC übertragen werden konnte.



Abb. 11 Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop® von Micron (Quelle: Bedienungsanleitung des gleichnamigen Mikroskops)



Abb. 12 Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop® von Micron mit Anschluss an den PC (Quelle: <http://www.di-li.eu/kapillarmikroskop-usb-laptop-kn.JPG>)

3.6.2 DURCHFÜHRUNG UND TERMINOLOGIE

DURCHFÜHRUNG

Die Untersuchung folgte einem festgelegten Schema. Von jedem Probanden wurden jeweils drei Finger pro Hand untersucht. Die Reihenfolge war immer die gleiche. Begonnen wurde stets mit der linken Hand sowie dem Mittelfinger, Ringfinger und abschließend dem kleinen Finger. An jedem Finger wurde zunächst eine Übersichtsaufnahme (50-fache Vergrößerung) angefertigt und anschließend mindestens eine Detailaufnahme (100-200fache Vergrößerung) von auffälligen Strukturen gemacht.

Das Vorgehen war für den Vergleich der Mikroskope das Gleiche. Allerdings wurde dabei auf eine Übersichtsaufnahme verzichtet und nur eine Detailaufnahme gemacht. Dabei war es wichtig, dass beide Mikroskope den gleichen Bereich der Nagelfalz abbildeten. Deshalb wurde jeweils die Mitte der Nagelfalz gewählt. Der Bildausschnitt für das Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop® von Micron war immer auf 1mm eingestellt. Da der Bildausschnitt für das DigiMicro2.0® von dnt größer war, wurde der entsprechende mm ausgemessen und anschließend im Bild vermerkt. Die Befundung der Bilder bezog sich somit immer auf denselben 1mm großen Bildausschnitt.

Für die richtige Interpretation der Kapillarmikroskopie ist es wichtig eine einheitliche Nomenklatur zu verwenden, die den erkennbaren pathologischen Veränderungen die richtigen Terminologien zuweist. Die Nomenklatur, die im internationalen Sprachgebrauch verwendet wird, ist weiterhin sehr uneinheitlich (Richter et al., 2013). Die dieser Dissertation zugrunde liegende Befundung der Bilder beruhen auf dem vom Rheumazentrum Rhein-Ruhr veröffentlichten Farbatlas und entsprechender Nomenklatur der Terminologie (Sander et al., 2012, 2.Auflage).

Für die Auswertung bezüglich des Vergleichs der Mikroskope, dem Vergleich der Untersucher sowie der Erhebung der Daten der Vaskulitiskohorte, die sich nicht auf den Vergleich mit der Normalpopulation beziehen und der Glomerulonephritis-Kohorte wurde die exakte Anzahl der Kapillaren in dem entsprechenden Bildausschnitt ausgezählt. Neben der Gesamtanzahl wurde die Anzahl der jeweiligen morphologischen Veränderung (Haarnadelform, Kaliberschwankung, Ektasie, Megakapillare, Verzweigungen, Büschelkapillare, Elongation, Torquierung, Kapillardichte) ausgezählt und in der Excel-Maske dokumentiert. Der Bildausschnitt betrug jeweils 2,25mm und somit beziehen sich alle Angaben der Kapillaranzahl für die jeweilige morphologische Veränderung auf diese mm-Angabe. Nur die Kapillardichte ist als Kapillaranzahl pro mm definiert. Entsprechend dieser Vorgabe wird diese pro mm angegeben. In Bezug auf die funktionellen Veränderungen (Ödem, Blutung, Fluss, Füllung) wurde geprüft ob solche vorliegen und es dann entsprechend in dem Excel-Dokument gekennzeichnet. Die Veränderung „Fluss“ wurde nur bei dem Vergleich der Mikroskope berücksichtigt.

Bei manchen Patienten war es aufgrund von Pflastern, Verbänden oder Ähnlichem nicht möglich an allen ausgewählten Fingern eine Bildaufnahme anzufertigen. Dieser Umstand wurde dann mit „Bildaufnahme nicht möglich“ oder „keine Bildaufnahme vorhanden“ gekennzeichnet.

Die Daten, die sich auf die Normalpopulation beziehen, stammen aus der Rheuma Truck Kohorte 2009 (Sander & Ostendorf, 2010). Für den Vergleich mit der Normalpopulation wurde die Auswertung für die Vaskulitiskohorte dem Vorgehen aus Düsseldorf angepasst. Der kapillarmikroskopische Befund wurde in Bezug auf die morphologischen Veränderungen (Haarnadelform, Kaliberschwankung, Ektasie, Megakapillare, Verzweigungen, Büschelkapillare, Elongation, Torquierung) an den Kapillaren semiquantitativ in 20%-Schritten bewertet. Bei der Auswertung der Kapillardichte wurden die Kapillaren zwar gezählt, dokumentiert wurde aber nur, ob eine Abweichung von der Norm (<7 Kapillaren pro mm) vorliegt oder nicht. Für die funktionellen Veränderungen (Ödem, Blutung, Füllung) wurde genauso verfahren wie oben beschrieben.

TERMINOLOGIE

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Nomenklatur sowie die entsprechende Terminologie orientiert sich an dem *Taschenatlas Kapillarmikroskopie* von O.Sander, C.Iking-Konert und B.Ostendorf (2.Auflage, 2012) und sind im Folgenden aufgeführt. Die morphologischen Veränderungen sind wie folgt definiert:

Haarnadelform

Die Haarnadelform entsteht durch den parallelen Verlauf von afferentem (8-10 μ m) und efferentem (10-14 μ m) Schenkel. Dabei sollte der Abstand zwischen den beiden Schenkeln etwa 20 μ m entsprechen. Eine Verschmälerung, die im Extremfall sogar zu einer Kreuzung führen kann, wird definitionsgemäß noch zu dieser Form gerechnet. Diese Abweichung entsteht dadurch, dass die Schenkel auch übereinander liegen können, welches sich dann in der zweidimensionalen Darstellung als Kreuzung abbildet.



Abb. 13 Haarnadelförmige Kapillaren (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Torquierung

Diese Form ist definiert durch ein mindestens zweimaliges Kreuzen des afferenten und efferenten Schenkels.

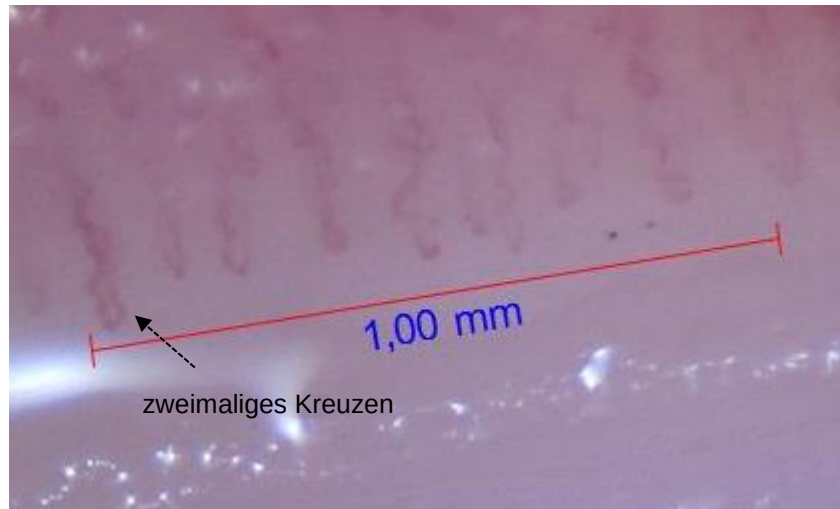


Abb. 14 Torquierung (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Kaliberschwankung

Diese Kapillarveränderung zeichnet sich dadurch aus, dass die Dicke eines Schenkels um mehr als 50% variiert. Bei dieser Definition ist das physiologische Lumen von afferentem (8-10 μ m) und efferentem (10-14 μ m) Schenkel zu beachten.

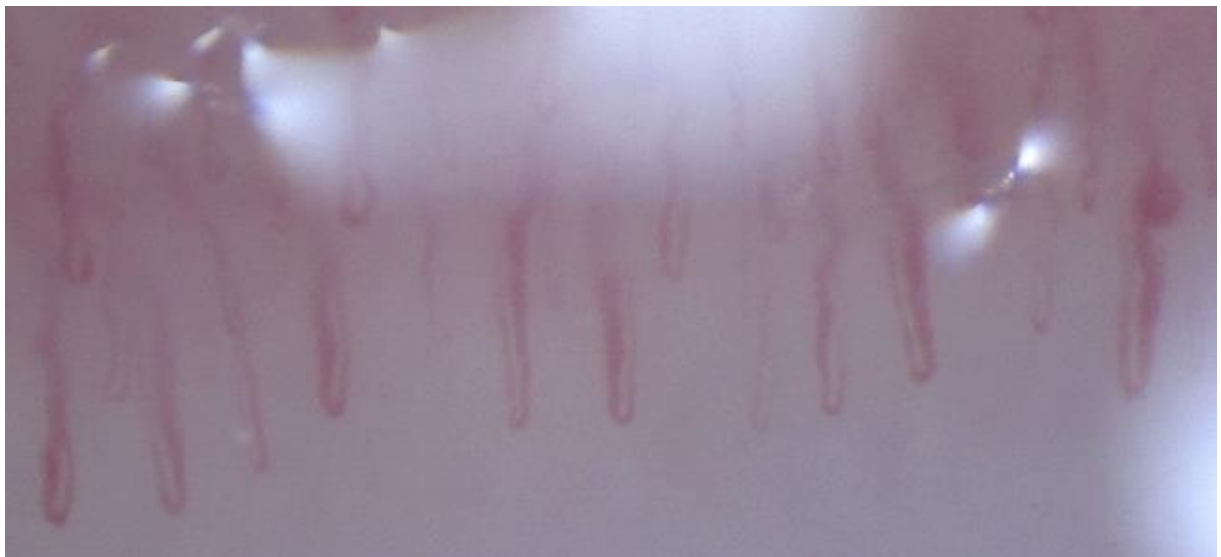


Abb. 15 Kaliberschwankungen (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Ektasie

Die Ektasie ist definiert als Aufweitung des Lumens um über 50%. Diese Aufweitung betrifft entweder den Scheitel oder einen ganzen Schenkel. Im Gegensatz zu den Kaliberschwankungen ist bei mehreren Kapillaren immer der gleiche Abschnitt, insbesondere der Scheitel, erweitert.

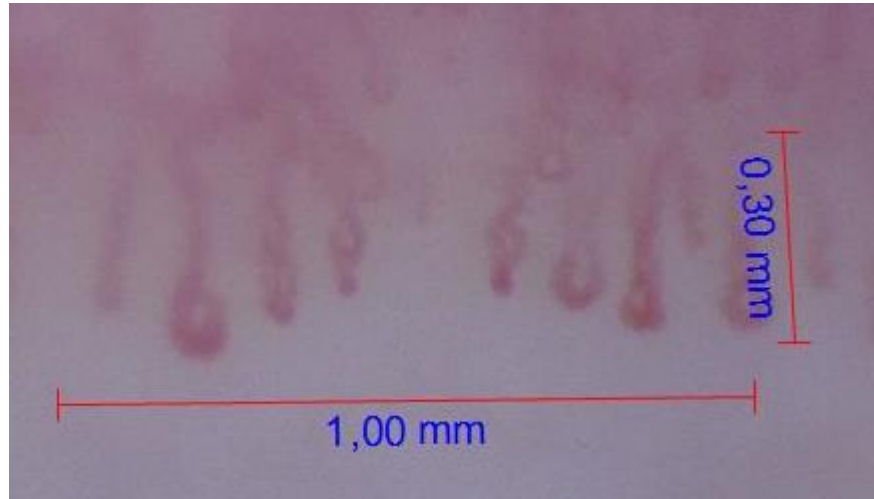


Abb. 16 Ektasien (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Megakapillare

Die Megakapillare ist als Extremform der Ektasie aufzufassen, bei der es zu einer Aufweitung des Kapillarlumens um über 50µm kommt.

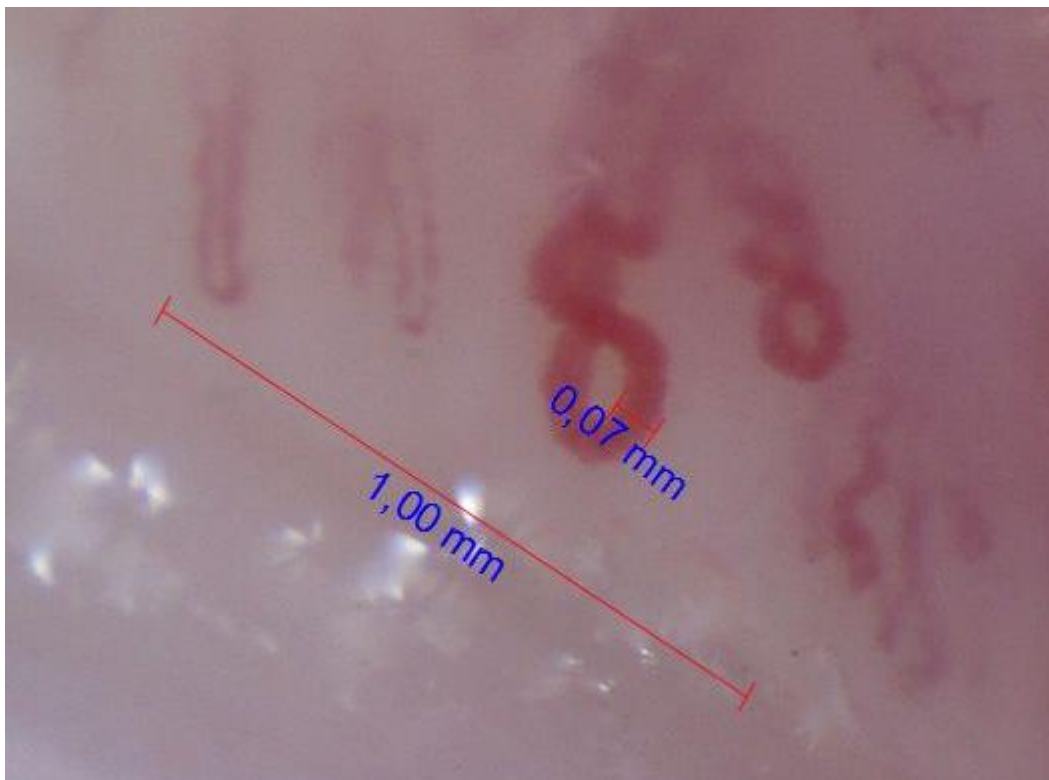


Abb. 17 Megakapillare mit einem Durchmesser von 0,07mm (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Verzweigung

Bei den Verzweigungen ist die gewohnte gradlinige Architektur der Kapillaren aufgehoben und durch abnorme Verbindungen zwischen afferentem und efferentem Schenkel ersetzt. Im Extremfall kommt es sogar zu Gefäßneubildungen.

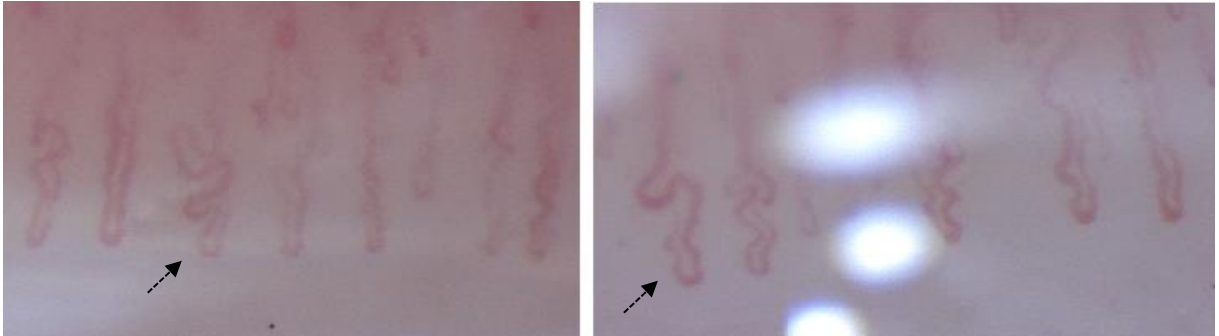


Abb. 18 Verzweigungen; exemplarisch jeweils eine mit (---->) markiert (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Büschelkapillare

Die Büschelkapillare stellt eine ausgeprägte Form der Verzweigung dar.

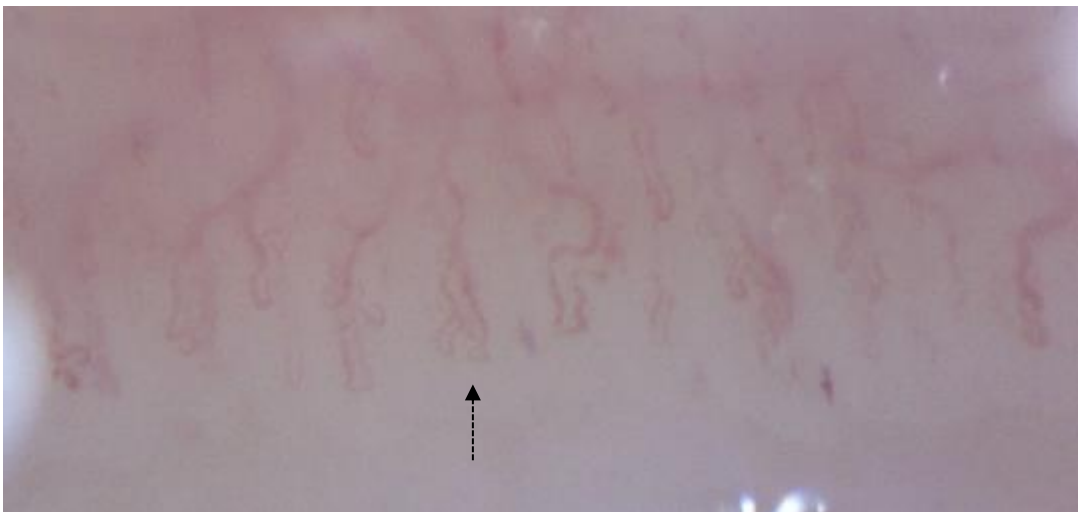


Abb. 19 Büschelkapillaren; exemplarisch eine mit (---->) markiert (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Elongation

Der Normalbefund zeichnet sich durch Kapillaren aus, die eine Länge von 200 – 400 μm haben. Von Elongation spricht man, wenn einzelne oder mehrere Kapillaren um 50% verlängert sind bzw. eine Länge von über 350 μm aufweisen. Kompensatorisch kann diese Veränderung zu Torquierung oder Büschelung führen.

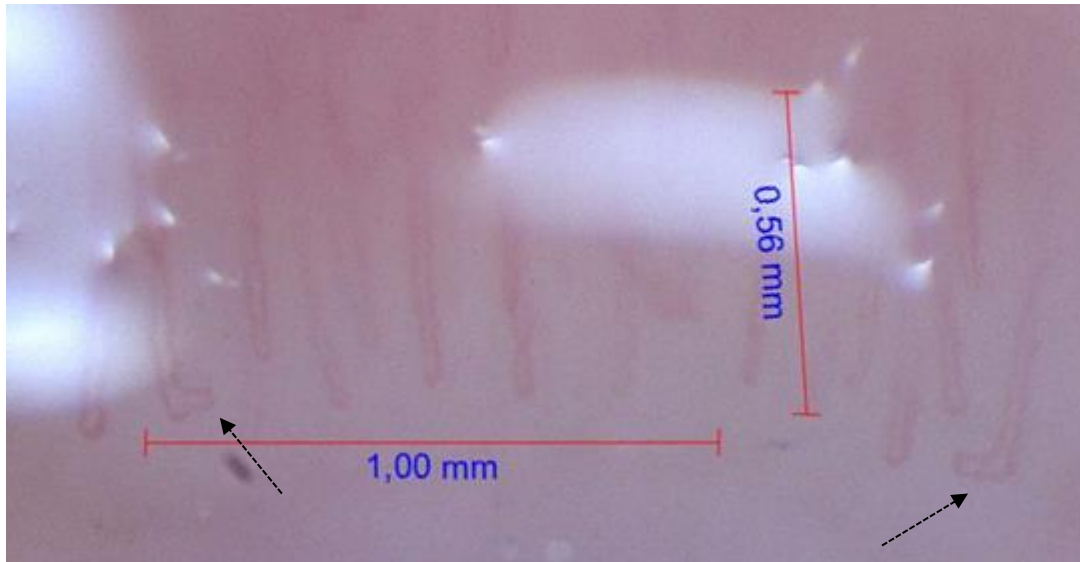


Abb. 20 Elongationen; exemplarisch mit (---->) markiert, diese Kapillaren weisen sogar schon ein Abknickung aufgrund ihrer Länge auf (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Undefinierte Morphologie

Bei diesen Kapillaren handelt es sich um Gefäße, die zwar durch das Kapillarmikroskop sichtbar gemacht werden können, bei denen aber keine genaue Einordnung zu einer der oben aufgezählten Morphologien möglich ist.



Abb. 21

Darstellung mehrerer unklarer Morphologien, die somit als undefiniert eingestuft worden sind
(Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Die funktionellen Veränderungen sind wie folgt definiert:

Kapillardichte

Von einer normalen Dichte spricht man, wenn sich 7 - 17 Kapillaren pro Millimeter verteilen. Unterschreitet die Anzahl der Kapillaren diesen Wert, spricht man von Ratifizierung bzw. von Kapillarverlust. Man unterscheidet weiter zwischen fokalem und diffusem Verlust der Kapillaren. Während bei dem diffusen Verlust die Minderung der Kapillaren willkürlich erscheint, lässt sich dem fokalen Verlust ein bestimmter Bereich im Nagelwall zuordnen, die sogenannte avaskuläre Zone. In dieser Doktorarbeit wurde nicht zwischen einem fokalen und diffusen Verlust der Kapillaren unterschieden, sondern die Kapillardichte als pathologisch eingestuft, wenn die Anzahl der Kapillaren weniger als 7 pro mm betrug.

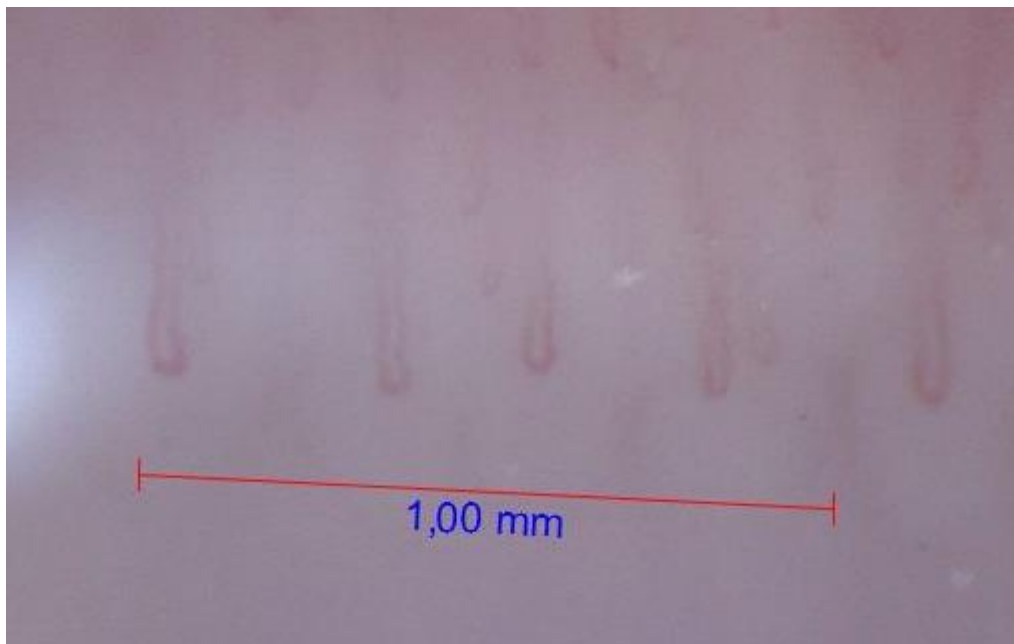


Abb. 22 verminderte Kapillardichte mit 4 Kapillaren/mm (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Ödem

Das Ödem ist Ausdruck einer extrakapillären dermalen Flüssigkeitszunahme. Kapillarmikroskopisch sichtbar wird es durch die helle Papille (Lichthof), eine verwaschene Struktur und einen hellen Schimmer. Es entsteht der Eindruck, als ob man das Bild nicht „scharf stellen“ könne.



Abb. 23 Ödem (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Blutung

Die Blutung stellt sich im Kapillarmikroskop durch den extravasalen Nachweis von Erythrozyten oder deren Abbauprodukte dar. Des Weiteren kann man die Blutungen in eine Typ A und B Blutung einteilen. Typ A ist eine punktförmige Mikroblutung und Typ B stellt sich als größere konfluierende Blutung dar. Von dieser Unterteilung wurde aber in dieser Doktorarbeit Abstand genommen und nur dokumentiert, dass eine Blutung vorhanden war.



Abb. 24 Blutung, die einer größeren konfluierenden Blutung vom Typ B entspricht (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Sludge

Als Sludge bezeichnet man die sichtbare Aggregation der Erythrozyten mit reversiblen Abbruch des Flusses in der überwiegenden Anzahl der eingesehenen Kapillaren. Auf die Veränderung wurde bei dieser Doktorarbeit nur im Rahmen der „Vergleich der Mikroskope“ geachtet.



Abb. 25 Sludge; mit (---->) markiert

(Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

Füllung

Die Füllung der Kapillaren kann sich in Abgrenzung zur normal gefüllten Kapillare als vermindert oder vermehrt gefülltes Gefäß darstellen.



Abb. 26 Kapillaren mit normalem Füllungszustand (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)



Abb. 27 Kapillaren mit vermindertem Füllungszustand (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)



Abb. 28 Kapillaren mit vermehrtem Füllungszustand (Quelle: eigene Aufnahme; erstellt mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop)

3.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die systematische Erfassung der Daten erfolgte mittels Excel[®] von Microsoft[®]. Zur statistischen Analyse der Messdaten wurde die Analysesoftware SPSS[®] Statistics Version 20 verwendet.

4 ERGEBNISSE

4.1 VERGLEICH DER MIKROSKOPE

Um die Mikroskope zu vergleichen, sind die Mittelwerte der Kapillaranzahl der jeweiligen morphologischen Veränderung getrennt nach Mikroskop aufgeführt (Tabelle 1; Diagramm 1). Die Angabe der Mittelwerte bezieht sich auf alle Finger der Patienten und pro 1mm Bildausschnitt. Ebenfalls enthält die Tabelle die entsprechende Differenz der Mittelwerte, die sich auf den jeweiligen Mittelwert von Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop® in Bezug auf das DigiMicro2.0® Mikroskop bezieht. Der absolute Unterschied beträgt zwischen 0,002 bis 0,155 Kapillaren.

Die Reliabilität der einzelnen Veränderungen ist in der letzten Spalte aufgelistet. Diese nimmt Werte zwischen 0,996 und 1,0 an.

Tabelle 1 Vergleich der morphologischen Veränderung in Abhängigkeit der unterschiedlichen Mikroskope

Morphologische Veränderung	Mikroskop 1* MW [Kapillaren/mm]	Mikroskop 2* MW [Kapillaren/mm]	mittlere Differenz	Paralleltest-Reliabilität der Skala
Haarnadelform	2,82	2,98	- 0,155	0,996
Kaliberschwankung	0,34	0,36	- 0,024	1,0
Ektasie	0,02	0,02	- 0,002	1,0
Megakapillare	0,34	0,35	- 0,009	0,998
Verzweigungen	0,63	0,66	- 0,029	0,999
Büschelkapillare	0,19	0,20	- 0,013	1,0
Elongation	0,90	0,10	- 0,006	1,0
Torquierung	2,01	1,78	0,223	1,0
Kapillardichte	5,98	5,89	0,085	0,975

(Mikroskop 1* = DigiMicro2.0® Mikroskop; Mikroskop 2* = Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop®; MW = Mittelwert)

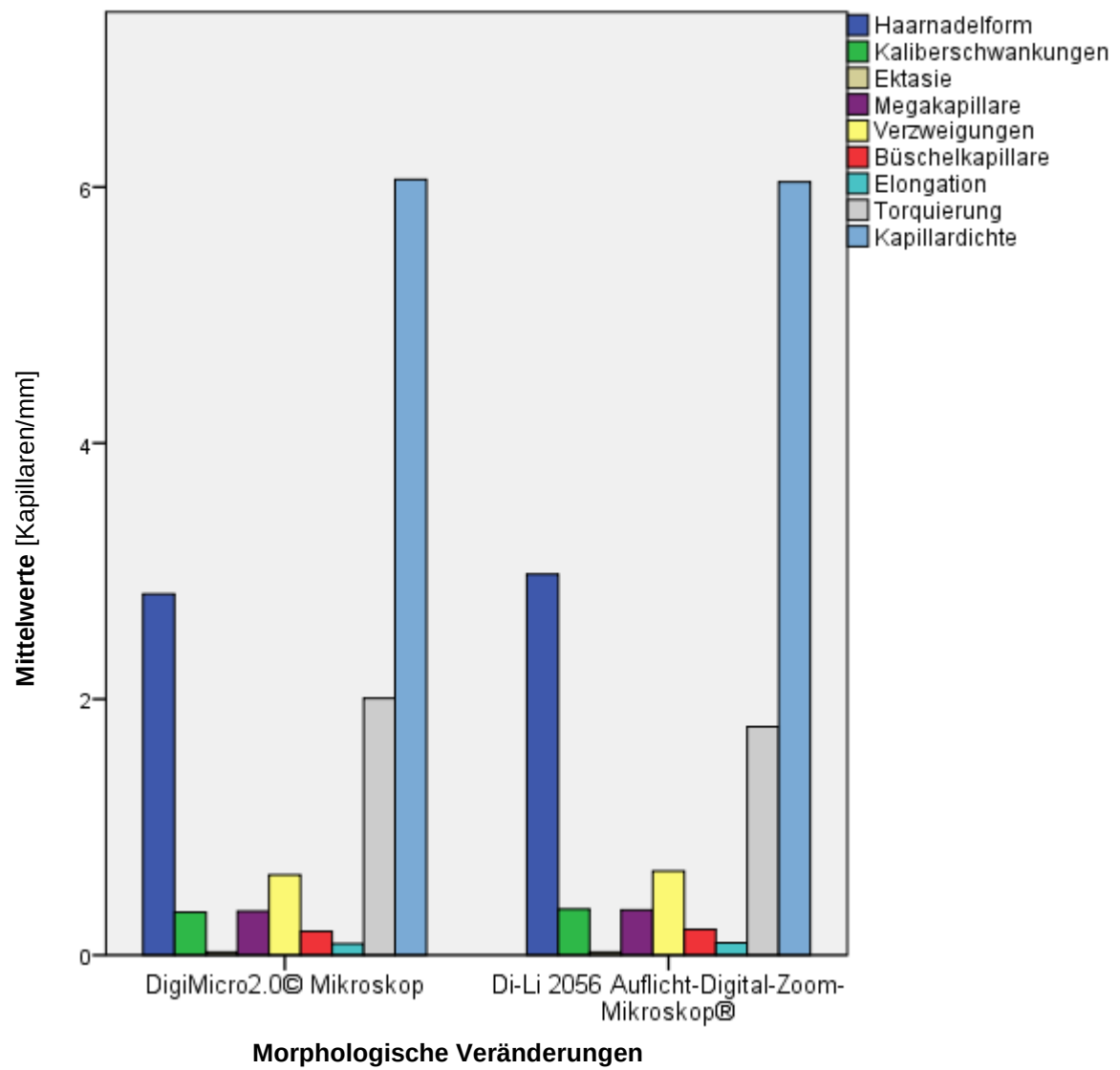


Diagramm 1 Mittelwerte der morphologischen Veränderung in Abhängigkeit des verwendeten Mikroskops

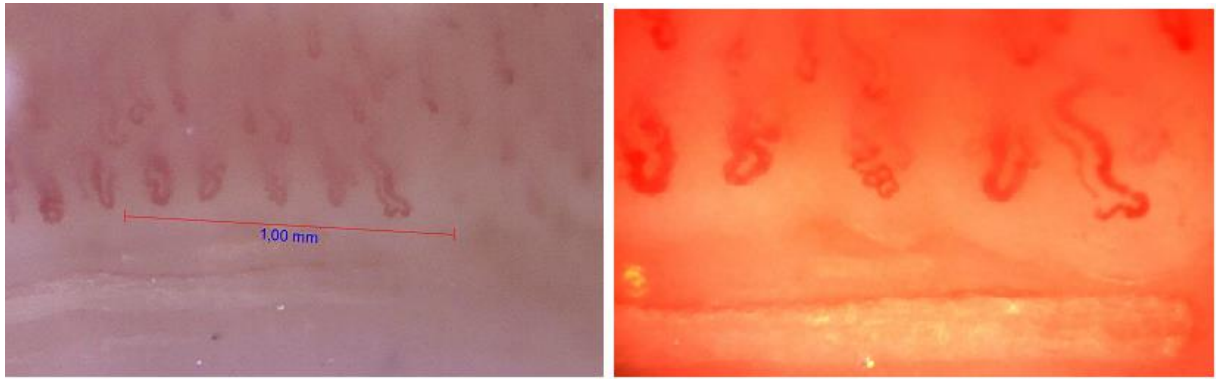


Abb. 29 Kapillarmikroskopieaufnahme desselben Bildausschnitts einer Patientin aus der rheumatologischen Ambulanz des UKEs. Linke Aufnahme wurde mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop gemacht und die rechte Aufnahme mit dem Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®].
(Quelle: eigene Aufnahme)

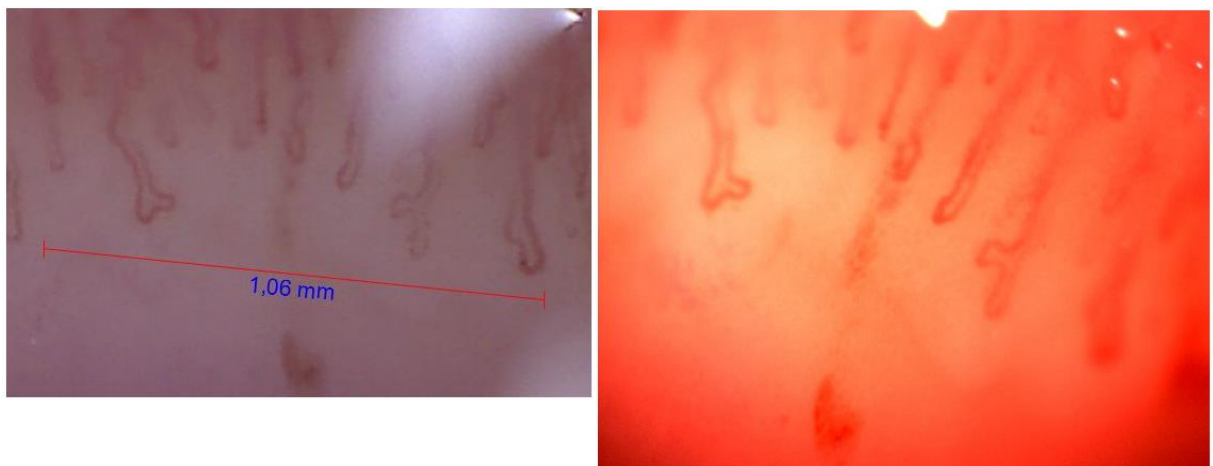


Abb. 30 Kapillarmikroskopieaufnahme desselben Bildausschnitts eines Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz des UKEs. Linke Aufnahme wurde mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop gemacht und die rechte Aufnahme mit dem Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®].
(Quelle: eigene Aufnahme)

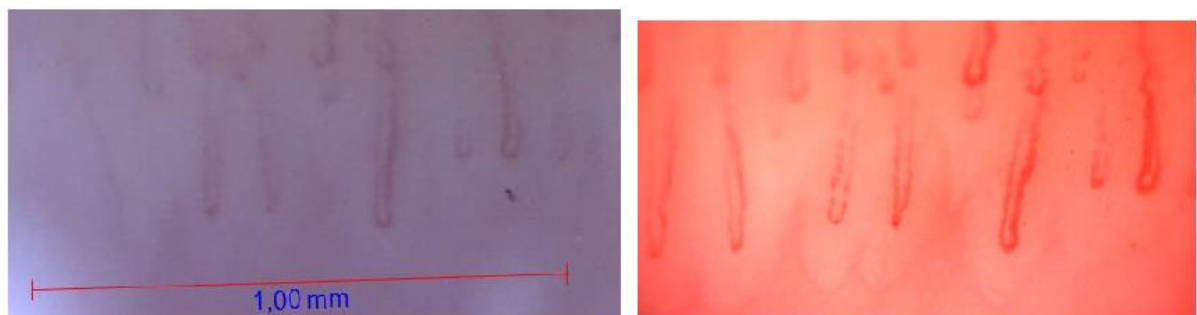


Abb. 31 Kapillarmikroskopieaufnahme desselben Bildausschnitts einer Patientin aus der rheumatologischen Ambulanz des UKEs. Linke Aufnahme wurde mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop gemacht und die rechte Aufnahme mit dem Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®].
(Quelle: eigene Aufnahme)

Um die jeweiligen funktionellen Veränderung getrennt nach Mikroskop darzustellen, sind diese als prozentuale Häufigkeiten tabellarisch aufgeführt (Tabelle 2).

Die größte Differenz zeigt sich dabei für den Parameter „Fluss“, der gemessen mit dem DigiMicro2.0[®] Mikroskop an 77,2% aller Finger normal ist und bei der Messung mit dem Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®] an 75,0% aller Finger einen normalen Fluss aufweist.

Der Test nach McNemar kommt in allen Fällen zu dem Schluss die Nullhypothese zu behalten. Somit zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Mikroskopen.

Tabelle 2 Vergleich der funktionellen Veränderung in Abhängigkeit der unterschiedlichen Mikroskope

funktionelle Veränderung		Mikroskop 1* (in %)	Mikroskop 2*(in %)	McNemar Test Signifikanz
Ödem	normal	78,3	76,7	1,0 Nullhypothese behalten.
	vorhanden	0,6	0,6	
Blutung	normal	76,1	74,4	1,0 Nullhypothese behalten.
	vorhanden	2,8	2,8	
Fluss	normal	77,2	75,0	1,0 Nullhypothese behalten.
	sludge	1,7	2,2	
Füllung	normal	68,3	67,8	0,5 Nullhypothese behalten.
	vermindert	7,3	6,1	
	vermehrt	3,3	3,3	
Insgesamt nicht auswertbar/fehlend		21,1	22,8	

(Mikroskop 1* = DigiMicro2.0[®] Mikroskop; Mikroskop 2* = Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®]; MW = Mittelwert)

4.2 VERGLEICH DER UNTERSUCHER

Für diesen Vergleich wurde die kapillarmikroskopische Bilddokumentation von insgesamt 64 Patienten von zwei unterschiedlichen Personen ausgewertet. Da von den 64 Patienten jeweils drei Bilder pro Hand gemacht worden sind, ergibt sich ein theoretischer Datenumfang von insgesamt 384 Bildern. Von 20 Fingern konnte keine Aufnahme angefertigt werden. 364 Bilder wurden von den beiden Untersuchern ausgewertet, wobei beide Untersucher 54 Bilder als nicht auswertbar eingestuft haben. Somit liegt die Anzahl der ausgewerteten Bilder bei 314 (Diagramm 2).

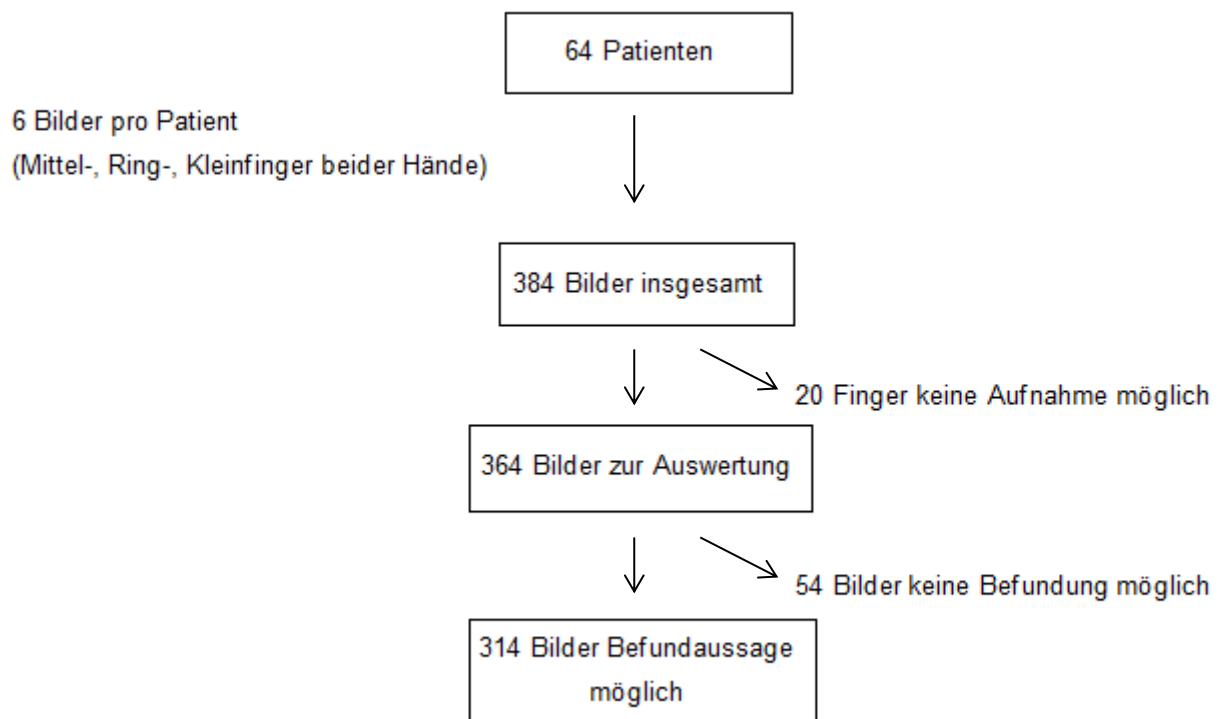


Diagramm 2 Flussdiagramm der einbezogenen Patienten

Um die Ergebnisse der Untersucher gegenüber zu stellen, werden in Tabelle 3 jeweils die Mittelwerte der Anzahl der Kapillaren zu der zugehörigen morphologischen Veränderung getrennt für die Untersucher angegeben. Daneben ist die mittlere Differenz, die sich aus dem Mittelwert von Untersucher A abzüglich des Mittelwerts von Untersucher B ergibt, aufgeführt. Der absolute Unterschied beträgt zwischen 0,010 und 0,447.

In der letzten Spalte ist die Reliabilität der Skala zu den einzelnen morphologischen Veränderungen angegeben. Diese nimmt Werte zwischen 0,827 bis 0,954 an.

Bezüglich der Mittelwerte kann der größte Unterschied (absolut 0,447 Kapillaren) bei der Auswertung zwischen den Kapillaren festgestellt werden, die morphologisch nicht definiert werden konnten (Tabelle 3; Diagramm 3). Darauf folgen mit 0,387 Kapillaren als absolute Differenz die Kapillaren, die als torquiert eingeordnet worden sind. Die geringste Differenz findet sich bei den

Kapillaren, die als Megakapillare und als Büschelkapillare eingeordnet worden sind. Sie liegt bei 0,010 Kapillaren bzw. 0,014 Kapillaren. Eine ebenfalls geringe absolute Differenz findet sich mit 0,060 Kapillaren bei der morphologischen Veränderung „Verzweigungen“.

Die höchste Reliabilität mit 0,954 ergibt sich bei der Auswertung für die haarnadelförmigen Kapillaren. Die geringste Reliabilität von 0,827 findet sich bei den Kapillaren, die als torquiert eingestuft worden sind. (Tabelle 3)

Tabelle 3 Auswertung der morphologischen Veränderungen von zwei Untersuchern

Morphologische Veränderung	Untersucher A [Kapillaren/mm]	Untersucher B [Kapillaren/mm]	mittlere Differenz	Paralleltest-Reliabilität der Skala
Gesamtanzahl der Kapillaren*	11,6	12,02	-0,361	0,947
undefinierte Morphologie	1,85	2,30	-0,447	0,924
Haarnadelform	5,90	5,78	0,119	0,954
Kaliberschwankung	0,99	1,17	-0,177	0,900
Ektasie	0,69	0,87	-0,184	0,913
Megakapillare	0,02	0,03	-0,010	0,877
Verzweigungen	1,75	1,69	0,060	0,920
Büschelkapillare	0,22	0,20	0,014	0,839
Elongation	0,49	0,70	-0,217	0,903
Torquierung	1,21	0,82	0,387	0,827
Kapillardichte	6,42	6,71	-0,292	0,911

*) Kapillaranzahl bezogen auf den gesamten Bildausschnitt (Kapillaren/2,25mm)

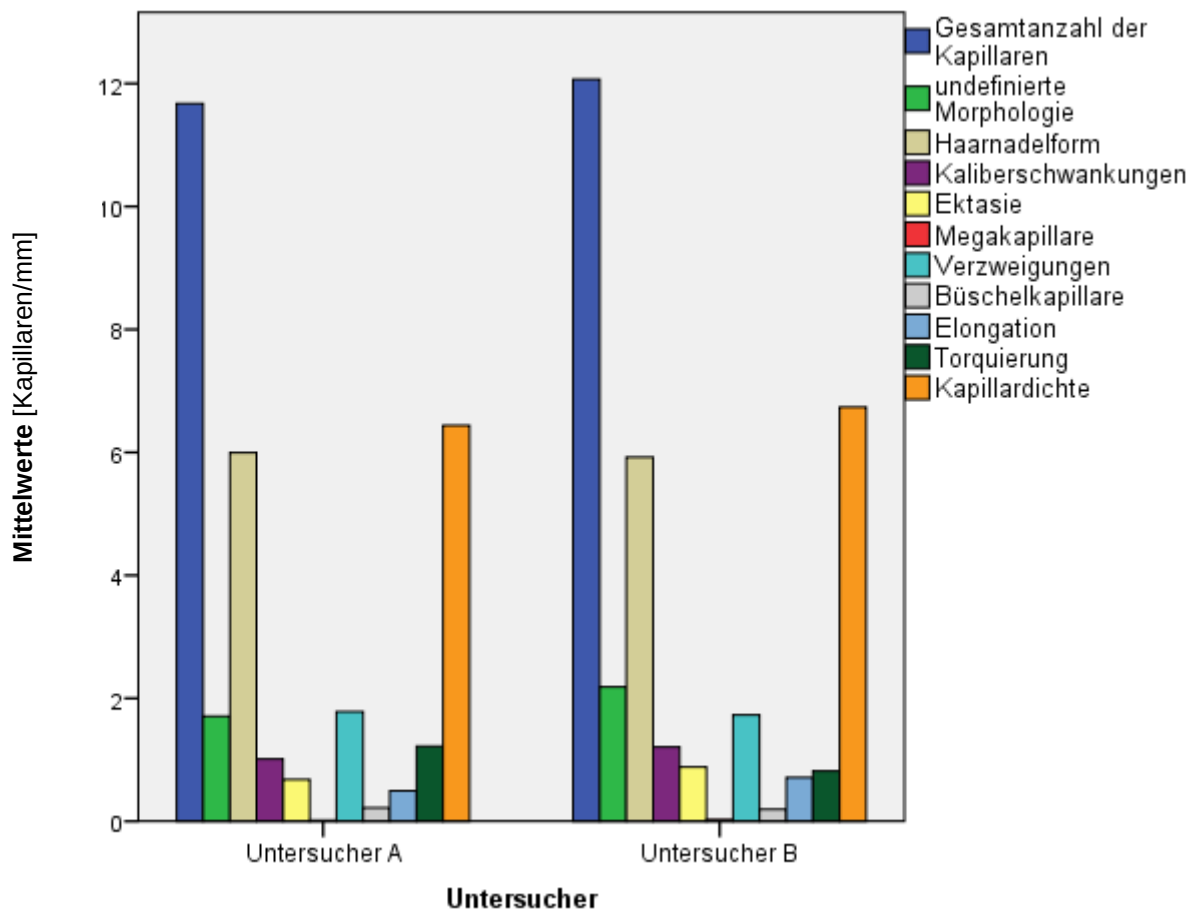


Diagramm 3 Vergleich der Mittelwerte für die einzelnen morphologischen Veränderungen getrennt nach Untersucher

Um die funktionellen Veränderungen getrennt nach dem jeweiligen Untersucher zu vergleichen, wurde von diesen die prozentuale Häufigkeit berechnet (Tabelle 4).

Dabei ergibt sich der größte Unterschied für die Bewertung des Füllungszustandes. Untersucher B hat in 51,3% einen verminderten Füllungszustand bemerkt, wohingegen Untersucher A das nur in 38,0% der Fälle gesehen hat. Untersucher A hat Gefäße in 5,7% als „vermehrt gefüllt“ eingestuft, während Untersucher B das nur bei 2,6% der Finger bemerkt hat.

Auch die funktionelle Veränderung „Ödem“ wurde von Untersucher A häufiger gesehen (6,5% der Finger) als von Untersucher B (2,9% der Finger), wohingegen eine Blutung von beiden Untersuchern nahezu gleich häufig vermerkt wurde.

Der Test nach McNemar weist bei der funktionellen Veränderung „Blutung“ eine Signifikanz von 0,07 auf und kommt somit zu dem Schluss, dass die Nullhypothese behalten werden kann. Es besteht also kein signifikanter Unterschied. Bezogen auf „Ödem“ und „Füllung“ muss die Nullhypothese abgelehnt werden.

Tabelle 4 prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung getrennt nach Untersucher aufgeführt

funktionelle Veränderung		Untersucher_A (in %)	Untersucher_B (in %)	McNemar Test Signifikanz
Ödem	normal	76,3	78,9	0,006 Nullhypothese ablehnen.
	vorhanden	6,5	2,9	
	fehlend [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]*	17,2 [12,0]	18,5 [13,3]	
Blutung	normal	77,3	75,5	0,070 Nullhypothese behalten.
	vorhanden	5,2	6,8	
	fehlend [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]*	17,4 [12,2]	17,7 [12,5]	
Füllung	vermindert	38,0	51,3	0,000 Nullhypothese ablehnen.
	normal	38,8	28,4	
	vermehrt	5,7	2,6	
	fehlend [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]*	17,4 [12,2]	17,7 [12,5]	

*) fehlend bezieht sich auf den Anteil der Finger, die nicht untersucht werden konnten; Anteil der nicht auswertbaren Bilder bezieht sich auf die Finger, die aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden konnten

4.3 KOHORTE DER KLEINGEFÄßVASKULITIDEN

4.3.1 KAPILLARMUSTER DER KLEINGEFÄßVASKULITIDEN

Gesamtkollektiv

Von den 240 untersuchten Fingern konnten 194 Finger (80,8%) ausgewertet werden. Der Anteil der nicht auswertbaren Finger lag bei 19,2%. Dieser Anteil setzte sich wiederum aus zwei Gruppen zusammen. 31 Finger (12,9%) konnten aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden und bei 15 Fingern (6,3%) war keine Bildaufnahme vorhanden.

Die jeweiligen berechneten Werte beziehen sich auf die 194 Finger, die mit ausreichender Sicherheit zu befunden waren (Tabelle 5; Diagramm 4).

Die Gesamtanzahl der Kapillaren, die im kompletten Bildausschnitt (2,25mm) ausgezählt worden sind, liegt im Mittel bei 12,11 ($\pm 3,787$) Kapillaren.

Die häufigste morphologische Veränderung ist die Haarnadelform. Diese ist im Mittel an 6,15 ($\pm 4,447$) Kapillaren zu sehen. Auch Verzweigungen mit im Mittel 1,69 ($\pm 1,789$) Kapillaren sind häufig. Auffällig ist ebenfalls, dass im Mittel 2,13 ($\pm 2,70$) der Kapillaren keiner morphologischen Veränderung zugeordnet werden können. Büschelkapillaren sind mit 0,20 Kapillaren im Mittel sehr selten. Megakapillaren finden sich an keinem Finger.

Tabelle 5 Statistische Auswertung der Vaskulitiskohorte

Morphologische Veränderung	MW	SD	Minimum	Maximum	Median
Gesamtanzahl der Kapillaren	12,11	3,787	1	23	12,00
Haarnadelform	6,15	4,447	0	17	6,00
Kaliberschwankung	1,08	1,519	0	7	0,00
Ektasie	0,79	1,447	0	9	0,00
Megakapillare	0,00	0,00	0	0	0,00
Verzweigungen	1,69	1,789	0	9	1,00
Büschelkapillare	0,20	0,619	0	5	0,00
Elongation	0,47	0,889	0	4	0,00
Torquierung	1,11	1,660	0	8	0,00
undefinierte Morphologie	2,13	3,996	0	14	0,00
Kapillardichte	6,62	1,644	2	12	7,00

(MW Mittelwert, SD Standardabweichung)

Diagramm 4 dient zur Veranschaulichung der in Tabelle 5 aufgeführten Werte.

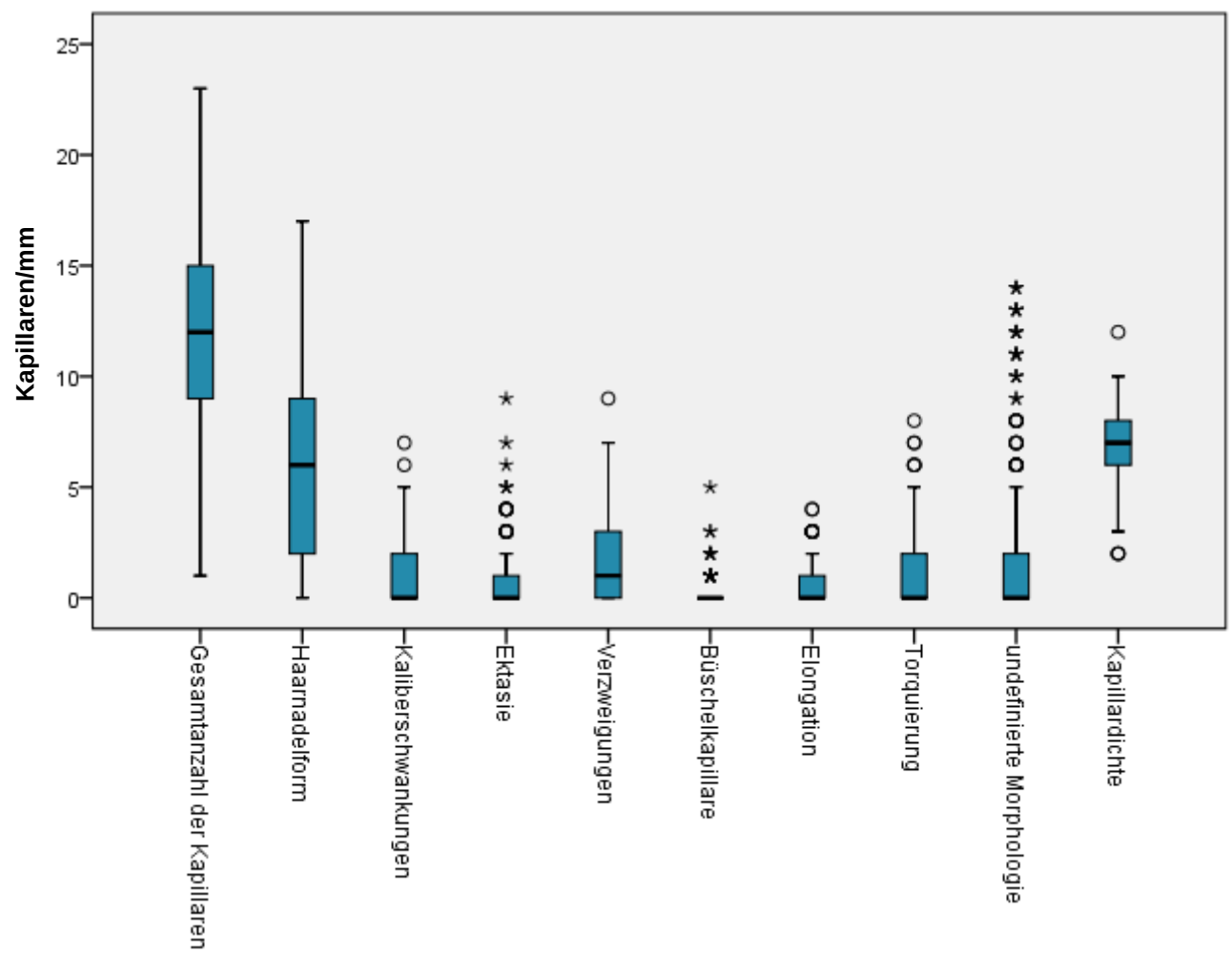


Diagramm 4 Boxplot für die morphologischen Veränderungen

Die häufigsten kapillarmikroskopischen Veränderungen, die bei den Kleingefäßvaskulitis Patienten zu finden waren, sind in Abbildung 32 mit jeweiligem eigenem Aufnahmebeispiel aus dieser Kohorte dargestellt.

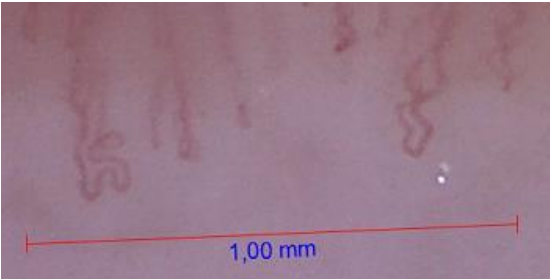
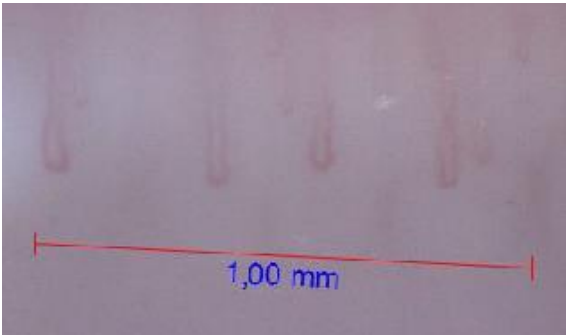
Veränderung	Häufigkeit* Kapillaren pro mm und in %	Bildbeispiel
normal (Haarnadelform)	6 Kapillaren/mm (50%)	
undefinierte Morphologie	2 Kapillaren/mm (22%)	
Verzweigungen	2 Kapillaren/mm (14%)	
verminderte Dichte	38%	

Abb. 32 Kapillarmikroskopische Veränderungen bei Patienten mit Kleingefäßvaskulitis

*) Häufigkeit bezieht sich bei Kapillaren/mm auf den Mittelwert aller untersuchten Finger, prozentuale Angabe bezieht sich auf den prozentualen Anteil aller Kapillaren an einem Finger.

Die prozentualen Häufigkeiten der funktionellen Veränderungen stellt Tabelle 6 dar. Ein Ödem wurde an 4,2 % aller zu beurteilbaren Bilder gesehen. An 4,6% der Finger wurde eine Blutung erkannt. Die Füllung war zu 39,2% normal, zu 39,5% vermindert und zu 3,8% vermehrt.

Tabelle 6 prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung der Vaskulitiskohorte

funktionelle Veränderung		Vaskulitiskohorte (in %)
Ödem	normal	79,6
	vorhanden	4,2
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	16,3 [10,0]
Blutung	normal	78,8
	vorhanden	4,6
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	16,7 [10,4]
Füllung	vermindert	39,5
	normal	39,2
	vermehrt	3,8
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	17,5 [11,3]

*) fehlend bezieht sich auf den Anteil der Finger, die nicht untersucht werden konnten; Anteil der nicht auswertbaren Bilder bezieht sich auf die Finger, die aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden konnten

ANCA-ass. Kleingefäßvaskulitiden im Vergleich zu nicht-ANCA-ass. Kleingefäßvaskulitiden

Um Kleingefäßvaskulitiden zu vergleichen, die ANCA assoziiert (ANCA-ass.) sind, mit denen, die nicht ANCA assoziiert sind (nicht-ANCA-ass.), werden die Mittelwerte der einzelnen morphologischen Veränderungen gegenüber gestellt (Diagramm 5).

Der größte Unterschied ergibt sich für die Anzahl der haarnadelförmigen Morphologie. Diese zeigt sich im Mittel um 0,76 Kapillaren häufiger als bei den ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden. Auch die Gesamtanzahl der Kapillaren ist bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden im Mittel um 0,54 Kapillaren höher. Die Kapillaren, die keiner Morphologie zugeordnet werden können, werden bei den nicht-ANCA-assoziierten Vaskulitiden im Mittel um 0,33 Kapillaren häufiger bemerkt. Für die restlichen Morphologien ergaben sich Unterschiede, die zwischen 0,17-0,04 Kapillaren liegen. Eine signifikanter Unterschied für das Signifikanzniveau $p < 0,05$ kann für keine morphologische Veränderung nachgewiesen werden.

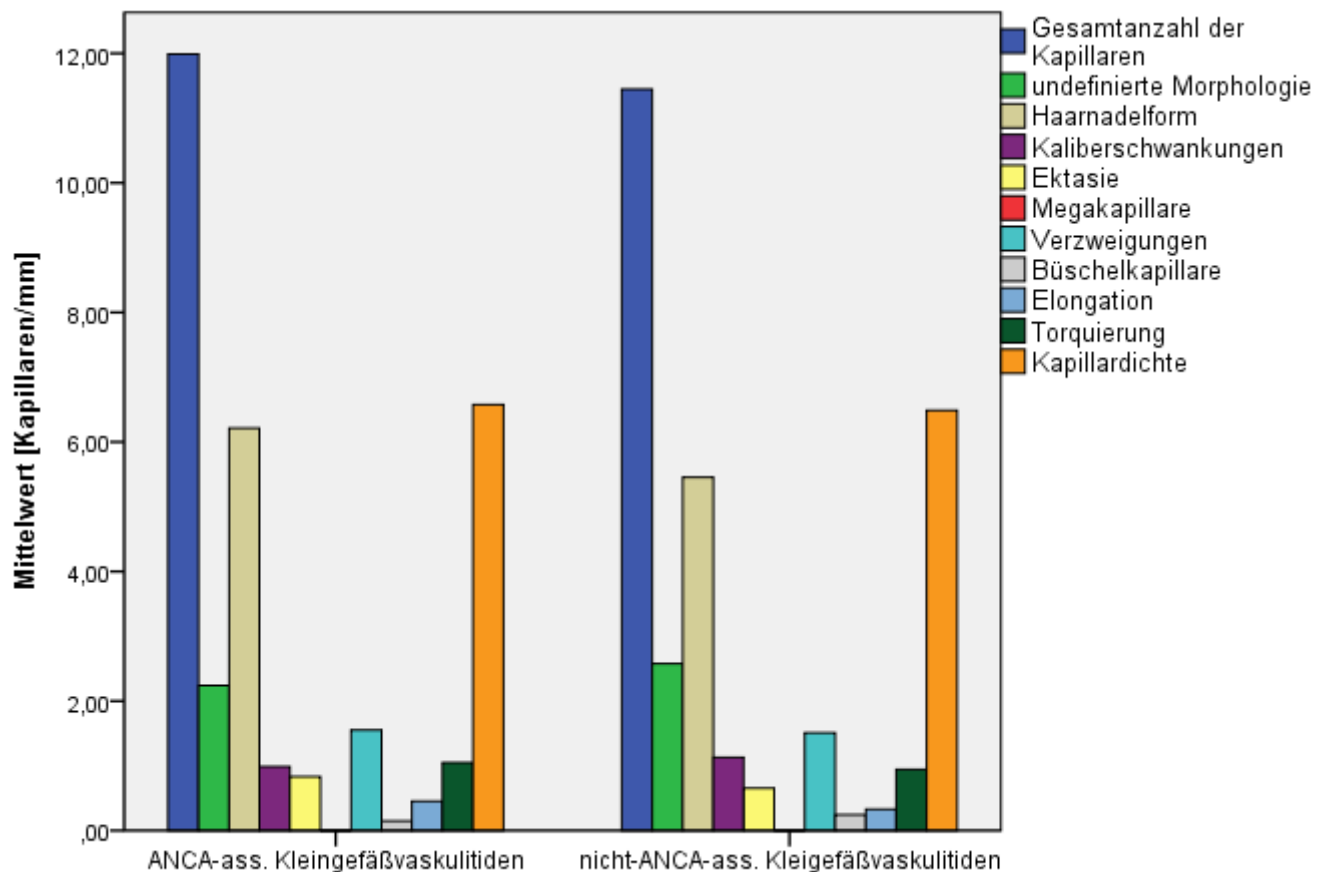


Diagramm 5 Vergleich der Mittelwerte zwischen der Gruppe der ANCA-ass. Kleingefäßvaskulitiden und der nicht-ANCA-ass. Kleingefäßvaskulitiden

Für die Beurteilung der funktionellen Veränderungen werden die prozentualen Häufigkeiten tabellarisch aufgeführt (Tabelle 7).

Bei den nicht-ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist die Häufigkeit für ein Ödem, für eine Blutung und für eine vermehrte Füllung jeweils häufiger.

Tabelle 7 prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach ANCA-ass. bzw. nicht-ANCA-ass. Kleingefäßvaskulitiden

funktionelle Veränderung		ANCA-ass. Vaskulitiden(in %)	nicht ANCA-ass. Vaskulitiden (in %)
Ödem	normal	88,7	58,3
	vorhanden	1,8	9,7
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	9,5 [3,6]	31,9 [25,0]
Blutung	normal	86,9	59,7
	vorhanden	3,6	6,9
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	9,5 [3,6]	33,3 [26,4]
Füllung	vermindert	45,8	25,0
	normal	44,0	27,8
	vermehrt	1,2	9,7
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	9,0 [3,0]	37,5 [30,6]

*) fehlend bezieht sich auf den Anteil der Finger, die nicht untersucht werden konnten; Anteil der nicht auswertbaren Bilder bezieht sich auf die Finger, die aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden konnten

4.3.2 KAPILLARMUSTER DER KLEINGEFÄßVASKULITIDEN IM VERGLEICH ZUR NORMALPOPULATION

Wie in Abschnitt „Material und Methoden“ unter „3.6.2.1 Durchführung“ beschrieben, erfolgte für den Vergleich zwischen der Vaskulitiskohorte und der Normalpopulation eine semiquantitative Auswertung. Die Gesamtanzahl der untersuchten Finger umfasste für die Vaskulitiskohorte 240 Finger (bei 40 Patienten; 6 Finger pro Patient) und für die Normalpopulation 720 (bei 120 Patienten; 6 Finger pro Patient). Die jeweiligen Prozentangaben (Tabelle 8 und Diagramm 6; Seite 44) beziehen sich im Mittel auf einen betrachteten Bildausschnitt. Sowohl in der Kleingefäßvaskulitis-Kohorte als auch in der Normalpopulation ist die häufigste morphologische Veränderung die Haarnadelform. Der Anteil ist mit 49,73% ($\pm 1,639\%$) in der Vaskulitis-Kohorte allerdings signifikant geringer als in der Normalpopulation 63,57% ($\pm 0,800\%$), woraus sich eine mittlere Differenz von -13,839% ergibt. Torquierungen bilden in der Normalpopulation den zweitgrößten Anteil mit 21,10% ($\pm 0,692\%$), während diese in der Vaskulitis-Kohorte mit 8,83% ($\pm 0,559\%$) einen geringen Anteil ausmachen. Verzweigungen treten dafür in der Vaskulitis-Kohorte mit 14,23% ($\pm 0,660\%$) als zweithäufigste Veränderung auf und haben mit 2,75% ($\pm 0,206\%$) einen geringen Anteil in der Normalpopulation. Ebenfalls sind Kaliberschwankungen in der Vaskulitis-Kohorte häufiger. Zwischen den beiden Gruppen ergibt sich für diese Veränderung eine mittlere Differenz von 7,71%. Ektasien, Büschelkapillaren und Elongationen kommen in der Vaskulitis-Kohorte etwas häufiger vor. Megakapillaren kommen in beiden Gruppen nicht vor. Der Anteil von Kapillaren, die keiner Morphologie zugeordnet werden können, liegt in der Vaskulitis-Kohorte bei 21,74% ($\pm 1,863\%$). In der Auswertung der Normalpopulation kommt diese Kategorie nicht vor, weil alle Veränderungen einer Morphologie zugeordnet werden konnten. Somit kann zwischen den beiden Gruppen bezüglich dieser Veränderung kein Vergleich durchgeführt werden. Das Signifikanzniveau lag bei allen Ergebnissen bei einem p-Wert von $p < 0,05$.

Tabelle 8 Mittelwerte der Kohorten

Morphologische Veränderungen	Vaskulitiskohorte (in %)		Normalpopulation (in %)		mittlere Differenz	Signifikanz
	MW	SEM	MW	SEM		
Haarnadelform	49,73	1,639	63,57	0,800	-13,839	0,000
Torquierung	8,83	0,559	21,10	0,692	-12,272	0,000
Verzweigungen	14,23	0,660	2,75	0,206	11,477	0,000
Kaliberschwankung	8,29	0,526	0,58	0,146	7,711	0,000
Ektasie	6,25	0,444	0,09	0,026	6,161	0,000
Büschelkapillare	1,32	0,196	0,29	0,082	1,029	0,000
Megakapillare	0,00		0,00			
Elongation	3,41	0,243	1,19	0,152	2,222	0,000
undefinierte Morphologie	21,74	1,863	0,00			
Gesamtanzahl	N = 40 (240 Finger)		N = 120 (720 Finger)			

MW Mittelwert; SEM Standardfehler des Mittelwerts

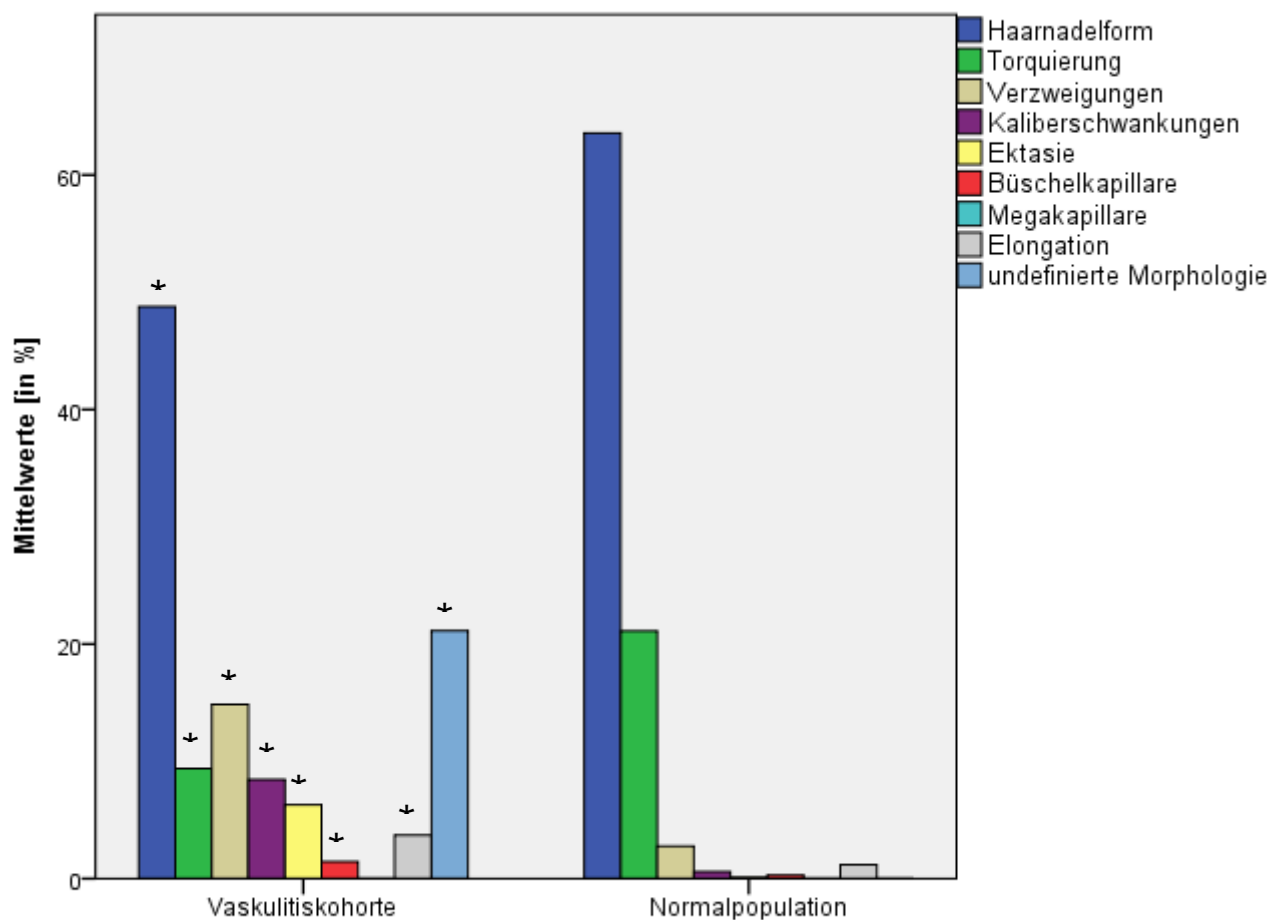


Diagramm 6 Vergleich der Mittelwerte zwischen der Vaskulitiskohorte und der Normalpopulation

* kennzeichnet, dass für die jeweiligen Parameter ein signifikanter Unterschied zur Normalpopulation vorliegt

Um die funktionellen Veränderungen zu vergleichen, sind die prozentualen Häufigkeiten in Tabelle 9 dargestellt. Die Kapillardichte ist in der Vaskulitiskohorte häufiger als in der Normalpopulation vermindert. Ebenso treten in der Vaskulitis-Kohorte häufiger ein Ödem sowie eine Blutung auf. Die Füllung ist im Vergleich zur Normalpopulation häufiger vermindert.

Tabelle 9 prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Vaskulitiskohorte und Normalpopulation

funktionelle Veränderung		Vaskulitiskohorte (in %)	Normalpopulation (in %)
Kapillardichte	normal	44,6	92,0
	vermindert	37,5	1,5
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	17,9 [11,7]	[6,5]
Ödem	normal	79,6	93,1
	vorhanden	4,2	0,4
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	16,3 [10,0]	[6,5]
Blutung	normal	78,8	90,7
	vorhanden	4,6	2,8
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	16,7 [10,4]	[6,5]
Füllung	vermindert	39,5	6,1
	normal	39,2	82,9
	vermehrt	3,8	4,5
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	17,5 [11,3]	[6,5]

*) fehlend bezieht sich auf den Anteil der Finger, die nicht untersucht werden konnten; Anteil der nicht auswertbaren Bilder bezieht sich auf die Finger, die aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden konnten

4.3.3 KAPILLARMUSTER DER KLEINGEFÄßVASKULITIDEN IM VERGLEICH ZUR GLOMERULONEPHRITIS

Um zu überprüfen, ob Unterschiede zwischen dem Kapillarmuster von Kleingefäßvaskulitiden und dem Kapillarmuster von Glomerulonephritiden (GN) bestehen, wurden die Mittelwerte und deren Differenzen berechnet. Die Mittelwerte sind in Diagramm 7 dargestellt.

Die größte Differenz ergab sich für die Kapillaren, die keiner Morphologie zugeordnet werden können. Diese sind im Mittel um 1,38 Kapillaren vermehrt bei der Vaskulitis Kohorte vertreten.

Die Gesamtanzahl der Kapillaren sowie die Kapillardichte war bei der Vaskulitis Kohorte ebenfalls höher. Im Mittel liegt die Differenz für die Gesamtanzahl bei 1,0 Kapillaren und für die Kapillardichte im Mittel bei 0,43 Kapillaren. Auffällig ist, dass bei den Glomerulonephritiden Megakapillaren zu finden sind, wohingegen diese bei Vaskulitiden nicht auftreten. Ein signifikanter Unterschied für das Signifikanzniveau $p < 0,05$ besteht für die Gesamtanzahl, die Kapillardichte und die Anzahl an Megakapillaren sowie den Kapillaren, die keiner Morphologie zugeordnet werden können. Die restlichen morphologischen Veränderungen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

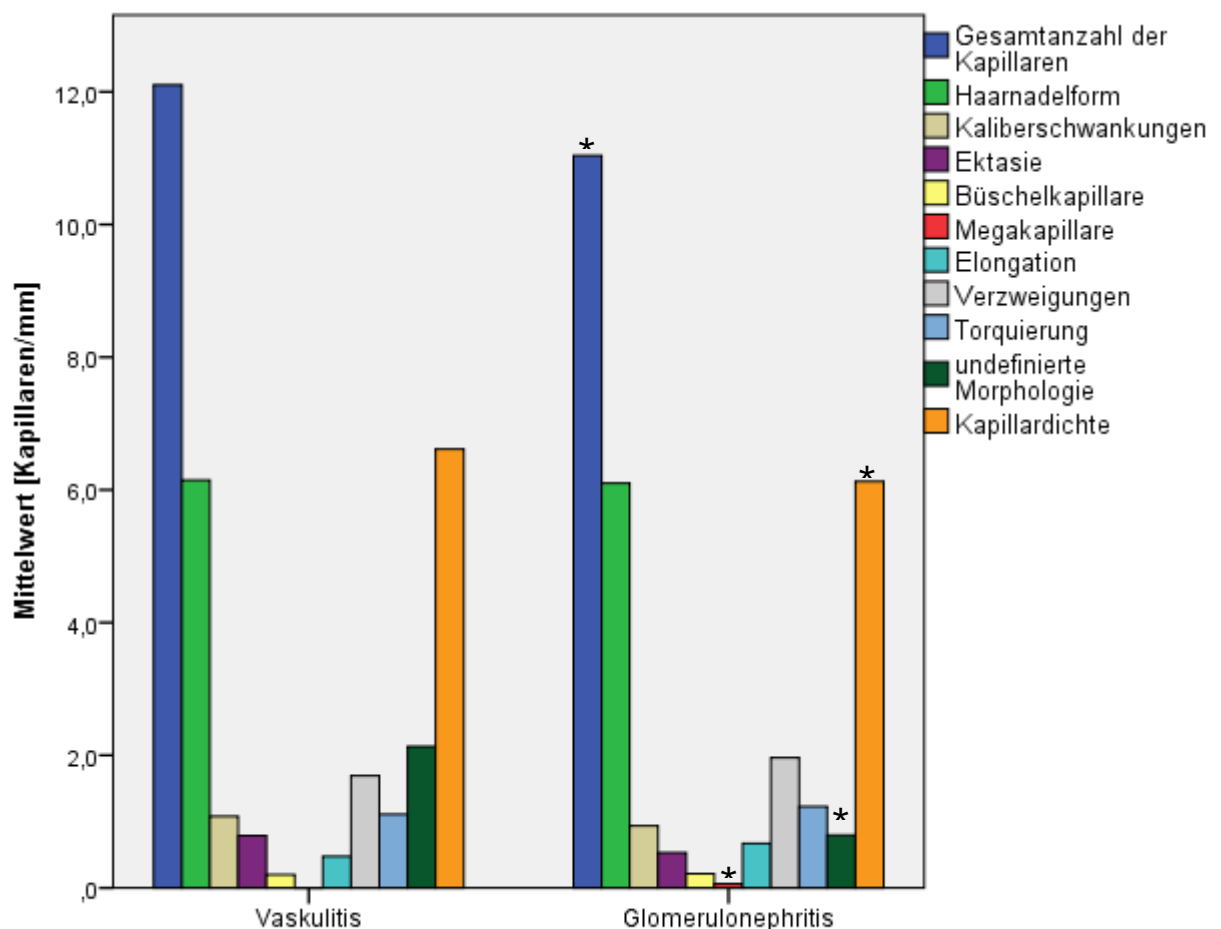


Diagramm 7 Vergleich der Mittelwerte der Vaskulitiskohorte und Glomerulonephritis-Kohorte

* kennzeichnet, dass für den entsprechenden Parameter ein signifikanter Unterschied zur Vaskulitis vorliegt

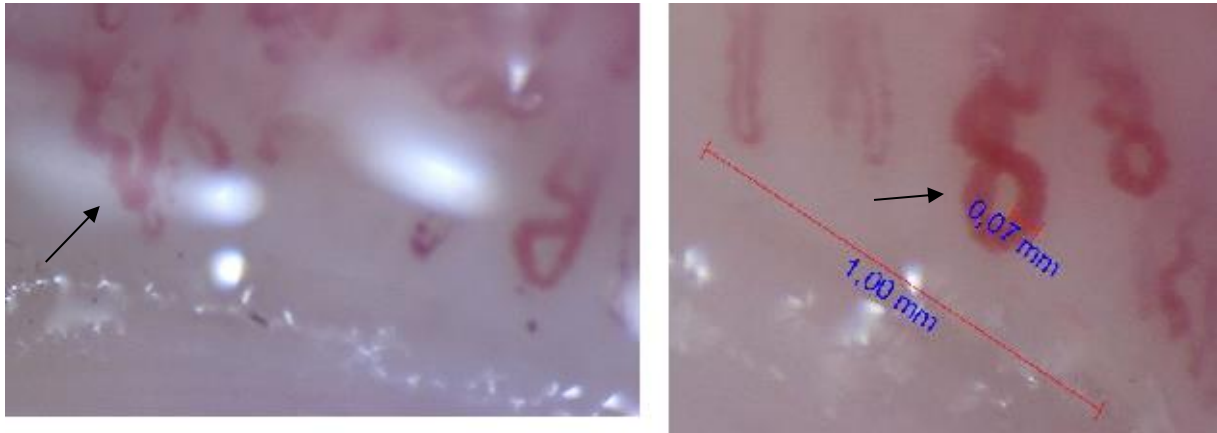


Abb. 33 Megakapillare (→) einer Patientin mit einer primären Glomerulonephritis

Die prozentualen Häufigkeiten der funktionellen Veränderungen stellt Tabelle 10 dar. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich, dass ein Ödem, eine Blutung sowie eine vermehrte Füllung in der Kohorte der Glomerulonephritiden häufiger zu finden ist.

Tabelle 10 prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Vaskulitiskohorte und GN-Kohorte

funktionelle Veränderung		Vaskulitiskohorte (in %)	Glomerulonephritiden-Kohorte (in %)
Ödem	normal	79,6	64,7
	vorhanden	4,2	14,7
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	16,3 [10,0]	20,6 [16,7]
Blutung	normal	78,8	70,6
	vorhanden	4,6	8,8
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	16,7 [10,4]	20,6 [16,7]
Füllung	vermindert	39,5	31,4
	normal	39,2	35,3
	vermehrt	3,8	12,7
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	17,5 [11,3]	20,6 [16,7]

*) fehlend bezieht sich auf den Anteil der Finger, die nicht untersucht werden konnten; Anteil der nicht auswertbaren Bilder bezieht sich auf die Finger, die aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden konnten

4.3.4 KAPILLARIKROSKOPISCHE VERÄNDERUNG IN KORRELATION MIT BESTIMMTEN AKTIVITÄTSPARAMETERN

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der jeweiligen morphologischen Veränderung und der Aktivität der Vaskulitis vorliegt, wurde die Korrelation zwischen dem Kapillarmuster, dem c-reaktiven Protein (CRP) sowie dem Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) nach Spearman-Rho berechnet. Die Morphologie „Megakapillare“ wurde in den Berechnungen nicht berücksichtigt, weil diese in der Kohorte der Vaskulitis Patienten nicht nachweisbar war.

Für das CRP lässt sich eine signifikante negative Korrelation (Signifikanzniveau $p < 0,05$) zwischen der gesamten Kapillaranzahl (Korrelationskoeffizient -0,211) sowie der Kapillardichte (Korrelationskoeffizient -0,337) nachweisen (Tabelle 11). Eine positive Korrelation besteht für das CRP und der morphologischen Veränderung Ektasie (Korrelationskoeffizient 0,163).

Für den BVAS kann eine signifikante negative Korrelation mit der Gesamtanzahl der Kapillaren (Korrelationskoeffizient -0,137) sowie mit dem Auftreten von verzweigten und elongierten Kapillaren (Korrelationskoeffizient -0,188) nachgewiesen werden.

Tabelle 11 Gesamtkohorte der SVV: Korrelationen zwischen dem Kapillarmuster, CRP sowie dem BVAS

Morphologie	CRP		BVAS (Aktivitätsscore)	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Gesamtanzahl der Kapillaren	-0,211	0,001*	-0,137	0,044*
Haarnadelform	-0,108	0,100	0,064	0,347
Kaliberschwankung	-0,021	0,752	0,067	0,325
Ektasie	0,163	0,012*	-0,011	0,876
Verzweigungen	-0,071	0,276	-0,188	0,006*
Büschelkapillare	0,075	0,254	-0,110	0,106
Elongation	0,116	0,076	0,182	0,007*
Torquierung	-0,113	0,086	0,103	0,131
undefinierte Morphologie	0,114	0,083	-0,020	0,771
Kapillardichte	-0,337	0,000*	-0,116	0,089

*) signifikante Korrelation; CRP = c-reaktives Protein; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score

Um spezifisch zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen den Vaskulitis Patienten, die an einer ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) leiden, und den Aktivitätsparametern CRP sowie BVAS vorliegt, wurde für diese Gruppe nochmal gesondert die Korrelation nach Spearman-Rho berechnet.

Eine signifikante negative Korrelation lässt sich zwischen dem CRP und den morphologischen Veränderungen Torquierung (Korrelationskoeffizient -0,288) und der Kapillardichte (Korrelationskoeffizient -0,475) nachweisen (Tabelle 12). Positiv signifikant korreliert das CRP mit den morphologischen Veränderungen Ektasie (Korrelationskoeffizient 0,372) und Elongation (Korrelationskoeffizient 0,244).

Der BVAS korreliert signifikant negativ mit den Kapillaren, die sich als Büschelkapillare (Korrelationskoeffizient -0,247) präsentieren und mit den Kapillaren, die sich keiner Morphologie zuordnen lassen (Korrelationskoeffizient -0,158). Ebenfalls negativ signifikant korreliert der BVAS mit der Gesamtanzahl der Kapillaren (Korrelationskoeffizient -0,259) und der Kapillardichte (Korrelationskoeffizient -0,290).

Tabelle 12 AAV-Kohorte: Korrelationen zwischen dem Kapillarmuster, CRP sowie dem BVAS

Morphologie	CRP		BVAS Aktivitätsscore	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Kapillaranzahl_gesamt	-0,195	0,011	-0,259	0,001*
Haarnadelform	0,003	0,965	0,097	0,227
Kaliberschwankung	0,146	0,060	0,076	0,348
Ektasie	0,372	0,000*	0,071	0,379
Verzweigungen	0,071	0,358	-0,075	0,354
Büschelkapillare	0,151	0,050	-0,247	0,002*
Elongation	0,244	0,001*	0,173	0,031
Torquierung	-0,288	0,000*	0,109	0,177
undefinierte Morphologie	-0,027	0,730	-0,158	0,048*
Kapillardichte	-0,475	0,000*	-0,290	0,000*

*) signifikante Korrelation; AAV = ANCA-assoziierte Vaskulitiden; CRP = c-reaktives Protein; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score

4.3.5 VERÄNDERUNGEN DES KAPILLARMUSTERS IM VERLAUF

Von den insgesamt sieben Patienten, die im Verlauf wiederholt untersucht worden sind, fand bei vier Patienten die erste Kapillarmikroskopie im Rahmen der Erstdiagnose der Kleingefäßvaskulitis bei aktiver Erkrankung statt. Das CRP lag bei der ersten Untersuchung dieser vier Patienten zwischen 31mg/dl und 84mg/dl, der Mittelwert bei 57,5 mg/dl. Der BVAS dieser Patienten lag zwischen 16 und 25 Punkten, im Mittel bei 21 Punkten. Der geringste Abstand zwischen den Untersuchungen belief sich auf 51 Tage, der längste auf 585 Tage. Bei der Zweituntersuchung waren alle CRP-Werte <5mg/dl. Der BVAS lag zwischen 0 und 13 Punkten, somit im Mittel bei 5 Punkten (Tabellen 13 und 14).

Beim Vergleich der Mittelwerte der einzelnen morphologischen Veränderungen fand sich bei der Zweituntersuchung eine höhere Gesamtanzahl der Kapillaren und Kapillardichte. Bezogen auf die Gesamtanzahl der Kapillaren lag der Mittelwert bei der ersten Untersuchung bei 7,72 Kapillaren und bei der Zweituntersuchung bei 13,68 Kapillaren (Diagramm 8). Hinsichtlich der Kapillardichte wurden in der ersten Untersuchung im Mittel 5,55 Kapillaren gezählt und bei in der Folgeuntersuchung 6,77 Kapillaren (Diagramm 9). Ebenso verhält es sich mit den Kapillaren, die haarnadelförmig sind. Diese traten ebenfalls in der Zweituntersuchung häufiger auf (Diagramm 10).

Für diese aufgezählten morphologischen Veränderungen ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von $p < 0,05$. In Bezug auf die restlichen Morphologien kann kein relevanter Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung festgestellt werden.

Tabelle 13 Vergleich von den SVV Patienten zum Zeitpunkt der aktiven Erkrankungen und im zeitlichen Verlauf unter Therapie

	Zeitpunkte				mittlere
	1. Untersuchung		2. Untersuchung		Differenz
	MW	SD	MW	SD	der MW
C-reaktives Protein [mg/l]	57,50	21,482	5,00	0,00	52,500*
Aktivitätsscore (BVAS)	21,00	3,310	5,75	4,812	15,250*
Gesamtanzahl der Kapillaren	7,72	2,906	13,68	4,745	-5,960*
Kapillardichte	5,55	1,276	6,77	2,224	-1,233*
Haarnadelform	3,00	2,890	6,68	5,286	-3,682*
Kaliberschwankungen	,44	1,097	1,05	1,731	-0,601
Ektasie	,22	,428	,82	1,097	-0,596*
Büschelkapillare	,28	,575	,09	,294	0,187
Elongation	,00	,000	,68	1,249	-0,682*
Verzweigungen	1,00	1,414	1,68	1,937	-0,682
Torquierung	,94	1,697	1,77	2,429	-0,828
undefinierte Morphologie	2,44	3,601	2,73	4,702	-0,283
Anzahl untersuchter Finger	N = 18 Finger (von 4 Patienten)		N = 22 Finger (von 4 Patienten)		

*) signifikante mittlere Differenz für Signifikanzniveau $p < 0,05$ (MW=Mittelwert; SD= Standardabweichung; N=Anzahl)

Tabelle 14 Vergleiche in Bezug auf Median, Minimum, Maximum

	Zeitpunkte					
	1. Untersuchung			2. Untersuchung		
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum
C-reaktives Protein [mg/l]	57,5	31	84	5	5	5,00
Aktivitätsscore	21,5	16	25	5	0	13
Gesamtanzahl der Kapillaren	7	4	13	11	3	23
Kapillardichte	6	3	8	6	2	10
Haarnadelform	2,0	0	10	4	0	17
Kaliberschwankungen	0	0	4	0	0	6
Ektasie	0	0	1	0	0	3
Büschelkapillare	0	0	2	0	0	1
Elongation	0	0	0	0	0	4
Verzweigungen	0	0	4	1	0	6
Torquierung		0	6	0	0	8
undefinierte Morphologie	0,5	0	11	0	0	13
Anzahl untersuchter Finger	N = 18 Finger (von 4 Patienten)			N = 22 Finger (von 4 Patienten)		

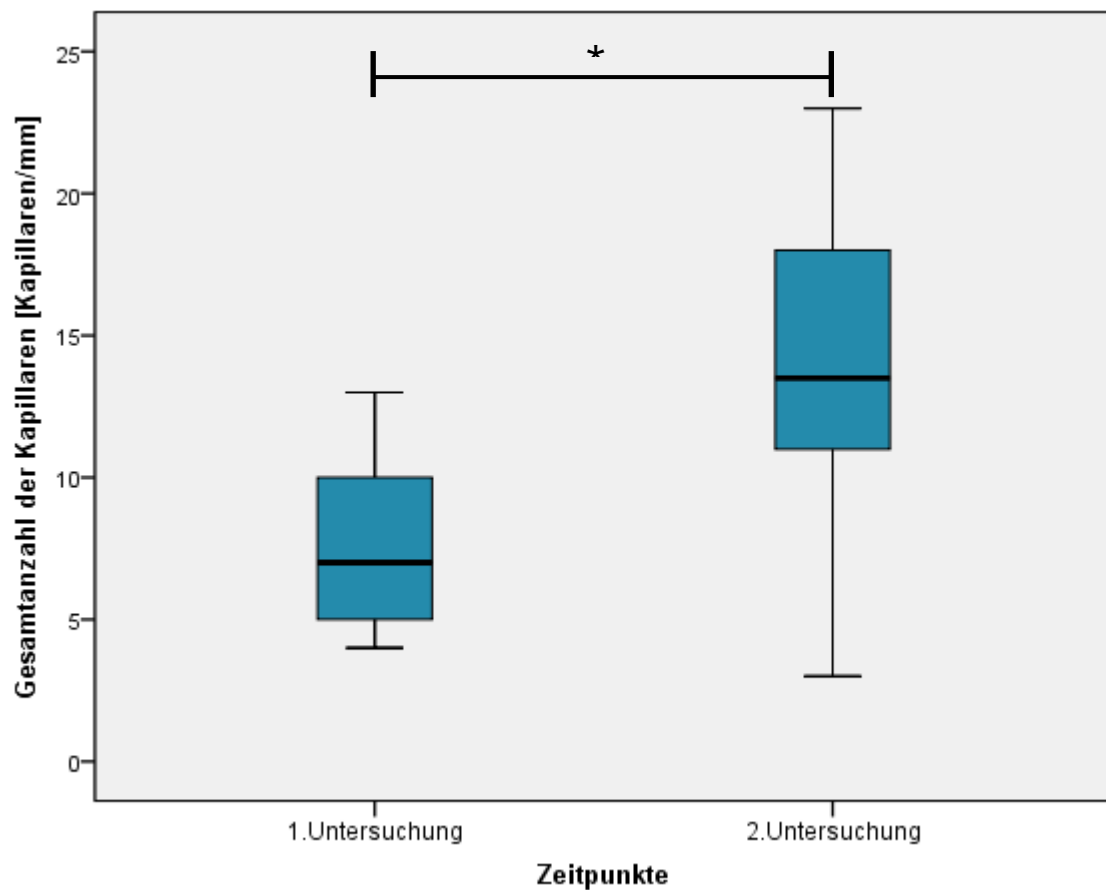


Diagramm 8 Boxplot der Gesamtanzahl der Kapillaren zum Zeitpunkt der aktiven Erkrankungen (1.Untersuchung) und im zeitlichen Verlauf unter Therapie (2.Untersuchung)

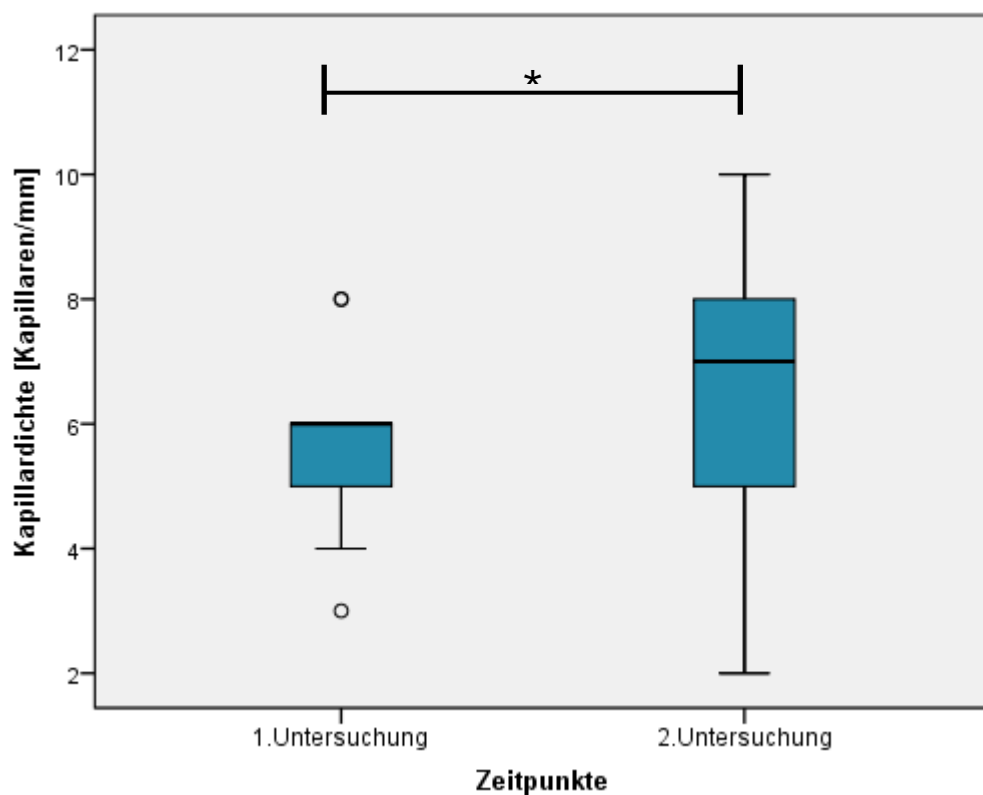


Diagramm 9 Boxplot der Kapillardichte zum Zeitpunkt der aktiven Erkrankungen (1.Untersuchung) und im zeitlichen Verlauf unter Therapie (2.Untersuchung)

*markiert jeweils in den Diagrammen die Signifikanz der mittleren Differenz (Signifikanzniveau $p < 0,05$)

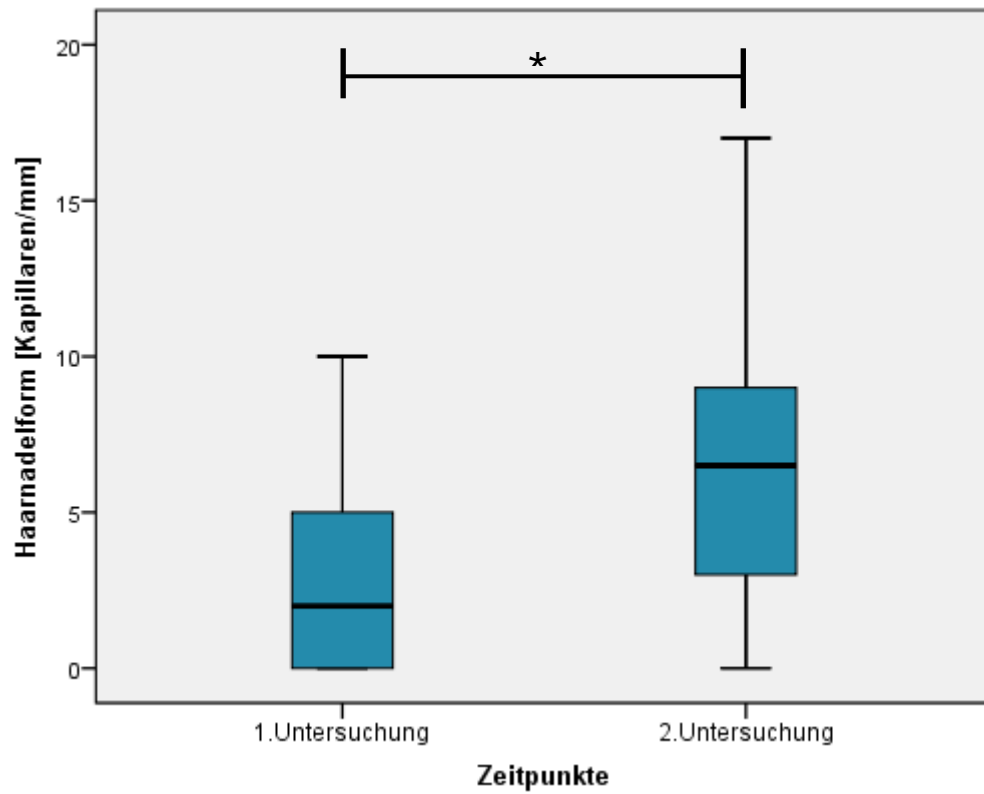


Diagramm 10 Boxplot der Haarnadelform zum Zeitpunkt der aktiven Erkrankungen (1.Untersuchung) und im zeitlichen Verlauf unter Therapie (2.Untersuchung)

*markiert die Signifikanz der mittleren Differenz auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$

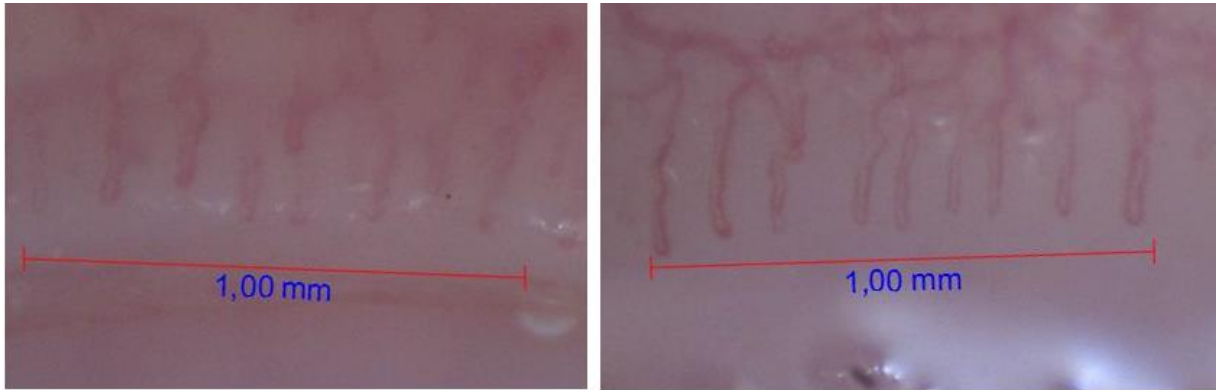


Abb. 34 Kapillarmikroskopie desselben Patienten jeweils am selben Finger. Linke Aufnahme bei Diagnosestellung der Vaskulitis [CRP = 71 ; BVAS = 21]; rechtes Bild wurde sechs Wochen später unter Therapie aufgenommen [CRP < 5 ; BVAS = 4] (Quelle: eigene Aufnahme)

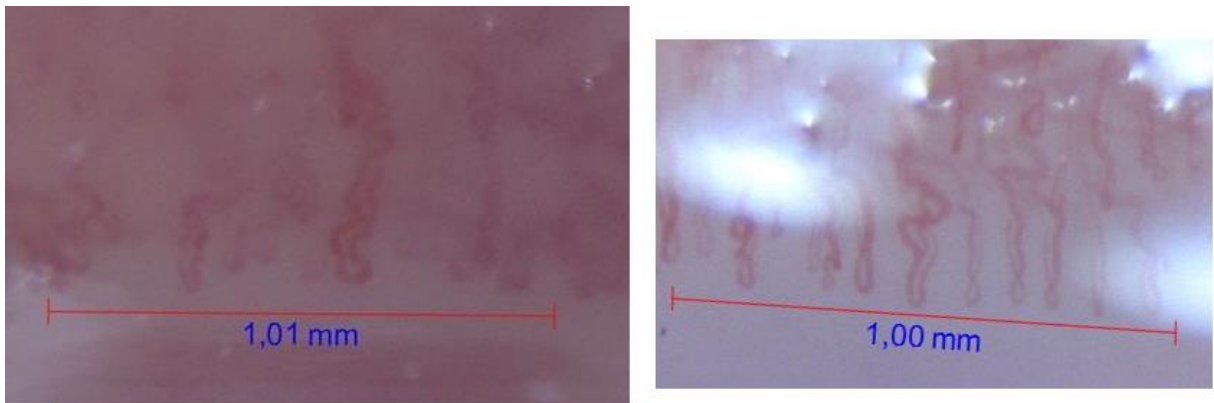


Abb. 35 Kapillarmikroskopie desselben Patienten jeweils am selben Finger. Linke Aufnahme bei Diagnosestellung der Vaskulitis [CRP = 84; BVAS = 22]; rechtes Bild wurde 14 Monate später unter Therapie aufgenommen [CRP < 5; BVAS = 0] (Quelle: eigene Aufnahme)

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung sowie zur zweiten Untersuchung hatten jeweils 4,8% aller Finger ein Ödem. Eine Blutung wurde bei der ersten Kapillarmikroskopie nicht beobachtet, bei der wiederholten Untersuchung an 4,8% aller Finger. Bei der zweiten Untersuchung war ein größerer Anteil der Finger normal gefüllt (Tabelle 14).

Tabelle 15 prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Untersuchungszeitpunkt bei unterschiedlicher Krankheitsaktivität

funktionelle Veränderung		Zeitpunkt 1 (in %)	Zeitpunkt 2 (in %)
Ödem	normal	81,0	85,7
	vorhanden	4,8	4,8
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	14,3 [9,5]	9,5 [4,8]
Blutung	normal	85,7	90,5
	vorhanden	0	4,8
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	14,3 [9,5]	9,5 [4,8]
Füllung	vermindert	66,7	60,5
	normal	23,8	36,8
	vermehrt	0	2,6
	fehlend* [Anteil der nicht auswertbaren Bilder]	9,5 [4,8]	9,5 [4,8]

*) fehlend bezieht sich auf den Anteil der Finger, die nicht untersucht werden konnten; Anteil der nicht auswertbaren Bilder bezieht sich auf die Finger, die aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden konnte

Die restlichen drei Patienten befanden sich aufgrund der therapeutischen Einstellung der Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten wie auch der zweiten Untersuchung in Remission.

Das CRP lag bei diesen Patienten in der ersten Untersuchung im Mittel bei 5mg/dl und in der Kontrolluntersuchung bei 5,67mg/dl. Der BVAS lag zum Zeitpunkt der ersten Kapillarmikroskopie im Mittel bei einem Punkt und bei der erneuten Untersuchung bei 0 Punkten. Der geringste Abstand zwischen den Untersuchungen betrug 49 Tage, der maximalste 510 Tagen. Die Werte können aus Tabelle 16 und 17 entnommen werden, die sich im Anhang befinden.

Beim Vergleich der Mittelwerte für diese Gruppe zeigt sich, dass man für keine Morphologie einen deutlichen Unterschied nachweisen kann. Die Gesamtanzahl der Kapillaren, die Kapillardichte als auch die Haarnadelform, weisen nur geringe Veränderungen auf (Diagramme 11, 12 und 13).

Für keine der Morphologien lässt sich eine Signifikanz (für $p < 0,05$) in der Veränderung des Mittelwertes feststellen.

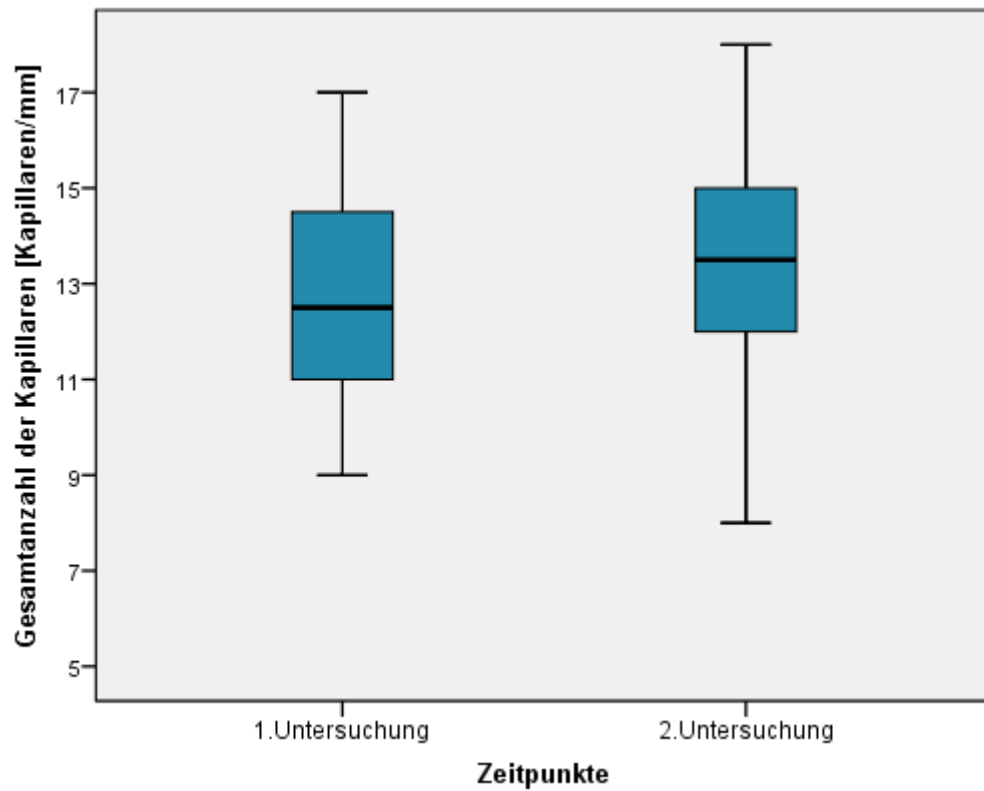


Diagramm 11 Boxplot der Gesamtanzahl der Kapillaren getrennt nach Untersuchungszeitpunkt

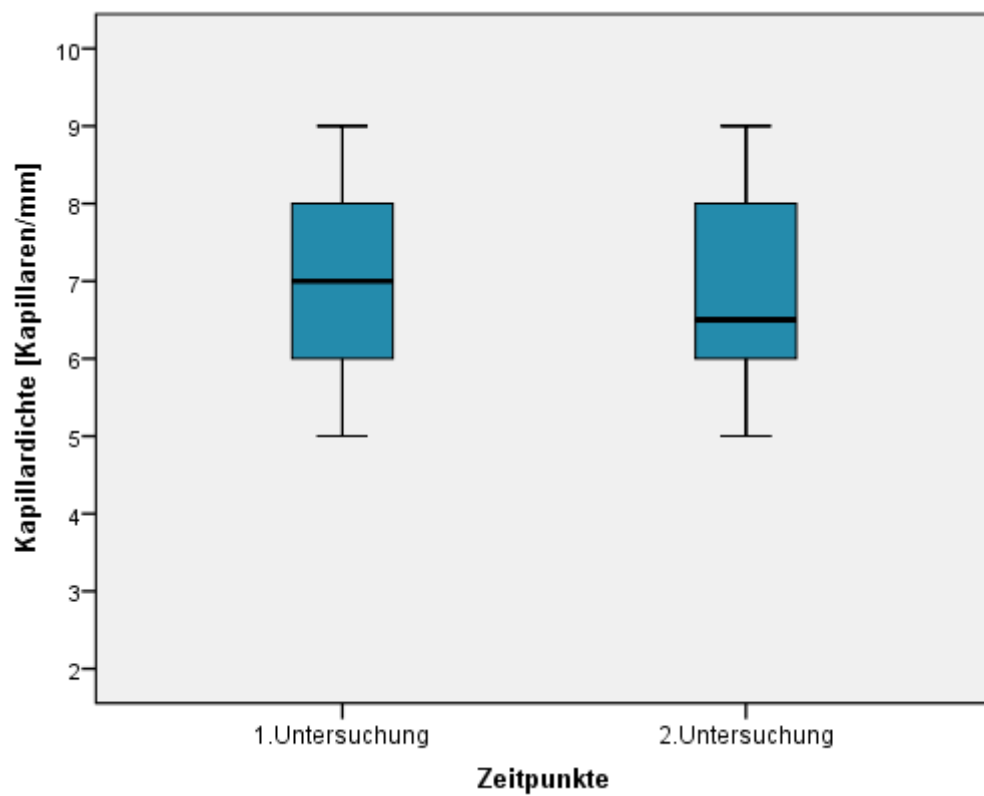


Diagramm 12 Boxplot der Kapillardichte getrennt nach Untersuchungszeitpunkt

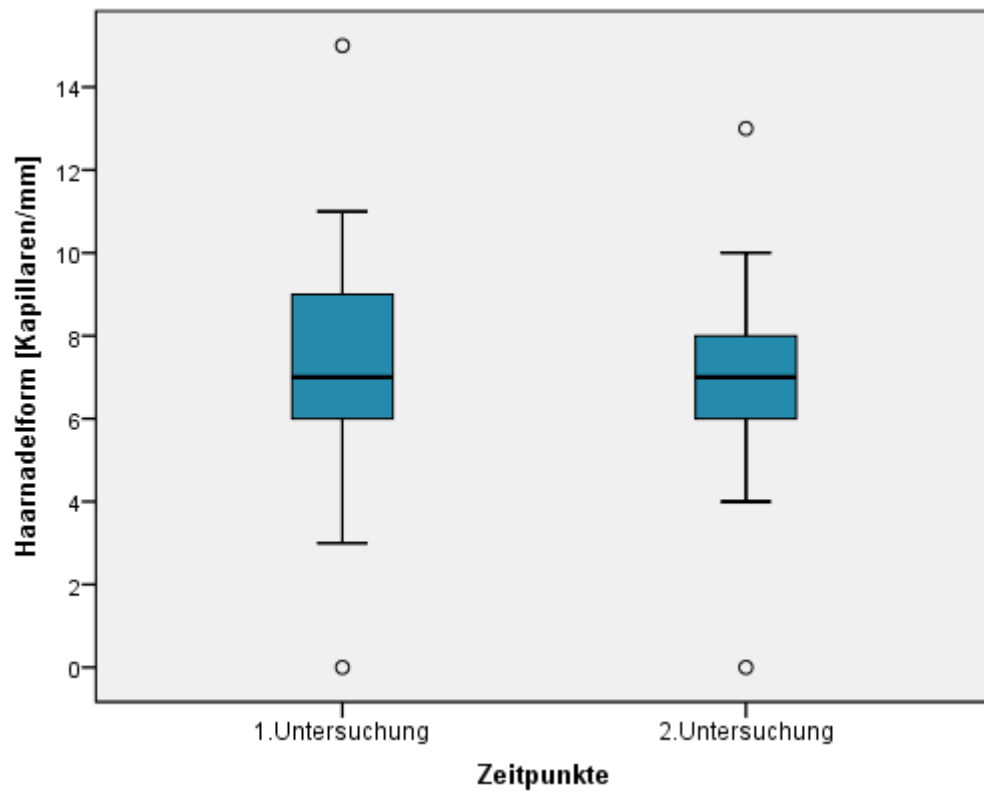


Diagramm 13 Boxplot der Haarnadelform getrennt nach Untersuchungszeitpunkt

Für die funktionellen Veränderungen lässt sich hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs keine Veränderung feststellen. Ödem sowie der verminderte Füllungszustand treten jeweils in der ersten als auch in der zweiten Untersuchung gleich häufig auf. Eine Blutung kann in keiner der beiden Messungen gefunden werden. Die im Anhang beigefügte Tabelle 18 führt die Werte für die jeweiligen funktionellen Veränderungen auf.

5 DISKUSSION

Ein wichtiger Teilaspekt dieser Arbeit war es, das Darstellungsvermögen eines einfachen USB-Mikroskops (DigiMicro2.0[®] Mikroskop von dnt) mit dem bereits verifizierten USB-Mikroskop von Micron (Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop[®]) als Teil einer groß angelegten Studie in Deutschland zu überprüfen. Dabei ergab sich eine hohe Übereinstimmung beider Mikroskope. Diese zeigt sich zum einen durch eine sehr geringe Differenz der Mittelwerte für die einzelnen morphologischen Veränderungen und zum anderen aus den hohen Reliabilitätswerten. Der höchste Wert, bezugnehmend auf die absolute Differenz, ist nicht größer als 0,223 Kapillaren/mm. Somit ist der Unterschied noch nicht einmal annähernd eine ganze Kapillare pro mm. Allgemein gelten Reliabilitätswerte über 0,9 für eine sehr hohe Zuverlässigkeit der gleichen Messung. Da die Reliabilität der Skala immer größer als 0,975 ist, kann man infolgedessen von einer sehr hohen Übereinstimmung ausgehen und diese Mikroskope hinsichtlich diagnostischer Wertigkeit als gleichwertig ansehen. Für die funktionellen Veränderungen zeigt sich ebenfalls überall eine signifikante Übereinstimmung der beiden Mikroskope.

Somit kann man davon ausgehen, dass beide Mikroskope das gleiche Kapillarmuster erfassen und in ihrem Darstellungsvermögen gleichwertig sind. Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus anderen Studien. 2001 wiesen Anders HJ et al. nach, dass die kapillarmikroskopischen Veränderungen bei Patienten mit Raynaud-Syndrom ebenfalls mithilfe eines Ophthalmoskops darstellbar sind (Anders et al., 2001). Auch Muster von Patienten mit sSc lassen sich mit einfacheren Mikroskopen abbilden (Bergman et al., 2003) und erzielen vergleichbare Ergebnisse (Bhakuni et al., 2012).

Damit ergibt sich für den klinischen Alltag eine deutliche Erleichterung bei der Durchführung der kapillarmikroskopischen Untersuchung. Die Geräte sind preiswerter, handlicher und ermöglichen somit eine schnellere Bildgebung am Patientenbett.

Um die Auswertungsobjektivität eines kapillarmikroskopischen Befundes zu überprüfen, wurden in dieser Arbeit auch Patientenbilder von zwei Untersuchern verblindet und unabhängig voneinander ausgewertet. Abgesehen von drei Ausnahmen, nimmt die Interrater-Reliabilität für die morphologischen Veränderungen nur Werte von über 0,9 an. Da Werte von über 0,9 als eine hohe Reliabilität eingestuft werden, kann man für diese morphologischen Veränderungen davon ausgehen, dass die Auswertung unabhängig vom Untersucher ausfällt. Dazu passend sind die mittleren Differenzen ebenfalls sehr gering. Der größte Unterschied der Differenzen zeigt sich bei den Kapillaren, die keiner Morphologie zugeordnet werden konnten. Er liegt bei 0,447 Kapillaren. Das entspricht noch nicht einmal einer Kapillare. Die nächst größere Differenz ergibt sich für die torquierten Gefäße (0,387 Kapillaren). Das ist insofern interessant, als das Untersucher A mehr torquierte Gefäße gesehen hat, wohingegen Untersucher B mehr Gefäße als undefinierbar eingestuft hat. Das könnte darauf hinweisen, dass eine Abgrenzung dieser beiden Morphologien nicht immer ganz eindeutig war. Ebenfalls ist bemerkenswert, dass Untersucher B im Mittel immer etwas mehr Gefäße gezählt hat als Untersucher A. Dieser Effekt könnte randständigen Gefäßen zugeordnet werden, die für Untersucher A als nicht mehr relevant gewertet wurden, für

Untersucher B hingegen schon. Diesem Effekt könnte man durch Schulung der einzelnen Auswerter entgegenwirken, in dem man vorher klar definiert, welches Gefäß noch im Bildausschnitt liegt und welches nicht.

Bei drei morphologischen Veränderungen werden nur Werte zwischen 0,83 – 0,89 erreicht. Das entspricht laut Definition der Reliabilitätsskala einer mittleren Zuverlässigkeit. Die mittlere Reliabilität für die Kapillarformen „Megakapillare“ und „Büschelkapillare“ könnte sich dadurch erklären lassen, dass es morphologische Veränderungen sind, die nur sehr selten auftreten. Somit können geringe Abweichungen zu großen Unterschieden führen. Da die mittlere Differenz, bezogen auf die Veränderung „Megakapillare“, mit 0,010 aber nur sehr gering ausfällt, ist dies ein Hinweis darauf, dass der Unterschied im Endeffekt doch nicht so ausschlaggebend ist. Die mittlere Reliabilität für die Kapillarform „Torquierung“ lässt sich dadurch begründen, dass diese Morphologie je nach Auffassung als „Büschelkapillare“ oder als „Haarnadel“ gewertet werden kann. Dies unterstreicht auch der Wert der mittleren Differenz mit 0,387 Kapillaren Unterschied zwischen den Untersuchern. Aber da die Differenz weit entfernt von einer ganzen Kapillare liegt, kann man hier von einem geringen Unterschied sprechen. Hier könnte eine Schulung der Untersucher, gerade auch in der Abgrenzung auf die morphologischen Veränderungen „Torquierung“ und „Büschelkapillare“, bewirken diese Differenzierung in Bezug auf die Untersucher homogener zu machen.

Bei den funktionellen Veränderungen fällt auf, dass bezogen auf die Veränderung „Ödem“ sowie „Füllung“ die Nullhypothese abgelehnt werden muss. Die Nullhypothese besagt, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen wahrgenommen wird. Somit bedeutet dieses Testergebnis nun, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden ist. Erklären kann man den Unterschied dadurch, dass „Ödem“ und Füllungsstadien der Gefäße stark von der Wahrnehmung des Untersuchers abhängig sind und diese Kriterien als sehr unscharf eingestuft werden müssen. Für die Einstufung der Veränderung „Blutung“ wiederum zeigt sich eine Übereinstimmung der beiden Untersucher. Im Vergleich zu den anderen beiden Kriterien „Ödem“ und „Füllung“ handelt es sich bei einer „Blutung“ aber auch um eine Veränderung, die klar zu erkennen ist und somit der Interpretationsspielraum wesentlich geringer ausfällt. Interessant ist auch, dass beide Untersucher in der Anzahl der Bilder, die sie als nicht auswertbar eingestuft haben, übereinstimmen.

Zusammenfassend kann man aus diesen Ergebnissen ableiten, dass unabhängige Untersucher in größten Teilen das gleiche Kapillarmuster auswerten. Dass die Übereinstimmung so exzellent ist, könnte dem Vorteil geschuldet sein, dass bei dieser Arbeit beide Untersucher vom gleichen Institut kamen sowie die gleiche kapillarmikroskopische Schulung absolviert hatten. Jedoch wurde in einer großen Studie 2010 von Smith et al. gezeigt, dass die Auswertung ebenfalls übereinstimmend ausfällt und sSc-Muster flächendeckend gleich befundet werden, wenn die Untersucher von verschiedenen Zentren kommen (Smith et al., 2010). Andere Arbeiten unterstreichen diese Kongruenz der Auswertung. Die Befundung mithilfe von Videomikroskopie erzielte ähnlich hohe Reliabilitätswerte (Interrater-Reliabilität 0,95) wie in dieser Arbeit (Wildt et al., 1999). Eine vorherige Schulung der Untersucher scheint hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einen hohen positiven Einfluss zu haben (Gutierrez et al., 2012).

Nachdem bestätigt wurde, dass das DigiMicro2.0[®] Mikroskop von dnt in der Lage war auf entsprechend hohem Niveau vergleichbare Aufnahmen abzubilden und eine reproduzierbare Auswertung der Kapillarmikroskopie gegeben war, sollte überprüft werden, ob sich für Patienten mit einer Kleingefäßvaskulitis ein spezifisches Kapillarmuster ableiten lässt.

Allen voran stand die allgemeine Auswertung des Kapillarmusters. Dabei erwies sich die „Haarnadel“ als häufigste morphologische Veränderung (50%). Auffällig war, dass der Anteil an Kapillaren, die keiner Morphologie zugeordnet werden konnten, mit einem Anteil von 22% sehr groß war. Hier könnte im Rahmen einer größer angelegten Studie eine genaue Auswertung dieser Gefäße interessant sein. Falls sich dieser Befund bestätigt, könnten diese Kapillaren eventuell ein Merkmal der Kleingefäßvaskulitiden darstellen. Mit einem Anteil von 14% war auch die „Verzweigung“ eine häufige morphologische Veränderung.

Kapillarmuster, die für die systemische Sklerose typisch waren, zeigten sich nicht. Weder „Ektasien“ noch „Büschelkapillaren“ konnten deutlich vermehrt gefunden werden. Auch „Megakapillaren“ zeigte keiner der Patienten. Eine Überschneidung lässt sich nur in der verminderten „Kapillardichte“ finden.

Diese wiesen 38% der Patienten mit einer Kleingefäßvaskulitis auf. Dass eine verminderte Dichte bei Kleingefäßvaskulitiden häufiger vorkommt, deckt sich unter anderem mit den Ergebnissen einer von Anders et al. durchgeführten Studie. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden u.a. 12 Patienten mit einer GPA kapillarmikroskopisch untersucht. 92% hatten dabei eine verminderte Kapillardichte (Anders et al., 2000). Den Ergebnissen dieser Arbeit entsprechend wurden auch in der Studie weder „Megakapillaren“ noch vermehrt „Elongationen“ gefunden. Als häufigste Veränderung zeigten sich dort die „crossed capillaries“, die mit denen einer „Haarnadel“ gleich gesetzt werden können. Denn laut der in dieser Arbeit verwendeten Nomenklatur wird eine einfache Überkreuzung auch noch als haarnadelförmig eingestuft. Ebenfalls häufiger waren die „bushy capillaries“, die in dieser Arbeit den „Verzweigungen“ entsprechen. Lediglich die Anzahl der Blutungen wies in der Münchener Studie einen höheren Anteil auf (50% im Gegensatz zu 5% in dieser Untersuchung). Auch Dolezalova et al. wiesen bei Kindern mit einer IgA-Vaskulitis eine geringere Kapillardichte als bei gesunden Erwachsenen nach (Dolezalova et al., 2003).

In einer Analyse getrennt nach ANAC-ass. und nicht-ANCA ass. Vaskulitiden konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden.

Um den kapillarmikroskopischen Befund der Kleingefäßvaskulitis einordnen zu können, war es wichtig, dieser Kohorte andere Gruppen gegenüberzustellen, um so ein sich eventuell ergebendes Kapillarmuster abgrenzen zu können. Als interessant stellte sich der Vergleich mit gesunden Probanden heraus. In der Gegenüberstellung, der von der Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellten Ergebnisse aus der Normalpopulation, zeigten sich signifikante Unterschiede.

Beide Kohorten weisen als häufigste Morphologie die Haarnadel auf. Doch ist der Anteil in der Vaskulitiskohorte (50%) deutlich geringer ausgeprägt (Normalpopulation 64%). Torquierungen, die ebenfalls als zweithäufigste Morphologie in der Normalpopulation vorkommen, sind mit knapp 9% nur selten in der Vaskulitiskohorte vertreten. Die Ergebnisse der gesunden Probanden decken sich

mit einer in Berlin durchgeführten Analyse (Fahrig et al., 1995). Somit ergeben sich erste Hinweise, dass die als normal eingestuften Veränderungen bei Patienten mit einer Kleingefäßvaskulitis seltener anzutreffen sind.

Als häufigste pathologische Morphologie trat in der Vaskulitiskohorte, wie weiter oben bereits erwähnt, die Verzweigung (14%) auf. Somit zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Normalpopulation, bei der die Verzweigung nur zu fast 3% vertreten ist. Andere pathologische Veränderungen wie Kaliberschwankung, Ektasie und Elongation traten ebenfalls häufiger auf, auch wenn der Unterschied im Vergleich zur Kohorte der gesunden Menschen nicht allzu groß war.

Hervorzuheben ist auch hier noch einmal die Gruppe der undefinierten Morphologien, die bei der Vaskulitiskohorte einen Anteil von über 20% ausmachte. In der Normalpopulation war es möglich alle Kapillaren einer Kategorie zuzuordnen. In fast einem Viertel der Kapillaren gelang dies bei den Kleingefäßvaskulitiden nicht. Somit könnte das Auftreten dieser nicht eindeutigen Morphologie eventuell auf die Grunderkrankung der Kleingefäßvaskulitis zurückgeführt werden. Um diese Aussage zu bestätigen und zu verifizieren, wäre es notwendig ein größeres Patientenkollektiv zu untersuchen und die Kapillaren, die nicht eingeordnet werden können, spezifisch – ggf. mit einer noch besser auflösenden Optik - zu analysieren.

Auch im Vergleich mit der Patientengruppe, die an einer GN erkrankt ist, ist der Anteil der undefinierten Morphologie bei den Vaskulitis Patienten signifikant höher. Als Auffälligkeit ist hier noch zu erwähnen, dass bei der GN-Kohorte vereinzelt Megakapillaren zu finden waren.

Eine weitere Besonderheit bietet die verminderte Kapillardichte. Wie bereits erwähnt, kommen auch andere Studien zu dem Schluss, dass eine Abnahme der Kapillaren Bestandteil der KM bei Vaskulitis Patienten zu sein scheint. Noch interessanter wird der Befund, wenn man die Kapillardichte in der Normalpopulation analysiert und diese vergleicht. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass nur fast 8% der gesunden Probanden eine verminderte Kapillaranzahl haben, wohingegen über ein Drittel (38%) der Patienten mit einer Kleingefäßvaskulitis eine reduzierte Dichte aufweisen. Auch Fahrig et al. haben bei der Kapillarmikroskopie an gesunden Menschen keine Auffälligkeiten in der Kapillardichte gefunden (Fahrig et al., 1995). Somit kann man die verminderte Kapillaranzahl als Pathologie und weiteres Merkmal des kapillarmikroskopischen Befunds der Kleingefäßvaskulitiden annehmen.

Um der Frage nachzugehen, ob sich die Dynamik der Vaskulitis Erkrankung auch an den Kapillaren widerspiegelt, wurde zum einen das Kapillarmuster in Abhängigkeit von definierten Aktivitätsparametern (CRP und BVAS) untersucht und zum anderen einige Patienten im Verlauf erneut kapillarmikroskopiert. Dabei ließ sich sowohl für die Aktivität, wiedergespiegelt als CRP und BVAS, als auch im zeitlichen Verlauf eine signifikante Veränderung hinsichtlich der Kapillardichte sowie der Gesamtanzahl der Kapillaren feststellen.

Je höher das CRP und der BVAS der Vaskulitis Patienten waren, umso verminderter war die Kapillardichte und umso mehr nahm die Gesamtzahl der Kapillaren signifikant ab. Eine gesonderte Analyse nur mit AAV ergab die gleichen signifikanten Zusammenhänge. Somit kann eine Zunahme der Gesamtanzahl der Kapillaren und der Kapillardichte bei verminderter Krankheitsaktivität vermutet werden.

Dieser Trend lässt sich auch unter Therapie im zeitlichen Verlauf bestätigen. Befanden sich die Patienten in Remission war die Kapillardichte als auch die Gesamtanzahl der Kapillaren höher. Auch die Haarnadel als Bestandteil des Normalbefundes fand sich im Gegensatz zum voruntersuchten aktiven Stadium häufiger. Diese Ergebnisse unterstützen die Analyse der Patienten, die sich sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Untersuchung in Remission befanden. Dort kann hinsichtlich der Anzahl der Kapillaren keine deutliche Veränderung erfasst werden.

Pathophysiologisch lässt sich der Zusammenhang ggf. dadurch erklären, dass sich die SVV als Entzündung der Gefäßwand der Kapillaren manifestiert (Jennette, 2013). Da sich mit Hilfe des Kapillarmikroskops diese Gefäße darstellen lassen, kann postuliert werden, dass diese entzündliche Reaktion zu einer Abnahme der Gefäße führt und somit eine verminderte Kapillardichte zur Folge hat. Die erhöhte Anzahl an haarnadelförmigen Gefäßen, der physiologischen Kapillarform, bei Patienten in Remission stützt diese These. Es kann vermutet werden, dass es durch die Ausheilung der Entzündung an der Gefäßwand zu einer Regeneration der Kapillare kommt und diese dadurch wieder die physiologische Form annehmen kann. Eine reduzierte Kapillardichte während der aktiven, entzündlichen Phase würde wiederum eine für die SVV typische reduzierte Durchblutung und folgende Ischämie Problematik erklären können.

Frühere Arbeiten verweisen ebenfalls auf einen vermuteten Zusammenhang zwischen Aktivität und Kapillarmuster. So geben Sendino et al. 1991 an, mehr kapillarmikroskopische Veränderungen bei Vaskulitis Patienten gesehen zu haben, wenn es sich um eine aktive Erkrankung gehandelt hat, allerdings ohne statistische Signifikanz (Sendino Revuelta et al., 1991).

Auch Zampetti et al. können 2009 im Rahmen einer Studie an über 30 Kindern mit einer IgA-Vaskulitis im Verlauf eine Normalisierung des Kapillarmusters nachweisen. Bis auf Ödeme haben sich die morphologischen Veränderungen sechs Monate später nach dem akuten Zustand signifikant zurückgebildet und konnten kapillarmikroskopisch nicht mehr erfasst werden (Zampetti et al., 2009).

Im Kontrast steht zu diesen Ergebnissen die Studie von Martino et al. an ebenfalls über 30 Kindern mit einer IgA-Vaskulitis. Kapillarmikroskopische Veränderungen werden zum einen von Torquierungen und Ödemen bestimmt und zum anderen kommt es in einer Verlaufsuntersuchung 16 Monate später zu kaum sichtbaren Veränderungen des Kapillarmusters. Diese Studie kommt somit zu dem Schluss, dass sich eine Vaskulitis nach wie vor an den Kapillaren am Nagelfalz manifestiert, auch wenn das klinische Bild eine Besserung zeigt (Martino et al., 2002).

Da die Datenlage bezüglich kapillarmikroskopischer Befunde gerade bei erwachsenen Kleingefäßvaskulitis Patienten im Allgemeinen sehr dürrig ist und die wenig vorliegenden Ergebnisse aus anderen Studien oftmals nur ein Patientenkollektiv von 3 Kleingefäßvaskulitis Patienten (Anders et al., 2000; Dolezalova et al., 2003) aufweisen, entspricht diese Arbeit mit 40 Patienten einer sehr umfangreichen Untersuchung. Trotz allem ist das Patientenkollektiv noch zu gering und man kann mit den Ergebnissen, gerade für die im Verlauf untersuchten Patienten, aktuell nur einen Trend beschreiben und eine These postulieren. Für eine Verifizierung dieser Annahmen wäre es notwendig Studien mit einem größeren Patientenumfang durchzuführen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Um die Kapillarmikroskopie als bildgebendes Verfahren zu evaluieren, ist es notwendig gewesen mehrere Aspekte dieser Untersuchung zu analysieren. Zum einen konnte gezeigt werden, dass ein einfaches USB-Mikroskop gleichwertige Aufnahmen anfertigt wie das verifizierte Mikroskop von Micron® und die Auswertung der Kapillarmikroskopie nahezu untersucherunabhängig ist.

Als kapillarmikroskopische Veränderung ist für die Kleingefäßvaskulitiden festzuhalten, dass vermehrt Verzweigungen als auch Kapillaren, die keiner bekannten Morphologie zugeordnet werden können, auftreten.

Im Vergleich zur Normalpopulation zeigt sich, dass die „gängigen“ Morphologien wie Haarnadeln und Torquierungen im geringeren Ausmaß zu finden sind. Es sind aber auch keine sSc oder SLE Muster erkennbar.

Ein wichtiges Merkmal der Kleingefäßvaskulitiden scheint die verminderte Kapillardichte zu sein. Mit dieser Arbeit lassen sich erste Tendenzen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Krankheitsaktivität (gemessen am CRP und BVAS) und der Kapillardichte erkennen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine erhöhte Krankheitsaktivität sich in einer verringerten Kapillardichte widerspiegelt und sich im Verlauf der Erkrankung das Kapillarmuster normalisiert. Die reduzierte Kapillardichte während der aktiven Erkrankung ist gut im Einklang mit der Pathophysiologie der Vaskulitiden zu erklären.

Summary

To assess the capillary microscopy as a medical imaging it was necessary to analyse different aspects of this trial. First it was found that a simple USB-microscope is able to acquire pictures in an equal quality as the verified microscope of Micron® and that the analysis of the capillary microscopy is mostly independent of the researcher.

As a change in the capillary microscopy for the small vessel vasculitis (SSV) you can postulate, that more branching capillaries and capillaries which can not be attributed to a common morphology, exist.

In contrast to the health population it was shown that the usual morphologies like the hairpin capillaries and torsion capillaries (at least two crossing segments per capillary loop) are existing less. In addition to that there are no typical findings as found in sSc and SLE.

A significant feature of the SSV is a lower density of capillaries. In this dissertation it is shown that there are trends relating to the correlation between disease activity (CRP, BVAS) and the capillary density. The results indicate that a higher disease activity entails a lower capillary density and is normalized during the clinical course. The reduced capillary density during the active stadium of the disease could be well explained by the pathophysiology of the vasculitis.

7 VERZEICHNISSE

7.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAV	ANCA-assoziierten Vaskulitis
Abb	Abbildung
ACR	The American College of Rheumatology
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ANCA-ass.	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper assoziiert
APS	Antiphospholipidsyndrom
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity
bzw.	beziehungsweise
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CRP	c-reaktives Protein
d.h.	das heißt
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DM	Dermatomyositis
dnt	Drahtlose Nachrichtentechnik GmbH
Dr. med.	lateinisch: doctor medicinae (Doktor der Medizin)
EGPA	eosinophilen granulomaötsen Polyangiits
EULAR	European League Against Rheumatism
ggf.	gegebenenfalls
GN	Glomerulonephritiden
GPA	Granulomatösen Polyangiits
KM	Kapillarmikroskopie
MB	Morbus Behçet
MPA	Mikroskopischen Polyangiits
nicht-ANCA-ass	nicht Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper assoziiert
PD	Privatdozent
PM	Polymyositis
Prof	Professor

RS	Raynaud-Syndrom
SLE	systemischen Lupus erythematodes
sSc	systemischen Sklerose
SVV	small vessel vasculitis (Kleingefäßvaskulitis)
u.a.	unter anderem
UKE	Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
z.B.	zum Beispiel

7.2 LITERATURVERZEICHNIS

- ABUZAHERA, F. 1996. *Die Entwicklung der Auflichtmikroskopie: Von den experimentellen Anfängen zum Werkzeug der Diagnostik.*, Waxman, Münster New York.
- AHRAZOGLU, M., MOINZADEH, P. & HUNZELMANN, N. 2014. Differential diagnoses of Raynaud's phenomenon. *Dtsch Med Wochenschr*, 139, 1064-9.
- ANDERS, H. J., HAEDECKE, C., SIGL, T. & KRUGER, K. 2000. Avascular areas on nailfold capillary microscopy of patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol*, 19, 86-8.
- ANDERS, H. J., SIGL, T. & SCHATTENKIRCHNER, M. 2001. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis*, 60, 407-9.
- AVOUAC, J., FRANSEN, J., WALKER, U. A., RICCIERI, V., SMITH, V., MULLER, C., MINIATI, I., TARNER, I. H., RANDONE, S. B., CUTOLO, M., ALLANORE, Y., DISTLER, O., VALENTINI, G., CZIRJAK, L., MULLER-LADNER, U., FURST, D. E., TYNDALL, A. & MATUCCI-CERINIC, M. 2011. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*, 70, 476-81.
- AYTEKIN, S., YUKSEL, E. P., AYDIN, F., SENTURK, N., OZDEN, M. G., CANTURK, T. & TURANLI, A. Y. 2014. Nailfold capillaroscopy in Behcet disease, performed using videodermoscopy. *Clin Exp Dermatol*, 39, 443-7.
- BALLANTI, E., CHIMENTI, M. S. & PERRICONE, R. 2015. Small-Medium Vessel Vasculitides: is the Complement System a Potential Forgotten Target? *Isr Med Assoc J*, 17, 85-92.
- BERGMAN, R., SHARONY, L., SCHAPIRA, D., NAHIR, M. A. & BALBIR-GURMAN, A. 2003. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol*, 139, 1027-30.
- BHAKUNI, D. S., VASDEV, V., GARG, M. K., NARAYANAN, K., JAIN, R. & MULLICK, G. 2012. Nailfold capillaroscopy by digital microscope in an Indian population with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*, 15, 95-101.
- CUTOLO, M., GRASSI, W. & MATUCCI CERINIC, M. 2003. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*, 48, 3023-30.
- CUTOLO, M., SULLI, A., PIZZORNI, C. & ACCARDO, S. 2000. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 27, 155-60.
- CUTOLO, M., SULLI, A., SECCHI, M. E. & PIZZORNI, C. 2006. Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art. *Z Rheumatol*, 65, 290-6.
- VAN DEN HOOGEN, F., KHANNA, D., FRANSEN, J., JOHNSON, S. R., BARON, M., TYNDALL, A., MATUCCI-CERINIC, M., NADEN, R. P., MEDSGER, T. A., JR., CARREIRA, P. E., RIEMEKASTEN, G., CLEMENTS, P. J., DENTON, C. P., DISTLER, O., ALLANORE, Y., FURST, D. E., GABRIELLI, A., MAYES, M. D., VAN LAAR, J. M., SEIBOLD, J. R., CZIRJAK, L., STEEN, V. D., INANC, M., KOWAL-BIELECKA, O., MULLER-LADNER, U., VALENTINI, G., VEALE, D. J., VONK, M. C., WALKER, U. A., CHUNG, L., COLLIER, D. H., CSUKA, M. E., FESSLER, B. J., GUIDUCCI, S., HERRICK, A., HSU, V. M., JIMENEZ, S., KAHALEH, B., MERKEL, P. A., SIERAKOWSKI, S., SILVER, R. M., SIMMS, R. W., VARGA, J. & POPE, J. E. 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 65, 2737-47.

- DOLEZALOVA, P., YOUNG, S. P., BACON, P. A. & SOUTHWOOD, T. R. 2003. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis*, 62, 444-9.
- EHRING, F. 1958. History and possibilities of histology of live skin. *Hautarzt*, 9, 1-4.
- FAHRIG, C., HEIDRICH, H., VOIGT, B. & WNUK, G. 1995. Capillary microscopy of the nailfold in healthy subjects. *Int J Microcirc Clin Exp*, 15, 287-92.
- GANCZARCZYK, M. L., LEE, P. & ARMSTRONG, S. K. 1988. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism*, 31, 116-119.
- GOUNDRY, B., BELL, L., LANGTREE, M. & MOORTHY, A. 2012. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ*, 344.
- GROSS, W. L. 1999. [Primary systemic vasculitides. Part III. Pathogenesis and therapy]. *Internist (Berl)*, 40, 1194-215.
- GUTIERREZ, M., BERTOLAZZI, C., TARDELLA, M., BECCIOLINI, A., M, D. I. C., DOTTORI, M., GRASSI, W. & DE ANGELIS, R. 2012. Interreader reliability in assessment of nailfold capillary abnormalities by beginners: pilot study of an intensive videocapillaroscopy training program. *J Rheumatol*, 39, 1248-55.
- HIND, C. R., WINEARLS, C. G. & PEPYS, M. B. 1985. Correlation of disease activity in systemic vasculitis with serum C-reactive protein measurement. A prospective study of thirty-eight patients. *Eur J Clin Invest*, 15, 89-94.
- HOERTH, C., KUNDI, M., KATZENSCHLAGER, R. & HIRSCHL, M. 2012. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers. *Vasa*, 41, 19-26.
- HOUTMAN, P. M., KALLENBERG, C. G., FIDLER, V. & WOUDA, A. A. 1986. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease. *J Rheumatol*, 13, 556-63.
- INGEGNOLI, F., GUALTIEROTTI, R., LUBATTI, C., BERTOLAZZI, C., GUTIERREZ, M., BORACCHI, P., FORNILI, M. & DE ANGELIS, R. 2013. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy. *Microvasc Res*, 90, 90-5.
- JAYNE, D., RASMUSSEN, N., ANDRASSY, K., BACON, P., TERVAERT, J. W., DADONIENE, J., EKSTRAND, A., GASKIN, G., GREGORINI, G., DE GROOT, K., GROSS, W., HAGEN, E. C., MIRAPEIX, E., PETTERSSON, E., SIEGERT, C., SINICO, A., TESAR, V., WESTMAN, K. & PUSEY, C. 2003. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 349, 36-44.
- JENNETTE, J. C. 2013. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*, 17, 603-6.
- JENNETTE, J. C. & FALK, R. J. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*, 337, 1512-23.
- JENNETTE, J. C., FALK, R. J., ANDRASSY, K., BACON, P. A., CHURG, J., GROSS, W. & AL., E. 1994. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis & Rheumatism*, 37, 187-92.
- KALLENBERG, C. G. 2010. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*, 12, 399-405.
- KOENIG, M., JOYAL, F., FRITZLER, M. J., ROUSSIN, A., ABRAHAMOWICZ, M., BOIRE, G., GOULET, J. R., RICH, E., GRODZICKY, T., RAYMOND, Y. & SENEAL, J. L. 2008. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the

progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 58, 3902-12.

- LAMBOVA, S. N. & MULLER-LADNER, U. 2013. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn? *Rheumatol Int*, 33, 689-95.
- LANGFORD, C. 2012. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med*, 79 Suppl 3, S3-7.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 5.Auflage, 2015. *Taschenlehrbuch Histologie*, Thieme.
- MAHLER, F. 2014. [Raynaud's phenomenon and other circulatory disorders of the fingers]. *Praxis (Bern 1994)*, 103, 265-9.
- MANFREDI, A., SEBASTIANI, M., CASSONE, G., PIPITONE, N., GIUGGIOLI, D., COLACI, M., SALVARANI, C. & FERRI, C. 2015. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol*, 34, 279-84.
- MARICQ, H. R. & LEROY, E. C. 1973. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum*, 16, 619-28.
- MARTINO, F., AGOLINI, D., TSALIKOVA, E., BEDERTI, O., PRINCIPESSA, L., MARTINO, E., CARNEVALI, E. & GIARDINI, O. 2002. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schonlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr*, 141, 145.
- MERKEL, P. A. 2012. Defining disease activity and damage in patients with small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med*, 79 Suppl 3, S11-5.
- MOVASAT, A., SHAHRAM, F., CARREIRA, P. E., NADJI, A., AKHLAGHI, M., NADERI, N. & DAVATCHI, F. 2009. Nailfold capillaroscopy in Behcet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol*, 28, 603-5.
- MUKHTYAR, C., GUILLEVIN, L., CID, M. C., DASGUPTA, B., DE GROOT, K., GROSS, W., HAUSER, T., HELLMICH, B., JAYNE, D., KALLENBERG, C. G., MERKEL, P. A., RASPE, H., SALVARANI, C., SCOTT, D. G., STEGEMAN, C., WATTS, R., WESTMAN, K., WITTER, J., YAZICI, H., LUQMANI, R. & EUROPEAN VASCULITIS STUDY, G. 2009a. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 68, 310-7.
- MUKHTYAR, C., LEE, R., BROWN, D., CARRUTHERS, D., DASGUPTA, B., DUBEY, S., FLOSSMANN, O., HALL, C., HOLLYWOOD, J., JAYNE, D., JONES, R., LANYON, P., MUIR, A., SCOTT, D., YOUNG, L. & LUQMANI, R. A. 2009b. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*, 68, 1827-32.
- PASQUI, A. L., PASTORELLI, M., PUC CETTI, L., BEERMAN, U., BIAGI, F., CAMARRI, A., PALAZZUOLI, A., SERVI, M., BISCHERI, D., SALETTI, M., BRUNI, F. & AUTERI, A. 2003. Microvascular assessment in Behcet disease: videocapillaroscopic study. *Int J Tissue React*, 25, 105-15.
- PEARCE, J. M. 2007. Malpighi and the discovery of capillaries. *Eur Neurol*, 58, 253-5.
- PYRPASOPOULOU, A., TRIANTAFYLLOU, A., ANYFANTI, P., DOUMA, S. & ASLANIDIS, S. 2011. Capillaroscopy as a screening test for clinical antiphospholipid syndrome. *Eur J Intern Med*, 22, e158-9.
- RICHTER, J. 2012. Nailfold Capillaroscopy in Lupus Erythematosus - effect of clinical Manifestations and Gender *Ann Rheum Dis*, 71.

- RICHTER, J., IKING-KONERT, C., SCHNEIDER, M. & SANDER, O. 2013. [Capillaroscopy. An update]. *Z Rheumatol*, 72, 145-50.
- ROSS, J. B. 1966. Nail fold capillaroscopy--a useful aid in the diagnosis of collagen vascular diseases. *J Invest Dermatol*, 47, 282-5.
- SANDER, O. & OSTENDORF, B. 2010. Kapillarmikroskopie: Eine Querschnittsuntersuchung in der Bevölkerung. *Z Rheumatol*, 69, 1-92.
- SANDER, O., IKING-KONERT, C. & OSTENDORF, B. 2012, 2.Auflage. *Taschenatlas Kapillarmikroskopie*, Actelion, Freiburg.
- SANDER, O., SUNDERKOTTER, C., KOTTER, I., WAGNER, I., BECKER, M., HERRGOTT, I., SCHWARTING, A., OSTENDORF, B., IKING-KONERT, C. & GENTH, E. 2010. Capillaroscopy. Procedure and nomenclature. *Z Rheumatol*, 69, 253-62.
- SCHULZ, H. 2002. *Auflichtmikroskopische Vitalhistologie*, Seite 1-2, Springer.
- SENDINO REVUELTA, A., BARBADO HERNANDEZ, F. J., TORRIJOS ESLAVA, A., GONZALEZ ANGLADA, I., PENA SANCHEZ DE RIVERA, J. M. & VAZQUEZ RODRIGUEZ, J. J. 1991. [Capillaroscopy in vasculitis]. *An Med Interna*, 8, 217-20.
- SMITH, V., PIZZORNI, C., DE KEYSER, F., DECUMAN, S., VAN PRAET, J. T., DESCHEPPER, E., SULLI, A. & CUTOLO, M. 2010. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study. *Ann Rheum Dis*, 69, 1092-6.
- SULLI, A., PIZZORNI, C. & CUTOLO, M. 2000. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*, 27, 1574-6.
- SUPPIAH, R., MUKHTYAR, C., FLOSSMANN, O., ALBERICI, F., BASLUND, B., BATRA, R., BROWN, D., HOLLE, J., HRUSKOVA, Z., JAYNE, D. R., JUDGE, A., LITTLE, M. A., PALMISANO, A., STEGEMAN, C., TESAR, V., VAGLIO, A., WESTMAN, K. & LUQMANI, R. 2011. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 899-905.
- WILDT, M., HESSELSTRAND, R., SCHEJA, A. & AKESSON, A. 1999. Capillary density in patients with systemic sclerosis, as determined by microscopy counts and compared with computer-based analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 17, 219-22.
- YATES, M., WATTS, R. A., BAJEMA, I. M., CID, M. C., CRESTANI, B., HAUSER, T., HELLMICH, B., HOLLE, J. U., LAUDIEN, M., LITTLE, M. A., LUQMANI, R. A., MAHR, A., MERKEL, P. A., MILLS, J., MOONEY, J., SEGELMARK, M., TESAR, V., WESTMAN, K., VAGLIO, A., YALCINDAG, N., JAYNE, D. R. & MUKHTYAR, C. 2016. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*.
- ZAMPETTI, A., RIGANTE, D., BERSANI, G., RENDELI, C., FELICIANI, C. & STABILE, A. 2009. Longitudinal study of microvascular involvement by nailfold capillaroscopy in children with Henoch-Schonlein purpura. *Clin Rheumatol*, 28, 1101-5.

7.3 INTERNETQUELLEN

Abbildung 12: <http://www.di-li.eu/kapillarmikroskop-usb-laptop-kn.JPG> (entnommen am 25.07.2016 um 17.29Uhr)

7.4 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Blutgefäße der Haut
Abbildung 2	Übersichtsaufnahme in 50x-Vergrößerung mit einem Bildausschnitt in 200x-Vergrößerung
Abbildung 3	Algorithmus für das diagnostische Vorgehen bei Raynaud-Syndrom
Abbildung 4	frühes („early“) Muster der systemischen Sklerose
Abbildung 5	aktives („active“) Muster der Sklerodermie
Abbildung 6	spätes („late“) Muster der Sklerodermie
Abbildung 7	Kapillarmikroskopie eines 18-jährigen Patienten mit einem floriden SLE mit renaler Beteiligung
Abbildung 8	Übersicht der Manifestationsort im Gefäßsystem für die einzelnen Vaskulitis Erkrankungen
Abbildung 9	USB-Auflichtmikroskop DigiMicro2.0 [®] von dnt
Abbildung 10	USB-Auflichtmikroskop DigiMicro2.0 [®] von dnt mit Anschluss an den PC zur Kapillarmikroskopie
Abbildung 11	Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop [®] von Micron
Abbildung 12	Di-Li 2056 Auflicht-Digital-Zoom-Mikroskop [®] von Micron mit Anschluss an den PC
Abbildung 13	Haarnadelförmige Kapillaren
Abbildung 14	Torquierung
Abbildung 15	Kaliberschwankungen
Abbildung 16	Ektasien
Abbildung 17	Megakapillare mit einem Durchmesser von 0,07mm
Abbildung 18	Verzweigungen
Abbildung 19	Büschelkapillaren
Abbildung 20	Elongationen
Abbildung 21	Darstellung mehrerer unklarer Morphologien, die somit als undefiniert eingestuft worden sind
Abbildung 22	verminderte Kapillardichte mit 4 Kapillaren/mm

Abbildung 23	Ödem
Abbildung 24	Blutung, die einer größeren konfluierenden Blutung vom Typ B entspricht
Abbildung 25	Sludge
Abbildung 26	Kapillaren mit normalem Füllungszustand
Abbildung 27	Kapillaren mit vermindertem Füllungszustand
Abbildung 28	Kapillaren mit vermehrtem Füllungszustand
Abbildung 29	Kapillarmikroskopieaufnahme desselben Bildausschnitts einer Patientin aus der rheumatologischen Ambulanz des UKEs
Abbildung 30	Kapillarmikroskopieaufnahme desselben Bildausschnitts eines Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz des UKEs
Abbildung 31	Kapillarmikroskopieaufnahme desselben Bildausschnitts einer Patientin aus der rheumatologischen Ambulanz des UKEs
Abbildung 32	Kapillarmikroskopische Veränderungen bei Patienten mit Kleingefäßvaskulitis
Abbildung 33	Megakapillare einer Patientin mit einer primären Glomerulonephritis
Abbildung 34	Kapillarmikroskopie desselben Patienten jeweils am selben Finger. Linke Aufnahme bei Diagnosestellung der Vaskulitis; rechtes Bild wurde sechs Wochen später unter Therapie aufgenommen
Abbildung 35	Kapillarmikroskopie desselben Patienten jeweils am selben Finger. Linke Aufnahme bei Diagnosestellung der Vaskulitis; rechtes Bild wurde 14 Monate später unter Therapie aufgenommen

7.5 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Vergleich der morphologischen Veränderung in Abhängigkeit der unterschiedlichen Mikroskope
Tabelle 2	Vergleich der funktionellen Veränderung in Abhängigkeit der unterschiedlichen Mikroskope
Tabelle 3	Auswertung der morphologischen Veränderungen von zwei Untersuchern
Tabelle 4	prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung getrennt nach Untersucher aufgeführt
Tabelle 5	Statistische Auswertung der Vaskulitiskohorte
Tabelle 6	prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung der Vaskulitiskohorte
Tabelle 7	prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach ANCA-ass. bzw nicht-ANCA-ass.Kleingefäßvaskulitiden
Tabelle 8	Mittelwerte der Kohorten
Tabelle 9	prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Vaskulitiskohorte und Normalpopulation
Tabelle 10	prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Vaskulitiskohorte und GN-Kohorte
Tabelle 11	Gesamtkohorte der SVV: Korrelationen zwischen dem Kapillarmuster, CRP sowie dem BVAS
Tabelle 12	AAV-Kohorte: Korrelationen zwischen dem Kapillarmuster, CRP sowie dem BVAS
Tabelle 13	Vergleich von den SVV Patienten zum Zeitpunkt der aktiven Erkrankungen und im zeitlichen Verlauf unter Therapie
Tabelle 14	Vergleiche in Bezug auf Median, Minimum, Maximum
Tabelle 15	prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Untersuchungszeitpunkt bei unterschiedlicher Krankheitsaktivität
Tabelle 16	Vergleich von den SVV Patienten zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten jeweils in Remission (im Anhang)
Tabelle 17	Vergleiche in Bezug auf Median, Minimum, Maximum (im Anhang)
Tabelle 18	prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Untersuchungszeitpunkt bei nahezu gleichbleibender Krankheitsaktivität (im Anhang)

7.6 DIAGRAMMVERZEICHNIS

Diagramm 1	Mittelwerte der morphologischen Veränderung in Abhängigkeit des verwendeten Mikroskops
Diagramm 2	Flussdiagramm der einbezogenen Patienten
Diagramm 3	Vergleich der Mittelwerte für die einzelnen morphologischen Veränderungen getrennt nach Untersucher
Diagramm 4	Boxplot für die morphologischen Veränderungen
Diagramm 5	Vergleich der Mittelwerte zwischen der Gruppe der ANCA-ass. Kleingefäßvaskulitiden und der nicht-ANCA-ass. Kleingefäßvaskulitiden
Diagramm 6	Vergleich der Mittelwerte zwischen der Vaskulitiskohorte und der Normalpopulation
Diagramm 7	Vergleich der Mittelwerte der Vaskulitiskohorte und Glomerulonephritis-Kohorte
Diagramm 8	Boxplot der Gesamtanzahl der Kapillaren getrennt nach Untersuchungszeitpunkt
Diagramm 9	Boxplot der Kapillardichte getrennt nach Untersuchungszeitpunkt
Diagramm 10	Boxplot der Haarnadelform getrennt nach Untersuchungszeitpunkt
Diagramm 11	Boxplot der Gesamtanzahl der Kapillaren getrennt nach Untersuchungszeitpunkt
Diagramm 12	Boxplot der Kapillardichte getrennt nach Untersuchungszeitpunkt
Diagramm 13	Boxplot der Haarnadelform getrennt nach Untersuchungszeitpunkt

8 DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich mich ganz besonders bei Herrn PD Dr. med. Christof Iking-Konert bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Seine ausgezeichnete Betreuung, die guten Ratschläge und konstruktiven Ideen haben diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Außerdem danke ich dem ganzen Team der rheumatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Ganz besonders Frau Dr. med. Ulrike Schnorr für ihre freundliche Hilfsbereitschaft und Geduld.

Einen besonderen Dank gebührt Dr. med. Oliver Sander und seinem Team aus der Rheumatologie der Universität Düsseldorf unter anderem für die Bereitstellung der Bilder der Normalpopulation und für seine Begeisterung zum Thema Kapillarmikroskopie.

Mein Dank geht auch an Frau Lezius aus dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, die mir eine große Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner erhobenen Daten war.

10 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

ANHANG

1. DOKUMENTATIONSBOGEN DES BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE (BVAS)

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID: _____ Date of birth: _____ Total score: _____

Assessor: _____ Date of assessment: _____

Is this the patient's first assessment?		Yes ☐	No ☐
None	Active disease	None	Active disease
1. General ☐ Myalgia ☐ Arthralgia / arthritis ☐ Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ☐ Weight loss $\geq 2\text{ kg}$ ☐		6. Cardiovascular ☐ Loss of pulses ☐ Valvular heart disease ☐ Pericarditis ☐ Ischaemic cardiac pain ☐ Cardiomyopathy ☐ Congestive cardiac failure ☐	
2. Cutaneous ☐ Infarct ☐ Purpura ☐ Ulcer ☐ Gangrene ☐ Other skin vasculitis ☐		7. Abdominal ☐ Peritonitis ☐ Bloody diarrhoea ☐ Ischaemic abdominal pain ☐	
3. Mucous membranes / eyes ☐ Mouth ulcers ☐ Genital ulcers ☐ Adnexal inflammation ☐ Significant proptosis ☐ Scleritis / Episcleritis ☐ Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis ☐ Blurred vision ☐ Sudden visual loss ☐ Uveitis ☐ Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) ☐		8. Renal ☐ Hypertension ☐ Proteinuria $>1+$ ☐ Haematuria $\geq 10\text{ RBCs/hpf}$ ☐ Serum creatinine $125\text{--}249\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $250\text{--}499\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ ☐ *Can only be scored on the first assessment	
4. ENT ☐ Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata ☐ Paranasal sinus involvement ☐ Subglottic stenosis ☐ Conductive hearing loss ☐ Sensorineural hearing loss ☐		9. Nervous system ☐ Headache ☐ Meningitis ☐ Organic confusion ☐ Seizures (not hypertensive) ☐ Cerebrovascular accident ☐ Spinal cord lesion ☐ Cranial nerve palsy ☐ Sensory peripheral neuropathy ☐ Mononeuritis multiplex ☐	
5. Chest ☐ Wheeze ☐ Nodules or cavities ☐ Pleural effusion / pleurisy ☐ Infiltrate ☐ Endobronchial involvement ☐ Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage ☐ Respiratory failure ☐		10. Other ☐ a. ☐ b. ☐ c. ☐ d. ☐	
PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) ☐			

References:

- Version 1. Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11): 671-8.
- Version 2. Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.
- Version 3. Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) Ann Rheum Dis, 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

2. TABELLEN

Tabelle 16 Vergleich von den SVV Patienten zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten jeweils in Remission

	Zeitpunkte				mittlere
	1. Untersuchung		2. Untersuchung		Differenz
	MW	SD	MW	SD	der MW
C-reaktives Protein [mg/l]	5,00	0,000	5,67	0,970	-0,667
Aktivitätsscore	1,00	1,455	0,00	0,000	1,000
Gesamtanzahl der Kapillaren	12,69	2,469	13,50	2,767	-0,813
Kapillardichte	7,13	1,258	6,79	1,311	0,339
Haarnadelform	7,38	3,344	6,93	2,999	0,446
Kaliberschwankungen	0,81	1,276	1,29	1,773	-0,473
Ektasie	0,63	1,147	0,64	1,151	-0,018
Büschelkapillare	0,38	0,806	0,36	0,745	0,018
Elongation	0,69	0,873	0,57	0,938	0,116
Verzweigungen	2,38	2,156	3,29	3,891	-0,911
Torquierung	1,44	1,750	2,14	2,656	-0,705
undefinierte Morphologie	0,38	1,500	0,00	0,000	-0,357
Anzahl untersuchter Finger	N = 16 Finger (von 3 Patienten)		N = 14 Finger (von 3 Patienten)		

*) signifikante mittlere Differenz für Signifikanzniveau $p < 0,05$ (MW=Mittelwert; SD= Standardabweichung; N=Anzahl)

Tabelle 17 Vergleiche in Bezug auf Median, Minimum, Maximum

	Zeitpunkte					
	1. Untersuchung			2. Untersuchung		
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum
C-reaktives Protein [mg/l]	5,00	5	5	5,00	5	7
Aktivitätsscore	0,00	0	3	0,00	0	0
Gesamtanzahl der Kapillaren	12,50	9	17	13,50	8	18
Kapillardichte	7,00	5	9	6,50	5	9
Haarnadelform	7,00	0	15	7,00	0	13
Kaliberschwankungen	0,00	0	4	0,00	0	5
Ektasie	0,00	0	3	0,00	0	3
Büschelkapillare	0,00	0	3	0,00	0	2
Elongation	0,00	0	2	0,00	0	3
Verzweigungen	3,00	0	6	1,50	0	10
Torquierung	0,00	0	4	1,50	0	8
undefinierte Morphologie	0,00	0	6	0,00	0	0
Anzahl untersuchter Finger	N = 16 Finger (von 3 Patienten)			N = 14 Finger (von 3 Patienten)		

Tabelle 18 prozentuale Häufigkeiten der funktionellen Veränderung unterschieden nach Untersuchungszeitpunkt bei nahezu gleichbleibender Krankheitsaktivität

funktionelle Veränderung		Zeitpunkt 1 (in %)	Zeitpunkt 2 (in %)
Ödem	normal	76,7	76,7
	vorhanden	3,3	3,3
Blutung	normal	80,0	80,0
	vorhanden	0	0
Füllung	normal	20,0	20,0
	vermindert	60,0	60,0
	vermehrt	0	0
Insgesamt fehlend/[nicht auswertbar]*		21,1	20,0 [10,0]

*) fehlend bezieht sich auf den Anteil der Finger, die nicht untersucht werden konnten; Anteil der nicht auswertbaren Bilder bezieht sich auf die Finger, die aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit nicht ausgewertet werden konnte