

Diplomarbeit

**Pathophysiologische und therapeutische Aspekte
von Lipiden bei Vaskulitiden**

eingereicht von

Lena Hebar

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Jud Philipp

OÄ Dr.med.univ. Schweiger Leyla

Graz, am 29.07.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 29.07.2025

Lena Hebar eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Menschen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Arbeit unterstützt, begleitet und ermutigt haben. Mein aufrichtiger Dank gilt meiner Betreuerin, OÄ Dr.med.univ. Leyla Schweiger, und ganz besonders meinem Betreuer OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Philipp Jud. Ihre fachliche Begleitung und konstruktiven Rückmeldungen haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich möchte diese Gelegenheit ebenso nutzen, um mich bei meiner Familie, allen voran bei meinen Eltern und meiner Schwester, sowie bei meiner Partnerin und meinen Freund*innen, für ihre stetige Unterstützung und ihr Vertrauen zu bedanken.

Zusammenfassung in Deutsch

Vaskulitiden umfassen eine heterogene Gruppe entzündlicher Gefäßerkrankungen, die vor allem in Industrieländern eine bedeutende Morbidität verursachen. Während ihre Pathogenese traditionell überwiegend immunologisch und inflammatorisch erklärt wird, rückten in den letzten Jahren auch metabolische Faktoren wie Lipidveränderungen zunehmend in den Fokus. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Dyslipidämien und der Pathophysiologie von Vaskulitiden ist bislang wenig systematisch untersucht worden. Ziel dieser Arbeit war es daher, bestehende wissenschaftliche Erkenntnisse zum Einfluss von Lipiden und lipidsenkenden Therapieansätzen auf die Entstehung, Aktivität und den Verlauf von Vaskulitiden darzustellen und kritisch zu reflektieren.

Es handelt sich um eine narrative Literaturübersicht, die von Februar bis Juni 2025 durchgeführt wurde. Dabei wurden wissenschaftliche Datenbanken wie PubMed, Google Scholar und die Cochrane Library durchsucht. Es wurden theoretische Arbeiten, Fallserien, Reviews, Metanalysen sowie qualitative und quantitative Studien berücksichtigt.

Die Auswertung zeigt, dass bei Vaskulitiden verschiedene Veränderungen des Lipidstoffwechsels auftreten können, darunter erhöhte LDL- und erniedrigte HDL-Spiegel, die sowohl durch systemische Inflammation als auch durch immunsuppressive Therapien beeinflusst werden. Diese Dyslipidämien könnten einerseits zur Endothelschädigung beitragen, andererseits auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Vaskulitispatient*innen mitbedingen. Gleichzeitig mehren sich Hinweise darauf, dass lipidsenkende Therapieoptionen, wie Statine, nicht nur kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig beeinflussen, sondern auch antiinflammatorische Effekte haben können, die potenziell die Krankheitsaktivität von Vaskulitiden modulieren. Klinische Belege für diesen immunmodulatorischen Effekt sind jedoch bislang limitiert, sodass klare Empfehlungen für lipidsenkende Medikamente jenseits der Behandlung traditioneller Dyslipidämien derzeit nicht gegeben werden können.

Insgesamt verdeutlicht die Arbeit, dass Lipide bei Vaskulitiden sowohl pathophysiologisch als auch therapeutisch eine relevante Rolle spielen könnten. Aufgrund der Heterogenität der Krankheitsbilder, der teils widersprüchlichen Studiendaten und des Fehlens großer kontrollierter Studien besteht jedoch ein

erheblicher Forschungsbedarf, um diese Zusammenhänge besser zu verstehen. Perspektivisch könnten lipidsenkende Therapien zukünftig einen ergänzenden Ansatz zur Beeinflussung der Krankheitsaktivität von Vaskulitiden darstellen.

Abstract in English

Vasculitides comprise a heterogeneous group of inflammatory vascular diseases that cause significant morbidity, particularly in industrialized countries. While their pathogenesis has traditionally been explained predominantly in immunological and inflammatory terms, metabolic factors such as lipid changes have increasingly come into focus recently. A possible connection between dyslipidemia and the pathophysiology of vasculitides has not yet been investigated. The aim of this study was therefore to present and critically reflect on existing scientific findings on the influence of lipids and lipid-lowering therapeutic approaches on the development, activity and progression of vasculitis.

This thesis is a narrative literature review that was conducted from February to June 2025. Scientific databases such as PubMed, Google Scholar and the Cochrane Library were systematically searched. Theoretical papers, case series, reviews, meta-analyses as well as qualitative and quantitative studies were taken into account.

The evaluation shows that various changes in lipid metabolism can occur in vasculitis, including increased LDL and decreased HDL levels, which are influenced by both systemic inflammation and immunosuppressive drugs. These dyslipidemias could contribute to endothelial damage on one hand, and also contribute to an increased cardiovascular risk in vasculitis patients on the other. At the same time, there is increasing evidence that lipid-lowering therapies such as statins not only have a beneficial effect on cardiovascular risk factors, but can also have anti-inflammatory effects that can potentially modulate the disease activity of vasculitis. However, clinical evidence for this immunomodulatory effect is limited so far, so that clear recommendations for lipid-lowering drugs beyond the treatment of traditional dyslipidemias cannot be given at present.

Overall, the study shows that lipids could play a relevant role in vasculitis, both pathophysiologically and therapeutically. However, due to the heterogeneity of the clinical pictures, the sometimes contradictory study data and the lack of large controlled studies, there is a considerable need for research to better understand these relationships. In the future, lipid-lowering therapies could represent a complementary approach to influencing the disease activity of vasculitis.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
1. Einleitung	6
1.1. Grundlagen zu Vaskulitiden.....	6
1.1.1. Definition und Klassifikation	6
1.1.2. Großgefäßvaskulitiden	8
1.1.2.1. Riesenzellarteriitis.....	8
1.1.2.2. Takayasu-Arteriitis	14
1.1.2.3. Isolierte Aortitis	19
1.1.3. Vaskulitis der mittleren Gefäße	20
1.1.3.1. Polyarteriitis nodosa.....	21
1.1.3.2. Thrombangiitis obliterans.....	24
1.1.3.3. Kawasaki-Syndrom.....	27
1.1.4. Kleingefäßvaskulitis.....	30
1.1.4.1. ANCA-assoziierte Vaskulitiden	30
1.1.4.1.1. Granulomatose mit Polyangiitis	30
1.1.4.1.2. Mikroskopische Polyangiitis.....	33
1.1.4.1.3. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	35
1.1.4.2. Immunkomplex-Vaskulitiden.....	37
1.1.4.2.1. IgA Vaskulitis	38
1.1.4.2.2. Kryoglobulinämische Vaskulitis	40
1.1.4.2.3. Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis	41
1.1.4.2.4. Anti-GBM-Erkrankung.....	42
1.1.5. Vaskulitis variabler Gefäßgrößen	43
1.1.5.1. Morbus Behçet.....	43
1.1.5.2. Cogan-Syndrom.....	46
1.2. Grundlagen zu Lipiden und Lipoproteinen	48
1.2.1. Funktion von Lipiden	49
1.2.2. Lipide	50
1.2.3. Lipoproteine	53
1.2.3.1. Chylomikronen.....	53

1.2.3.2.	VLDL & IDL	54
1.2.3.3.	LDL.....	55
1.2.3.4.	HDL	56
1.2.3.5.	Lipoprotein (a).....	57
1.2.4.	Apolipoproteine.....	59
1.3.	Lipidstoffwechsel und Entzündungen	60
1.3.1.	Initiierungsphase	61
1.3.2.	Aktivierungsphase	62
1.3.3.	Auflösungsphase	63
1.3.4.	Lipide und Atherosklerose bei Autoimmunerkrankungen	63
2.	Material und Methoden	65
3.	Ergebnisse und Studienzusammenfassung	66
3.1.	Riesenzellararteriitis.....	66
3.2.	Takayasu Arteriitis	71
3.3.	Isolierte Aortitis	75
3.4.	Polyarteriitis nodosa	76
3.5.	Thrombangitis obliterans	76
3.6.	Kawasaki-Syndrom.....	77
3.7.	ANCA-assoziierte Vaskulitiden.....	81
3.8.	Immunkomplex-Vaskulitiden.....	86
3.9.	Morbus Behçet.....	88
3.10.	Cogan-Syndrom	91
4.	Diskussion	95
	Literaturverzeichnis	102

Abkürzungen und deren Erklärung

ABC-Transporter: ATP-bindende Casetten-Transporter

ABI: Ankle-brachial-Index

AC: Atherogenitätskoeffizient

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme

ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin

ANCA: antineutrophil cytoplasmatic antibodies

Apo: Apolipoprotein

ASS: Acetylsalicylsäure

AT1: Angiotensin 1

BMI: Body-Mass-Index

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CAWS: *Candida albicans*-Wandextrakts

CAL: koronare Arterienläsionen

CHCC: internationale Chapel Hill Consensus Conference

COX: Cyclooxygenase

COXII: Cyclooxygenase II

CRI: Castelli-Risikoindeces

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomografie

DGAT: Diacylglycerol-O-Acyltransferasen

DMARD: disease modifying antirheumatic drug

EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

eNOS: endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase

ER: endoplasmatisches Retikulum

EULAR: European Allaince of Associations for Rheumatology

FCDS: farbkodierte Duplexsonografie

FMD: flussvermittelte Vasodilatation

FN1: Fibronectin 1

GPA: Granulomatose mit Polyangiitis

GC: Glukokortikoide

HDL: High density Lipoprotein

HMG CoA: 3-Hydroxy-3methylglutaryl-Coenzym A
HO-1: Hämeoxygenase-1
HSPG: Heparansulfat-PRoteoglykan
IA: infektiöse Aortitis
IFN- γ : Interferon-gamma
Ig: Immunglobulin
IL: Interleukin
IVIG: intravenöse Immunglobulingabe
JAK: Januskinase
KG: Körpergewicht
KS: Kawasaki Syndrom
LAM: lipidassoziierte Makrophagen
LDL: Low density Lipoprotein
Lp-pla2: Phospholipase 2
LPS: Lipopolysaccharide
LRP1: Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 1
MDM: Monocyten-abgeleitete Makrophagen
MGAT: Monoacylglycerol-O-Acyltransferase
MHR: Verhältnis von Monozyten zu HDL
MLS: Mailuo Shutong
MMA: Mattigkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit
MMP9: Matrix Metalloproteinase-9
MPA: mikroskopische Polyangiitis
MRT: Magnetresonanztomografie
MTX: Methotrexat
NC1: non-collagenous 1
NHC: Nicht-HDL-Cholesterin
NO: Stickstoffmonoxid
NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum
OE: Obere Extremität
oxLDL: oxidiertes LDL
PAN: Polyarteriitis nodosa

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET: Positronen-Emissions-Tomografie
PGD2: Prostaglandin D2
PGE2: Prostaglandin E2
PGF2 α : Prostaglandin F2 α
PGG2: Prostaglandin G2
PGH2: Prostaglandin H2
PGI2: Prostaglandin I2
PPI: Protonenpumpeninhibitor
PMR: Polymyalgia rheumatica
RPGN: rapid progressive Glomerulonephritis
RZA: Riesenzellerteriitis
SAA: Serum Amyloid A
S1P: Sphingosin-1-Phosphat
SDMA: symmetrisches Dimethylarginin
SMYAD: Si-Miao-Yong-An-Dekokt
SPP1: Secreted Phosphoprotein 1
TA: Takayasu Arteriitis
TAG: Triacylglyceride
TAO: Thrombangitis obliterans
TC: Totales Cholesterin
TCZ: Tocilizumab
TXA2: Thromboxan A2
TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha
UE: Untere Extremität
VLDL: Very Low Density Lipoprotein
WBI: Wrist-brachial-Index
ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Vaskulitiden (4)	8
Abbildung 2: EULAR Kriterin zur RZA Diagnose (11).....	11
Abbildung 3: EULAR Kriterien Takayasu Arteriitis (26)	16
Abbildung 4: Einteilung des pathologischen Befallmusters bei der Takayasu- Arteriitis nach der Konsensuskonferenz Singapur 1995 (5)	16
Abbildung 5: 2022 ACR / EULAR Kriterien der GPA (71).....	32
Abbildung 6: 2022 ACR/EULAR Kriterien für Mikroskopische Polyangiitis (71)....	34
Abbildung 7: 2022 ACR/EULAR Kriterien der EGPA (71)	37
Abbildung 8: Überblick über Lipoproteine (97).....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Olin und Shionoya Kriterien zur Diagnosestellung einer Thrombangitis obliterans (49,50)	26
Tabelle 2: Ankara Kriterien zur Diagnosestellung einer IgA-Vaskulitis (78)	39
Tabelle 3: International Criteria für Behçet Disease (ICBD)-Diagnosekriterien (90)	45
Tabelle 4: Klassifikation der Lipide von Lipid-MAPS (97,98).....	49
Tabelle 5: Zusammenfassung aller lipid-assoziiertes Veränderungen.....	91

1. Einleitung

1.1. Grundlagen zu Vaskulitiden

Vaskulitiden umfassen eine sehr heterogene Gruppe entzündlicher Gefäßerkrankungen, bei denen es zu inflammatorischen Reaktionen sowie Veränderungen an der Gefäßwand kommt. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigt sich zusätzlich häufig eine Schädigung der versorgenden Organe.(1) Die klinische Symptomatik von Vaskulitiden ist abhängig vom Ausmaß sowie der Lokalisation der betroffenen Gefäße und deren zu versorgenden Organen. Grundsätzlich können Vaskulitiden alle Gefäße betreffen, wobei arterielle Gefäße wesentlich häufiger erkranken als venöse Gefäße.(2)

Aufgrund der großen Heterogenität von Vaskulitiden bestehen trotz intensiver Forschung weiterhin zahlreiche Unklarheiten, insbesondere im Hinblick auf Ätiologie und Pathogenese.(3)

1.1.1. Definition und Klassifikation

Allgemein lassen sich Vaskulitiden in primäre und sekundäre Formen unterteilen. Bei den primären Formen handelt es sich um autoimmun-bedingte Erkrankungen, während die sekundären Formen im Rahmen von anderen immunologischen Grunderkrankungen, wie Sarkoidose oder systemischer Lupus erythematodes, bei infektiösen Erkrankungen, Malignomen und medikamentenassoziiert auftreten können.(3)

Um die Gruppe der primären Vaskulitiden zu klassifizieren und einzuteilen, wurde 1994 die Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) veröffentlicht. In dieser erfolgt eine Einteilung der Vaskulitiden nach Gefäßgröße in Groß-, Mittel- und Kleingefäßvaskulitiden. Die Klassifikation beschränkt sich auf Definitionen und Einteilungen der Vaskulitiden und stellt keine konkreten Diagnosekriterien zur Verfügung. 2012 wurde eine zweite CHCC gehalten, da sich die erste Konferenz von 1994 nur auf ausgewählte Vaskulitiden fokussiert hat und häufig eponyme Bezeichnungen verwendete. In der überarbeiteten Version wurde so beispielsweise die „Wegener-Granulomatose“ in „Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)“ umbenannt und das „Churg–Strauss-Syndrom“ in „eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)“. Ein zusätzliches Ziel der zweiten

Konferenz war es, neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu integrieren und eine deskriptivere Terminologie zu nutzen. Ebenso werden in der aktualisierten CHCC bisher nicht abgedeckte Formen berücksichtigt, wie variable Gefäßvaskulitiden, sowie Formen, die als sekundär oder assoziiert mit anderen Erkrankungen betrachtet werden. Die Hauptkategorien der CHCC beziehen sich auf nicht-infektiöse Vaskulitiden, jedoch können einige Kategorien Subtypen enthalten, welche von einer Infektion getriggert wurden. Auch die seit 2012 vorhandene Kategorie „Vaskulitiden assoziiert mit Systemerkrankungen oder wahrscheinlicher Ätiologie“ beschreibt Fälle, bei denen eine Infektion oder Medikamente ursächlich sind.(4)

Großgefäßvaskulitiden beinhalten Vaskulitiden, welche die Aorta, ihre direkten Abgänge sowie die Arteria pulmonalis betreffen. Vaskulitiden mittlerer Gefäße umfassen Entzündungen, welche hauptsächlich Viszeralgefäße und deren Äste, Koronar-, Muskel- und Hautgefäße sowie distale Extremitätengefäße betreffen. Die Gruppe der Kleingefäßvaskulitiden beschreibt die Entzündung von Arteriolen, Venolen und Kapillaren, und kann zusätzlich in anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper (ANCA)-assoziierte Vaskulitiden und Immunkomplex-vermittelte Vaskulitiden unterteilt werden. Daneben gibt es noch Vaskulitiden variabler Gefäßgröße, die keine prädominante Gefäßregion befallen. In der CHCC 2012 werden zusätzliche Kategorien, wie Einzelorgan-Vaskulitiden und Vaskulitiden, die mit systemischen Erkrankungen oder vermuteter Ätiologie assoziiert sind, beschrieben.

Trotz dieser Klassifizierung muss hinzugefügt werden, dass jede Vaskulitis der drei Hauptkategorien theoretisch jede Gefäßregion betreffen kann.(5)

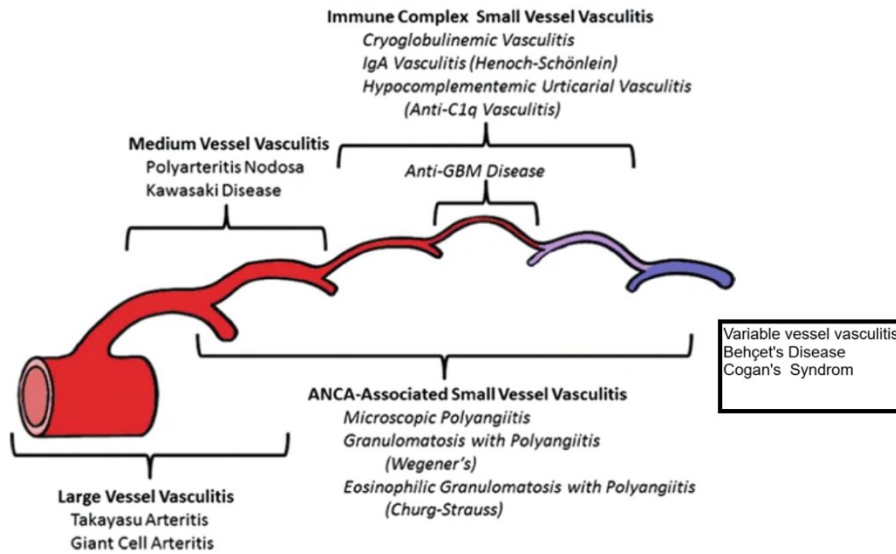


Abbildung 1: Einteilung der Vaskulitiden (4)

1.1.2. Großgefäßvaskulitiden

Die beiden wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu-Arteriitis (TA). Beide Erkrankungen zeichnen sich durch chronisch-entzündliche Prozesse aus, die zu strukturellen Veränderungen der Gefäßwände führen können. Dabei kann es zu Stenosen, Verschlüssen und Aneurysmabildung der betroffenen Gefäße kommen. Die klinische Symptomatik ist vielfältig und hängt stark von der befallenen Gefäßregion ab.(1,6)

1.1.2.1. Riesenzellarteriitis

Die RZA gehört zu den häufigsten primären Vaskulitiden. Sie betrifft typischerweise große bis mittelgroße Arterien, wie die Aorta und deren Abgänge. Die Inzidenz variiert je nach untersuchter Region mit einem beschriebenen Nord-Süd-Gefälle. In Skandinavien wird eine Inzidenz von 25-50/100.000 beschrieben, während diese in Südeuropa bei 1/100.000 liegt. Fast alle Patient*innen sind bei Krankheitsbeginn über 50 Jahre alt, wobei das Risiko zu erkranken im Alter stark zunimmt. Die RZA tritt dreimal häufiger bei Frauen auf und auch mit steigendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit zu erkranken.(1)

Die RZA ist eine granulomatöse systemische Entzündung großer und mittelgroßer Arterien. Histopathologisch zeigt sich meist eine multifokale, segmentale und transmurale Entzündung, die vor allem an der Grenze zwischen Tunica adventitia

und Tunica media auftritt. Vorrangig finden sich CD4+ T-Zellen und Makrophagen; Riesenzellen, fusionierte, mehrkernige Makrophagen, sind hingegen nur in etwa der Hälfte der Fälle zu sehen. An der Adventitia-Media-Grenze kommt es zu einer vaskulären Remodellierung mit Granulombildung und einer Intimahyperplasie. Dieser Prozess kann unbehandelt bis zur Obliteration des Lumens der betroffenen Gefäßabschnitte führen. Die genaue Immunopathogenese ist nicht vollständig geklärt, jedoch wird angenommen, dass ein bislang noch unerforschter Stimulus zu einer abnormalen Aktivierung von Immunzellen führt. Vor allem CD4+ T-Zellen und Monozyten dringen im Verlauf in die Gefäßwand ein und setzen lokal zahlreiche Zytokine, wie Interleukin (IL) 6, IL-12 und Interferon gamma (IFN- γ), frei. Es wird angenommen, dass in weiterer Folge die Ausschüttung von IL-6 zu weiteren systemischen Entzündungsreaktionen führt, während IL-12 die granulomatöse Inflammation und die vaskuläre Schädigung verstärkt.(7)

Die RZA kann anhand des Befallsmusters sowie der Klinik in eine kraniale und eine extrakraniale Form mit oder ohne zusätzlichen Beschwerden einer Polymyalgia rheumatica (PMR) unterteilt werden.(8) Aufgrund einer allgemeinen systemischen Entzündung kommt es zu Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit (MMA). Je nach Subtyp kann es zusätzlich zu spezifischeren ischämie-bedingten Symptomen kommen.(3,5) Beim kranialen Subtyp beschreiben die Betroffenen einen häufig temporal akzentuierten, pochenden Kopfschmerz mit starker Intensität, Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut sowie eine prominente, druckschmerzhaft und pulslose Arteria temporalis. Schmerzen der Kaumuskulatur und der Zunge können auf eine Mitbeteiligung der Arteria carotis externa der betroffenen Seite hinweisen. Eine weitere klinische Manifestation tritt beim Befall der Arteria ophthalmica auf, welche sich durch plötzlich auftretende visuelle Einschränkungen bis hin zur Erblindung äußert. Etwa die Hälfte aller Betroffenen leiden zusätzlich an einer PMR, was auf ein Zusammenspiel zwischen systemischen und vaskulären Entzündungsprozessen hindeutet. Bei der PMR beschreiben Patient*innen meist bilaterale Schmerzen der Schulter- und Beckenmuskulatur mit morgendlicher Steifigkeit der Gelenke.(3)

Bei der RZA können auch extra- und intrakraniale Abschnitte der Arteria carotis interna und der Arteria vertebralis betroffen sein, was zu neurologischen Ausfällen

führen kann. Schlaganfälle aufgrund von RZA sind jedoch selten (ca. 0,15 % der Schlaganfallpatienten). Darüber hinaus können sehr selten Nekrosen der Zunge, der Schleimhäute oder der Kopfhaut und Nervenlähmungen auftreten. Bei 15-25 % der Patienten mit RZA der Schläfenarterie sind auch extrakranielle Gefäße, insbesondere die Arteria subclavia und die Arteria axillaris, betroffen, was sich als Claudicatio intermittens der Arme und Subclavian-Steal-Syndrom manifestieren kann. Eine späte, aber schwere Komplikation stellen Aortenaneurysmen, die 17-mal häufiger thorakal und 2,5-mal häufiger abdominal als bei gesunden Patient*innen auftreten können, und Aortendissektionen dar.(1)

Sobald der Verdacht einer RZA besteht, sollte eine Anamnese gezielt auf die möglichen Symptome und eine genaue Untersuchung auf mögliche Veränderungen der Temporalarterien und gegebenenfalls anderer Arterien durchgeführt werden.(9) Im Labor zeigen sich bei den Betroffenen häufig eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), sowie erhöhte Entzündungszeichen im Sinne einer Leukozytose und erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP). Ebenfalls liegen häufig eine Thrombozytose sowie normochrome Anämie vor.(10) Zur weiteren Diagnosesicherung sollte eine Bildgebung im Sinne einer Duplexsonographie durchgeführt werden. Typische sonographische Zeichen beim Vorliegen einer RZA sind stenosierende oder dilatierende Veränderungen mit konzentrischer Wandverdickung (Halobildung) des betroffenen Gefäßes. Bei positiver farbcodierter Duplexsonografie (FCDS) ist eine Biopsie nicht zusätzlich notwendig, während eine negative FCDS eine RZA nicht eindeutig ausschließt. Zusätzlich zur Sonographie kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) der kraniellen Arterien durchgeführt werden. Vor allem beim Verdacht eines Befalls der Arteria temporalis können hier in höherer Auflösung entzündliche Veränderungen sowie Kontrastmittelanreicherungen der Gefäßwände dargestellt werden. Auch bei extrakranieller Symptomatik kann die Durchführung einer MR-Angiografie erwogen werden. Ebenso kann eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Untersuchung Aufschluss über eine mögliche RZA geben. Bei negativem Befund in den beschriebenen Bildgebungen sollte bei fortbestehendem Verdacht auf eine kraniale RZA zur weiteren Diagnosesicherung eine Biopsie entnommen werden. Da es sich bei der RZA um eine segmentale Entzündung und damit verbundenem diskontinuierlichen Befall handelt, sollte das Biopsat

zumindest 1cm lang sein. Typischerweise finden sich im histologischen Nachweis einer RZA ein Infiltrat aus T-Lymphozyten, Makrophagen und bei der Hälfte der Betroffenen Riesenzellen.(5,9)

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **GIANT CELL ARTERITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify the patient as having giant cell arteritis when a diagnosis of medium-vessel or large-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

ABSOLUTE REQUIREMENT

Age \geq 50 years at time of diagnosis

ADDITIONAL CLINICAL CRITERIA

Morning stiffness in shoulders/neck	+2
Sudden visual loss	+3
Jaw or tongue claudication	+2
New temporal headache	+2
Scalp tenderness	+2
Abnormal examination of the temporal artery ¹	+2

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Maximum ESR \geq 50 mm/hour or maximum CRP \geq 10 mg/liter ²	+3
Positive temporal artery biopsy or halo sign on temporal artery ultrasound ³	+5
Bilateral axillary involvement ⁴	+2
FDG-PET activity throughout aorta ⁵	+2

Sum the scores for 10 items, if present. A score of \geq 6 points is needed for the classification of **GIANT CELL ARTERITIS.**

Abbildung 2: EULAR Kriterin zur RZA Diagnose (11)

Bei hochgradigem Verdacht auf RZA, oder alternativ spätestens bei Erstdiagnose, sollte unverzüglich mit einer Glukokortikoidtherapie begonnen werden. Auf keinen Fall sollte es zu einer Therapieverzögerung durch Abwarten des Biopsiebefundes kommen. Bei Patient*innen ohne Sehstörungen ist die empfohlene Startdosis 1mg/kg Körpergewicht (KG) bis maximal 60mg Prednisolon täglich.(5) Sollten die Betroffenen eine Augenbeteiligung aufweisen, lautet die Empfehlung 500-1000mg Methylprednisolon intravenös für drei bis fünf Tage zu verabreichen. Es gibt keinen eindeutigen Konsensus, dass diese initiale Kortisonstoßgabe die Sehfähigkeit des betroffenen Auges signifikant verbessert. Eher wird diese Therapie verabreicht, um die Visusverschlechterung und den möglichen Visusverlust des betroffenen Auges aufzuhalten und um das kontralaterale Auge

zu schützen. Auch für diese Hypothese gibt es jedoch keine eindeutige wissenschaftliche Evidenz. Nach der Kortisonstoßtherapie wird mit einer Glukokortikoidtherapie mit 1mg/kg KG bis maximal 60mg täglich fortgeführt. Bei Sistieren der Symptome und einem Rückgang der Entzündungsparameter, sollen bei einer Monotherapie mit Kortison diese schrittweise reduziert werden. Hierbei sollte laut aktuellen Empfehlungen nach drei Monaten eine Tageshöchstdosis von 10-15mg erzielt werden und nach einem Jahr bei persistierender Remission 5mg pro Tag oder weniger eingenommen werden. Das Ziel nach einem Jahr sollte entweder das Fortführen der Kortisontherapie mit der geringstmöglichen Dosis oder ein vollständiges Ausschleichen sein.(5,8,9)

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden (GC) bei RZA wird zunehmend auf GC-sparende Therapien zurückgegriffen, insbesondere bei Patient*innen mit bestehenden Vorerkrankungen oder starker Nebenwirkungssymptomatik.(12,13) Zu den wichtigsten Alternativen zählen Tocilizumab (TCZ) und Methotrexat (MTX). TCZ, ein IL-6-Rezeptor-Antagonist, zeigte in zwei randomisiert-kontrollierten Studien eine signifikant höhere Wirksamkeit als eine GC-Monotherapie. Die GiACTA-Studie (n=251) dokumentierte eine höhere Remissionsrate, schnellere GC-Reduktion und stabilere Krankheitskontrolle unter TCZ.(14) Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Phase-2-Studie mit intravenösem TCZ bestätigt.(15) Aufgrund der IL-6-Hemmung sind Entzündungsparameter wie CRP und BSG zur Krankheitsbeurteilung jedoch nur eingeschränkt nutzbar und Infektionen können schwerer zu erkennen sein.(14) MTX zeigte in drei Studien uneinheitliche Ergebnisse. Während Jover et al.(16) eine Reduktion des Rezidivrisikos nachwies, fanden Hoffman et al.(17) und Spiera et al.(18) keinen klaren Vorteil. Eine Metaanalyse wies jedoch auf einen generellen Nutzen hinsichtlich Rezidivprävention und GC-Reduktion hin ohne erhöhtes Nebenwirkungsrisiko.(19) Der Einsatz höherer oder subkutaner MTX-Dosen bleibt unklar, retrospektive Studien sprechen jedoch für eine Wirksamkeit.(20) MTX ist für RZA nicht zugelassen, wird aber als sinnvolle Alternative angesehen.

Der routinemäßige Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prävention ischämischer Komplikationen wird kontrovers diskutiert. Studien zeigen keine einheitlichen Ergebnisse und eine Metaanalyse fand keinen klaren Vorteil. Die

European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) hat daher 2019 ihre Empfehlung für den generellen ASS-Einsatz bei RZA zurückgezogen; ASS oder Statine sollen nur bei klarer Indikation eingesetzt werden.(9,20,21)

Eine rezente Phase 3 Studie von Blockmans et al. zeigte gute Ergebnisse über den Einsatz von Upadacitinib, einem Januskinase (JAK) Inhibitor, bei RZA. In dieser Studie hatten Patient*innen mit einer Upadacitinib Therapie mit 15 Milligramm in Kombination mit einer 26-wöchigen Glukokortikoid Ausschleichungstherapie weniger Krankheitsschübe und eine bessere glukokortikoidfreie Remission als Patient*innen mit Placebo und einer 52-wöchigen Glukokortikoid Ausschleichungstherapie.(23)

Supportive Maßnahmen, wie Lebensstilberatung zur Reduktion kardiovaskulärer Risiken, Impfstatus-Aktualisierung (z. B. Influenza, Pneumokokken, Herpes Zoster) und Osteoporoseprophylaxe sind sinnvoll. Zudem ist eine gute Aufklärung der Patient*innen über Krankheitsbild und Warnzeichen essenziell.(9,12)

Momentan gibt es aufgrund fehlender Datenlage keine optimalen Intervalle zur Langzeitkontrolle. Aufgrund der hohen Rezidivrate und möglicher Organschäden werden jedoch besonders zu Beginn der Erkrankung engmaschige Kontrollen empfohlen. Üblich sind im ersten Jahr der Erkrankung Kontrollen alle 1-3 Monate, später alle 3-6 Monate und bei stabiler Remission jährliche Kontrollen. Die Nachsorge umfasst meist eine klinische Untersuchung sowie eine Beurteilung der Entzündungsparameter. Der routinemäßige Einsatz von Bildgebung wird derzeit nur in Einzelfällen durchgeführt, jedoch gibt es aufgrund fehlender Studienlage hierfür keine klare Empfehlung.(9)

Unter GC-Monotherapie kommt es bei 30-50% der Betroffenen zu einem Rezidiv. Die Diagnose eines solchen stützt sich auf klinische Symptome, laborchemische Entzündungszeichen, sofern nicht durch Medikamente wie Tocilizumab maskiert, und bildgebende Befunde. Bei einem Rezidiv sollte abhängig vom Schweregrad die Kortison-Therapie angepasst werden. Schwere Rezidive sind gekennzeichnet durch das Wiederauftreten einer RZA mit entweder klinischen Ischämiezeichen oder dem Nachweis einer aktiven Entzündung von Arterien, welche zu einer Stenose, Dissektion oder Dilatation führt. Bei schweren Rezidiven wird eine erneute hochdosierte GC-Therapie analog zur Erstdiagnose empfohlen, bei

leichten Rezidiven genügt eine Erhöhung auf die zuletzt wirksame Dosis. In beiden Fällen sollte zusätzlich eine GC-sparende Therapie begonnen oder optimiert werden. Allerdings gilt es, die Rezidivtherapie individuell anzupassen, da randomisierte Studien zu diesem Thema fehlen.(8,9)

1.1.2.2. Takayasu-Arteriitis

Eine weitere Großgefäßvaskulitis ist die TA. Dies ist eine systemische, granulomatöse Entzündung der großen Gefäße, welche hauptsächlich die Aorta sowie deren Hauptäste befällt.(1) Grundsätzlich ist die TA eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:1.000.000 pro Jahr im europäischen Raum. Obwohl die TA weltweit vorkommt, gibt es eine deutlich höhere Inzidenz in Asien, Indien und lateinamerikanischen Ländern. Bei der Erstmanifestation sind Patient*innen typischerweise unter 50 Jahre alt, wobei der Altersgipfel bei 15-30 Jahren liegt. Frauen sind mit einer Häufigkeit von 9:1 wesentlich häufiger betroffen als Männer.(9) Ebenfalls lässt sich eine geographische Variabilität beobachten. In ostasiatischen Ländern wie Japan und Korea kommt es eher zum Befall des Aortenbogens, während in südasiatischen Ländern wie Indien und Thailand eher die Aorta abdominalis befallen ist.(24,25)

Die genaue pathophysiologische Entstehung der Takayasu Arteriitis ist unbekannt, jedoch wird davon ausgegangen, dass es zu einer infektgetriggerten autoimmunvermittelten Entzündungsreaktion kommt, bei der aktivierte dendritische Zellen in der Adventitia eine Entzündungskaskade auslösen. Dadurch werden in erster Linie CD4⁺-T-Helferzellen aktiviert, die proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IFN- γ , TNF- α und IL-17 freisetzen. Darüber hinaus sind CD8⁺-T-Zellen, B-Zellen und andere Immunzellen an der Gefäßentzündung beteiligt. Folge dieser initialen Entzündungsreaktion ist eine transmurale Entzündung mit Bildung von granulomatösen Herden aus Makrophagen und gelegentlich Riesenzellen. Besonders in der chronischen Phase der TA kommt es durch die beschriebenen Prozesse zur Zerstörung der Lamina interna, zu einer Intimahyperplasie mit narbiger Umbildung und zum fibrotischen Umbau, besonders die Adventitia betreffend.(7)

Speziell zu Beginn der Erkrankung treten unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß auf. Ebenso berichten Patient*innen

über Myalgien, Arthralgien und Müdigkeit. Begleitend kann es zur Karotidynie und auch zu Hautveränderungen, wie Erythema nodosum oder Pyoderma gangrenosum, kommen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten organspezifische Symptome abhängig von der Lokalisation der betroffenen Gefäße auf. Diese sind ischämiebedingt durch die fortschreitende Okklusion und äußern sich an den Arterien als belastungsabhängige Armschmerzen, Raynaud-Phänomen oder fehlende Pulse am Handgelenk bzw. Blutdruckseitendifferenzen der oberen Extremitäten. Bei der TA der unteren Extremitäten kann es zu Claudicatio intermittens und Ruheschmerzen kommen. Ebenfalls können neurologische Symptome bei Befall der Arteria vertebralis und der Karotiden auftreten, welche sich als Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen und auch Insult manifestieren können. Seltener zeigt sich eine Obliteration der Nierenarterien, die sich mit neu aufgetretenem arteriellem Hypertonus äußern kann, der Koronararterien, die zur Angina pectoris und Herzinfarkt führen kann, oder der Mesenterialarterien, die eine Angina abdominalis und Diarrhoe verursachen kann. Weiters können sich zumeist als Spätkomplikationen noch Aortenaneurysmen und Aortendissektionen entwickeln (9,12,1)

Sobald die Diagnose einer Großgefäßvaskulitis oder Vaskulitis der mittleren Gefäße gestellt wurde, gibt es Klassifikationskriterien um eine Großgefäßvaskulitis als TA definieren zu können. Diese bestehen aus obligatorischen Kriterien, zusätzlich auftretenden klinischen Kriterien und potentiell auftretenden bildgebenden Kriterien. Außerdem gibt es nach der Konsensuskonferenz Singapur 1995 eine Einteilung nach pathologischem Befallsmuster bei TA.(5,26)

CLASSIFICATION CRITERIA FOR TAKAYASU ARTERITIS

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify the patient as having Takayasu arteritis when a diagnosis of medium-vessel or large-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

ABSOLUTE REQUIREMENTS

Age ≤ 60 years at time of diagnosis	
Evidence of vasculitis on imaging ¹	

ADDITIONAL CLINICAL CRITERIA

Female sex	+1
Angina or ischemic cardiac pain	+2
Arm or leg claudication	+2
Vascular bruit ²	+2
Reduced pulse in upper extremity ³	+2
Carotid artery abnormality ⁴	+2
Systolic blood pressure difference in arms ≥ 20 mm Hg	+1

ADDITIONAL IMAGING CRITERIA

Number of affected arterial territories (select one) ⁵	
One arterial territory	+1
Two arterial territories	+2
Three or more arterial territories	+3
Symmetric involvement of paired arteries ⁶	+1
Abdominal aorta involvement with renal or mesenteric involvement ⁷	+3

Sum the scores for 10 items, if present. A score of ≥ 5 points is needed for the classification of TAKAYASU ARTERITIS.

Abbildung 3: EULAR Kriterien Takayasu Arteriitis (26)

Typ	Befallene Gefäße
I	Nur supraaortale Äste
IIa	Aortenbogen und supraaortale Äste
IIb	Aortenbogen, supraaortale Äste und descendierende Aorta thoracalis
III	Descendierende Aorta thoracalis, Aorta abdominalis und ihre großen Äste
IV	Nur Aorta abdominalis und ihre großen Äste
V	Alle Abschnitte der Aorta und ihre großen Äste
P+	Auch Pulmonalarterien
C+	Auch Koronararterien

Abbildung 4: Einteilung des pathologischen Befallmusters bei der Takayasu-Arteriitis nach der Konsensuskonferenz Singapur 1995 (5)

Prinzipiell soll beim Verdacht auf eine TA eine gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Hierbei muss besonders auf potentielle Blutdruck-Unterschiede der Extremitäten, systolische Strömungsgeräusche und Ischämiesymptomatik geachtet werden. Bei einer TA finden sich im Labor meist

eine erhöhte BSG sowie CRP, eventuell zusätzlich eine Leukozytose oder Anämie. Zur definitiven Bestätigung der Verdachtsdiagnose TA ist unbedingt ein bildgebendes Verfahren durchzuführen. Die Bildgebung der ersten Wahl ist eine MR-Angiographie, in welcher sich Gefäße und deren entzündliche Veränderungen gut darstellen lassen. Ebenso ist die Tatsache, dass bei dieser Untersuchung keine Strahlung verwendet wird, von Vorteil. Auch die Duplexsonografie eignet sich gut um supraaortale Gefäße, die abdominelle Aorta und Nierengefäße darzustellen, jedoch kann keine Aussage über die thorakale Aorta gemacht werden. Das Macaroni-Zeichen, welches eine homogene, mäßig echogene, konzentrische Wandverdickung beschreibt, ist eine charakteristische sonografische Veränderung, welche in der FCDS sichtbar wäre. Alternativ kann auch eine PET-Untersuchung durchgeführt werden, welche zwar Gefäße in hoher Auflösung zeigt, allerdings Strahlung emittiert und dem MRT in Sensitivität/Spezifität unterlegen ist. Die Biopsie hat bei der Primärdiagnostik der TA keinen Stellenwert. Sollte jedoch ein gefäßchirurgischer Eingriff notwendig sein, kann im Zuge dessen eine histologische Verifizierung sinnvoll sein.(1,9,27)

Zur Behandlung der TA werden initial Kortikosteroide in einer Dosierung von 40 bis 60 mg pro Tag eingesetzt, sowie additiv die Einleitung eines disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD). Als DMARD wird primär MTX, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Leflunomid empfohlen. Eine Kortisonstoßtherapie ist bei der TA nur in Ausnahmefällen bei Auftreten von okulärer Beteiligung oder eines akuten ischämischen Geschehens indiziert. Sobald eine Remission erreicht wird, kann ein langsames Ausschleichen unter Verlaufskontrollen erwogen werden. Bei der TA ist es wichtig, die Kortisontherapie langsamer als bei der RZA zu reduzieren. Als Richtwert wird eine Reduktion der Prednisolon-Tagesdosis auf 15-20mg nach drei Monaten sowie auf weniger als 10mg nach einem Jahr empfohlen. Als Ziel sollte die individuell niedrigste effektive GC-Dosierung angestrebt werden, sowie ein individuell vollständiges Ausschleichen der Therapie nach einem Jahr bei anhaltender Remission. Etwa ein Viertel der Patient*innen benötigt eine langjährige immunsuppressive Therapie, wobei in einigen Fällen auch spontane Remissionen beschrieben sind.(1,9,12) In Fallserien und Kohortenstudien zeigten sich bei therapierefraktären Verläufen, Rezidiven oder Steroidabhängigkeit auch TNF α -Blocker wie Infliximab in Kombination mit MTX

oder Azathioprin als wirksam. Unter dieser Therapie wird eine Reduktion des Rezidivrisikos und neuer vaskulärer Läsionen berichtet. Aufgrund der fehlenden randomisiert-kontrollierten Studien zu diesem Thema gilt jedoch jeder Einsatz von Immunsuppressiva oder Biologika bei TA als „off-label use“.(28–30)

In einer retrospektiven Studie wurde ein möglicher schützender Effekt von ASS gegenüber ischämischen Ereignissen bei Patient*innen mit TA beobachtet. Auch bei ausgeprägten Gefäßverengungen, bestehenden ischämischen Komplikationen oder kardiovaskulären Vorerkrankungen, wie einem zurückliegenden Schlaganfall oder Herzinfarkt, kann der Einsatz von ASS medizinisch sinnvoll sein. Aufgrund der begrenzten Studienlage reicht die Evidenz jedoch nicht aus, um deren routinemäßige Anwendung bei allen Betroffenen zu empfehlen.(9,31) Ein weiterer Therapieansatz ist die Verwendung von Statinen bei der TA. In einer retrospektiven Analyse mit 74 TA-Patient*innen zeigte sich unter Statintherapie eine Reduktion der Rezidive. Die in der Studie vorgestellte Theorie zur Wirkung von Statinen bei Takayasu-Arteriitis basiert auf deren immunmodulatorischen Eigenschaften. Statine hemmen gezielt entzündungsfördernde T-Zell-Antworten, insbesondere die Aktivierung von Th1- und Th17-Zellen, die eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen. Zusätzlich verbessern sie die endotheliale Funktion durch Förderung der NO-Produktion, wodurch Gefäßschäden reduziert und Rückfälle nach Remission verringert werden könnten. Dennoch fehlt derzeit eine ausreichende wissenschaftliche Grundlage, um den Einsatz von Statinen bei vorliegender TA allgemein zu empfehlen. Diese Zurückhaltung gilt jedoch nur für den generellen Einsatz. Wenn eine klare individuelle Indikation besteht, ist der gezielte Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzen oder Statinen weiterhin gerechtfertigt.(32,9)

Bei der TA kann es, ebenso wie bei der RZA, zu Rezidiven kommen. Jedoch sind Rückfälle bei der TA häufiger als bei der RZA mit Rezidivraten von mehr als 50%. Zusätzlich sind Rezidive der TA oft schwer zu diagnostizieren, da sie selbst unter laufender immunsuppressiver Therapie auftreten können und oft zu Beginn ohne starke Symptome verlaufen. So kommt es zum Beispiel zu langsam progredienten Gefäßstenose unter unauffälligen Entzündungsparametern.(33) Im Falle eines Relapse sollten TCZ oder TNF- α -Inhibitoren eingesetzt werden. Falls es im

Krankheitsverlauf zu Stenosen oder Verschlüssen kommt, kann die Indikation für einen revaskularisierenden Eingriff erwogen werden. Diese chirurgischen oder endovaskulären Eingriffe sollten möglichst in einer Phase klinischer Remission erfolgen, da Operationen an aktiv entzündetem Gefäßgewebe häufiger zu Anastomosenstenosen oder Aneurysmen an der Operationsstelle führen. Besonders wichtig ist die endovaskuläre Therapie bei Nierenarterienstenosen, da sie wesentlich zur Behandlung der Hypertonie beiträgt. Aneurysmen der thorakalen oder abdominellen Aorta können bei Bedarf chirurgisch versorgt werden, wobei das Rupturrisiko bei TA etwas geringer eingeschätzt wird als bei atherosklerotischen Aneurysmen. Insgesamt sind chirurgische Eingriffe bei TA selten notwendig: In einem japanischen Register benötigten weniger als 10 % der Patient*innen eine Operation. Endovaskuläre Maßnahmen wie Stenting sind zwar möglich, jedoch besteht ein hohes Risiko für Restenosen.(1,9,12,34,35)

1.1.2.3. Isolierte Aortitis

Die isolierte Aortitis beschreibt eine Entzündung der Aorta ohne zugrundeliegende Grunderkrankung. Die Inzidenz der Erkrankung ist nicht einheitlich definiert und laut einer Studie aus den USA liegt sie bei circa 8,9/1.000.000 bei Personen über 50 Jahre. Sie stellt eine Einzelorgan-Vaskulitis dar ohne Symptome oder morphologische Aspekte, die auf eine RZA oder TA hindeuten. Die häufigste Lokalisation ist an der ascendierenden Aorta thoracalis jedoch kann auch die abdominale Aorta betroffen sein. Die isolierte Aortitis präsentiert sich klinisch oft unspezifisch mit Symptomen wie Brust-, Bauch- oder Rückenschmerzen oder MMA. Die Erkrankung kann auch asymptomatisch verlaufen und zufällig, zum Beispiel im Zuge von operativen Eingriffen an der Aorta, entdeckt werden.(36–38) Histopathologisch muss unterschieden werden zwischen der isolierten Aortitis der Aorta abdominalis und der Aortitis der Aorta thoracalis. Die isolierte Entzündung der thorakalen Aorta unterscheidet sie histologisch kaum von der Aortitis, welche bei einer RZA oder einer TA auftritt. Bei einem Befall der abdominellen Aorta hingegen finden sich primär in der Adventitia lymphoplasmazelluläre Infiltrate mit Beteiligung der Vasa vasorum und begleitender Fibrosierung. In diesem Fall wird von einer chronischen Periaortitis gesprochen. Durch fehlende Studienlage gibt es aktuell noch keine definierten histologischen Kriterien zur Diagnosestellung.

Anhand der derzeitigen Studienlage kann ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen der isolierten Aortitis und der Immunglobulin (Ig) G4-assoziierten Systemerkrankung hergestellt werden.(36)

Klinisch zeigen sich sehr häufig nur unspezifische Beschwerden, wie thorakale oder abdominelle Schmerzen, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust oder erhöhte Entzündungswerte. Bei Fortschreiten der Erkrankung können sich aneurysmatische Erweiterungen oder in seltenen Fällen Aortendissektionen entwickeln.(36)

Die Diagnose stützt sich vor allem auf bildgebende Verfahren wie CT- oder MR-Angiographie und PET-CT, die Wandverdickungen oder entzündliche Aktivität sichtbar machen können. Für den abdominellen Teil der Aorta kann auch ein Ultraschall angewendet werden. Eine definitive Diagnose wird meist erst durch die histopathologische Untersuchung operativ entnommener Aortenabschnitte gestellt, die aber in der klinischen Praxis meist nicht notwendig ist. Laborchemisch können Entzündungsparameter erhöht sein, Autoantikörper sind in der Regel negativ.(36)

Die therapeutische Vorgehensweise richtet sich nach dem klinischen Verlauf. Bei asymptomatischen Patient*innen ohne Zeichen einer aktiven Entzündung wird meist auf eine immunsuppressive Behandlung verzichtet und der Verlauf regelmäßig überwacht. Bei aktiver Entzündung oder klinischen Symptomen kann eine Behandlung mit Glukokortikoiden erwogen werden und auch DMARD können eingesetzt werden. Eine generelle Therapieempfehlung gibt es derzeit nicht, Therapieentscheidungen müssen individuell erfolgen. In schweren Fällen, zum Beispiel bei Vorliegen eines Aortenaneurysmas, kann eine chirurgische oder endovaskuläre Intervention erforderlich sein. Dabei sollte der Eingriff möglichst in einer entzündungsarmen Phase stattfinden, da dies das Risiko für postoperative Komplikationen wie Anastomosenstenosen oder Prothesenversagen senkt. Langfristig sollten betroffene Personen bildgebend nachkontrolliert werden, da ein erhöhtes Risiko für erneute vaskuläre Veränderungen besteht.(36)

1.1.3. Vaskulitis der mittleren Gefäße

Vaskulitiden der mittleren Gefäße beschreiben eine weitere Untergruppe der primären Gefäßentzündungen, die die mittelgroßen Arterien betreffen, wie Viszeralarterien und deren Abgänge, distale Extremitätenarterien sowie Koronar-

Haut- und Muskelgefäße.(5) Die wichtigsten Erkrankungen dieser Gruppe sind die Polyarteriitis nodosa (PAN) und das Kawasaki-Syndrom (KS) sowie die Thrombangitis obliterans (TAO). Letztere wurde jedoch aufgrund der spezifischen Pathogenese nicht in die CHCC inkludiert.(6)

1.1.3.1. Polyarteriitis nodosa

Die Poly- oder Panarteriitis nodosa (PAN) ist eine 1866 erstmals von Kussmaul und Maier beschriebene nekrotisierende Vaskulitis. Meist sind mittelgroße Gefäße wie Viszeral- und Nierenarterien betroffen, theoretisch kann die PAN jedoch mittelgroße bis kleine Arterien, sowie Arteriolen jedes Organs befallen. In 95% der Fälle präsentiert sich die PAN als systemische Erkrankung, jedoch kann sie auch als isoliert kutaner Typ auftreten. Bei der kutanen PAN kommt es zur isolierten Entzündung von Hautgefäßen. Eine kutane PAN kann auch in eine systemische Form übergehen.(1,39) Betroffene Patient*innen sind typischerweise zwischen 40 und 50 Jahre alt, wobei Männer mit einer Rate von 1,5-2:1 etwas häufiger erkranken als Frauen. Grundsätzlich ist die PAN jedoch eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz in Europa von ca. 0,9-8/1.000.000/Jahr. 1970 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PAN und einer präexistenten Hepatitis B Infektion beobachtet und bis heute gilt Hepatitis B als wichtigster Umweltfaktor für das Auftreten einer PAN. In Studien zeigten sich bei bis zu 30% der Patient*innen das Hepatitis-B-Antigen im Serum. Auch Malignome oder rheumatologische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder das Sjögren-Syndrom scheinen die Entstehung einer sekundären PAN zu begünstigen.(1,39,40)

Die Ätiopathogenese der PAN ist bis heute unklar, wobei verschiedene autoimmune Prozesse vermutet werden. Ähnlich wie bei anderen Vaskulitiden könnten durch die Entzündung aktivierte Endothelzellen zur Freisetzung von Zytokinen, darunter IFN- γ , IL-2, IL-8 und TNF- α , und Adhäsionsmolekülen führen, was die Entzündung weiter aufrechterhält. Ebenso scheinen T-Zellen eine Rolle zu spielen, da in immunhistochemischen Studien intrazelluläre Infiltrate von sowohl Makrophagen als auch CD8+ Zellen gefunden wurden. Bei Patient*innen mit Hepatitis-Infektion wird vermutet, dass zirkulierende Immunkomplexe aus viralen Antigenen und Antikörpern an der Gefäßwand abgelagert werden, was über

Komplementaktivierung zu einer Entzündungsreaktion und Gefäßschädigung führt. Es gibt Hinweise, dass eine Mutation in der Adenosin-Desaminase 2 zu einer Dysregulation von Makrophagen und damit zu einer verstärkten endothelialen Schädigung führen kann. Dieser Prozess könnte für ein besonders frühes Auftreten einer PAN verantwortlich sein.(1,39,41,42) Die entstandenen Läsionen sind meist nekrotisierend, segmental und transmural. Im akuten Stadium der Erkrankung kommt es zu neutrophilen Infiltraten sowie fibrinoiden Nekrosen der Tunica media. Durch diese Nekrosen kommt es, besonders in der Tunica intima, zu lokalen Thrombosen, welche im weiteren Verlauf der Entzündung revaskularisiert werden und so zu einer Intimaproliferation führen. Bedingt durch diese Prozesse, kann es in den betroffenen Gefäßabschnitten zu Stenosen und Aneurysmen kommen.(1)

Die PAN kann sich durch unterschiedlichste Symptomkomplexe äußern, je nachdem welche Gefäßabschnitte genau betroffen sind. Häufig beschrieben Patient*innen Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, MMA, Arthralgien oder Myalgien. Organspezifische Symptome sind ebenfalls häufig und entstehen durch Ischämien, ausgelöst durch die bereits beschriebene Okklusion entzündeter Gefäße. Hautveränderungen können in Form von subkutanen Knötchen, Livedo reticularis/racemosa, und Ulzera bis hin zu Nekrosen auftreten. (25, 27) Neurologische Symptome betreffen eher das periphere Nervensystem, treten meist als Mononeuritis multiplex auf und äußern sich im Sinne einer Fallhand oder Fußheberparese. Häufig betroffen ist der Gastrointestinaltrakt, bei dessen Befall Patient*innen über abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe berichten. Schwerwiegende Komplikationen können Darmischämien, mesenteriale Blutungen und das Auftreten eines akuten Abdomens sein. Eine Nierenbeteiligung ist ebenfalls möglich und kann zu arterieller Hypertonie, Proteinurie, Hämaturie bis hin zum akuten Nierenversagen und Niereninfarkten führen. Durch entzündliche Veränderungen der Koronararterien kann es auch zu Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt kommen. Sehr selten sind Augenbeteiligungen wie Retinablutungen oder Skleritis und eine Orchitis möglich.(1,5,39,43)

Die Diagnosestellung der PAN erfolgt durch eine Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor, Bildgebung und Biopsie. Klinisch sollten eine gründliche Hautinspektion und ein neurologischer Status durchgeführt werden. Im Labor ist die systemische Entzündung durch erhöhte BSG und CRP ersichtlich, zusätzlich kann es zu einer Leukozytose, Thrombozytose oder Anämie und auch zu einem erhöhten Komplementverbrauch kommen. Bei einer Nierenbeteiligung kann eine Proteinurie und Hämaturie bestehen, sowie ein erhöhter Kreatininwert im Blut nachweisbar sein. Bei einer PAN sind keine ANCA's vorhanden. Als bildgebende Diagnostik ist die Durchführung einer CT- oder MR-Angiographie zentral für die Diagnosestellung. Der Goldstandard und bei inkonklusiven Veränderungen in der CT oder MR ist hingegen die digitale Subtraktionsangiografie (DSA). Typische Veränderungen der betroffenen Gefäße sind stenosierende Gefäßveränderungen bis hin zu Gefäßverschlüssen, sowie Mikroaneurysmen im Bereich der betroffenen Organe, die auch abwechselnd als sogenannte Perlschnurzeichen auftreten können. Bei Patient*innen mit eindeutiger Klinik und typischen Zeichen einer PAN in der Angiographie, ist die histologische Bestätigung nicht mehr unbedingt notwendig. Im Falle einer Biopsie ist es wichtig, diese aus dem befallenen Gewebe zu entnehmen, da durch den segmentalen Befall ansonsten keine ausschlaggebende Histologie beschrieben werden kann. Typischerweise zeigt sich in einem Biopsat bei PAN eine fibrinoide Nekrose der Tunica media der mittelgroßen bis kleinen Arterien und eine diffuse Entzündung mit Lymphozyten.(1,5,39)

Bei gesichertem Vorliegen einer PAN sollte so schnell wie möglich mit der Therapie dieser begonnen werden. Unbehandelte Patient*innen zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18%, während behandelte Patient*innen eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 80% aufweisen.(43) Die Therapie der PAN hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Bei einer PAN mit Allgemeinsymptomatik, Arthritis oder unkompliziertem Hautbefall spricht man von einer milden PAN. Diese sollte mit 1mg/kg Körpergewicht Prednisonäquivalent (max. 80mg/Tag) und Azathioprin oder MTX behandelt werden. Eine schwere PAN hingegen beschreibt eine Erkrankung mit Beteiligung von Herz, Nieren, Nerven, Gastrointestinaltrakt oder kompliziertem Hautbefall. Hierbei sollte die Therapie aus oben genannter Kortisontherapie mit zusätzlicher Cyclophosphamidgabe eingeleitet werden. Bei

lebensbedrohlichen Zuständen sollte hingegen neben der Cyclophosphamidgabe eine Kortisonstoßtherapie (500-1000mg) für 3 Tage erwogen werden mit anschließender Reduktion der Kortisontherapie. Cyclophosphamid wird alle zwei Wochen intravenös verabreicht und sollte abgesetzt werden, sobald eine Remission erreicht wurde. Danach wird es durch Azathioprin oder MTX ersetzt. Die Erhaltungstherapie gleicht der Therapie der milden PAN. Bei Hepatitis-B-positiven Patient*innen wird eine antivirale Therapie empfohlen oder in therapierefraktären Fällen kann eventuell die Durchführung einer Plasmapherese indiziert sein. Die Dauer der Erhaltungstherapie ist variabel, bei einer Remission über 18 Monate wird spätestens empfohlen, die Kortisontherapie langsam auszuschleichen.(1,5,39)

Bei der Behandlung der PAN ist neben der immunsuppressiven Therapie eine additive Behandlung je nach Organbeteiligung und Komplikationen erforderlich. So werden bei Glukokortikoidtherapie routinemäßig Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zum Magenschutz sowie Kalzium, Vitamin D und ggf. Bisphosphonate zur Osteoporoseprophylaxe empfohlen. Bei renaler Beteiligung mit Hypertonie ist eine antihypertensive Therapie angezeigt, meist mit Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern oder Angiotensin 1 (AT1)-Rezeptor-Blockern. Weitere supportive Maßnahmen richten sich nach den betroffenen Organen. Spezifische Studien zum Lipidstoffwechsel bei PAN liegen bislang nicht vor, jedoch kann durch systemische Entzündung und Steroidgabe das kardiovaskuläre Risiko erhöht sein, weshalb regelmäßige Lipidkontrollen und eine potentielle Statintherapie erwogen werden können.(44)

1.1.3.2. Thrombangiitis obliterans

Die TAO, früher auch Morbus Winiwarer-Buerger genannt, ist eine multilokuläre Vaskulitis der mittelgroßen bis kleinen Arterien, welche hauptsächlich junge Männer mit regelmäßigem und starkem Nikotinkonsum betrifft. In den westlichen Ländern hat die TAO eine Inzidenz von 7:100.000/Jahr, diese ist mit 1:5.000 im Nahen Osten wesentlich höher. Die Erstmanifestation findet fast ausschließlich vor dem 50. Lebensjahr statt und Männer sind mit einem Verhältnis von 3:1 aktuell häufiger betroffen als Frauen, wobei die Prävalenz bei Frauen steigend ist. Obwohl die genaue Ätiopathogenese unklar ist, gibt es eine starke Assoziation

zwischen dem Auftreten von TAO und Nikotinkonsum jeglicher Art, vor allem aber das inhalative Rauchen.(5,45)

Pathophysiologisch kommt es bei der TAO zu drei Phasen. In der akuten Phase findet man einen okklusiven, entzündlichen Thrombus. Zusätzlich sind häufig neutrophile Granulozyten, mehrkernige Riesenzellen und Mikroabszesse histologisch zu sehen. In der subakuten Phase baut sich der Thrombus um und fibrosiert zunehmend. Die spätere chronische Phase ist charakterisiert durch einen organisierten Thrombus und einen fibrotischen Umbau, welcher mit einem atherosklerotischen Prozess verwechselt werden kann. Allerdings ist bei der TAO im Gegensatz zur Atherosklerose die Lamina interna während allen Phasen weitgehend erhalten.(45)

Typischerweise beginnt die TAO initial an den peripheren Gefäßen der Hände und Füße und kann langsam nach proximal wandern. Klinisch äußert sich dies als Raynaud-Phänomen, Claudicatio intermittens, Ruheschmerzen und Ausbildung von Ulzeration, welche schlecht abheilen. Inflammatorische Symptome wie Phlebitis migrans und Arthralgien können ebenfalls auftreten, teils auch vor den ischämischen Symptomen.(46) Generell ist die TAO eine Erkrankung, welche schubweise verläuft und bei fortbestehendem Nikotinkonsum langsam proximal aufsteigend fortschreitet. Der Befall der Koronar-, Zerebral- oder Viszeralarterien ist theoretisch möglich, kommt allerdings sehr selten vor.(1)

Die Diagnose der TAO entsteht oftmals als Ausschlussdiagnose in Zusammenschau mit einer positiven Nikotinanamnese, jungem Alter und Ischämiesymptomen. Im Labor finden sich keine krankheitsspezifischen Biomarker, Parameter wie CRP, BSG, Rheumafaktoren und ANCA sind im Normbereich. Hinweisend für die TAO können pathologische Ankle-brachial Index (ABI), Wrist-brachial Index (WBI) oder Pulsoszillografien sein. Allerdings schließt ein normaler ABI eine TAO nicht aus. Bildgebende Verfahren wie eine FCDS, CT und MRT eignen sich gut um mittelgroße Gefäße und deren Okklusionen darzustellen, jedoch lassen sich damit kleine Gefäße nicht optimal beurteilen. Goldstandard zur Beurteilung der kleinen Gefäße ist die DSA. In dieser lassen sich die charakteristischen segmentalen Okklusionen sowie häufig korkenzieherartig gewundene Kollateralkreisläufe darstellen. Als Alternative zur Bildgebung kann eine Biopsie aus einer Phlebitis migrans oder eines amputierten

Gewebestückerfolgen, jedoch spielt die bioptische Abklärung in der klinischen Praxis keine relevante Rolle. Als Diagnosekriterien haben sich jene von Olin und Shionoya etabliert. Es müssen jeweils alle Kriterien erfüllt sein um die Diagnose der TAO stellen zu können.(47,48)

Kriterium	Olin-Kriterien	Shionoya-Kriterien
Alter	< 45 Jahre	< 50 Jahre
Nikotinabusus	Ja	Ja
Klinik	Distale Extremitätenischämie (symptomatisch. pAVK OE/UE)	Beteiligung der oberen Extremität oder Thrombophlebitis migrans
Bildgebung	Angiografische Läsion	Arterielle Verschlüsse infrapopliteal
Andere Ursachen	Ausschluss Autoimmunität, proximale Embolie, Diabetes	Ausschluss anderer atherosklerotischer Risikofaktoren

Tabelle 1: Olin und Shionoya Kriterien zur Diagnosestellung einer Thrombangitis obliterans (49,50)

pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, OE=Obere Extremität, UE=Untere Extremität

Die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Behandlung der TAO ist eine absolute Nikotinkarenz. Zusätzlich sollten Betroffene Kälte im Bereich der Akren vermeiden und atherosklerotische Risikofaktoren minimieren.(46,47) Es existieren medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung der TAO, die jedoch rein symptomatisch ausgerichtet sind und keine kurative Wirkung erzielen. Am häufigsten kommen niedrig dosierte ASS zur

Thrombozytenaggregationshemmung sowie vasodilatierende Substanzen, wie Nifedipin oder Cilostazol zum Einsatz.(51) Aktuelle Studien haben gezeigt, dass Bosentan, ein dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist, insbesondere bei Patient*innen mit therapieresistenten Ulzera, eine gute Wirksamkeit hatte und zur Abheilung dieser führte. Auch Prostaglandine, insbesondere Iloprost, scheinen Ruheschmerzen zu lindern und die Ulkusabheilung zu fördern.(52)

Immunsuppressiva wie Glukokortikoide gelten in der Regel als unwirksam, da die TAO nicht als klassische Autoimmunerkrankung, sondern als entzündliche thrombotische Gefäßerkrankung mit starkem Zusammenhang zum Nikotinkonsum

gilt. Statine wurden bislang nur in Einzelfällen ergänzend bei TAO eingesetzt. Einzelne Studien deuten darauf hin, dass langjähriges Rauchen das Lipidprofil negativ beeinflusst. Obwohl bislang nicht abschließend geklärt ist, ob diese Werte pathologisch waren oder durch Auswahlkriterien verzerrt wurden, könnte dies einen potenziellen Ansatzpunkt für eine lipidsenkende Therapie darstellen. Aufgrund ihrer endothelprotektiven, antientzündlichen und plaque-stabilisierenden Effekte erscheinen Statine theoretisch vorteilhaft. Konkrete Studien zur Wirksamkeit von Statinen speziell bei TAO liegen derzeit jedoch nicht vor.(53,54) Bei Gefäßverschlüssen kann eine interventionelle Therapie erforderlich sein. Liegt eine akute Stenose vor, wird in der Regel eine endovaskuläre Rekanalisation durchgeführt. Im Falle eines akuten Verschlusses infolge eines thromboembolischen Geschehens kann zusätzlich eine Thrombektomie notwendig sein. Eine Bypass-Operation wird lediglich bei eher proximalen Gefäßobstruktionen in Erwägung gezogen. Scheitern Revaskularisationsmaßnahmen oder entwickelt sich eine Nekrose oder Gangrän, stellt die Amputation als ultima ratio die letzte therapeutische Option dar.(55) Die Prognose der TAO hängt maßgeblich vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, dem Ausmaß der Erkrankung sowie der konsequenten Tabakkarenz ab. Trotz meist normaler Lebenserwartung ist die Erkrankung mit einer Amputationsrate von über 25 % innerhalb von fünf Jahren, einer hohen Rate an Erwerbsunfähigkeit und einer signifikant eingeschränkten Lebensqualität assoziiert.(46)

1.1.3.3. Kawasaki-Syndrom

Das Kawasaki-Syndrom (KS) ist eine systemische Vaskulitis der mittelgroßen und kleinen Arterien, welche fast ausschließlich im frühen Kindesalter auftritt. Die befallenen Gefäße sind zumeist mittelgroße Arterien, welche direkt aus der Aorta abgehen, darunter die Koronararterien. Der Großteil aller Erkrankten ist unter 5 Jahre alt und, obwohl das KS weltweit vorkommt, gibt es starke geografische Inzidenzunterschiede. Die höchste Inzidenz mit ca. 300:100.000 gibt es in Japan, während in Deutschland nur ca. 7:100.000 Kindern am KS erkranken. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen und während in tropischen Gebieten ganzjährig eine gleichbleibende Inzidenz beobachtet werden kann, ist in nicht tropischen Gebieten im Winter ein Inzidenzanstieg zu beobachten.(56–58)

Die Ätiologie des KS ist nicht vollständig geklärt, jedoch wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Wahrscheinlich ist ein Zusammenspiel aus einer überschießenden Immunreaktion auf ein unbekanntes Agens, wie einer bakteriellen, viralen oder fungalen Infektion, einer genetischen Prädisposition aufgrund von beobachteten familiären Häufungen, und externen Faktoren, darunter sogar Luftströmen, die die geografischen Inzidenzunterschiede erklären, ursächlich.(56,59,60) Meist ist eine Akutphase von 1-2 Wochen zu beobachten, in welcher es histologisch zu einer nekrotisierenden Vaskulitis sowie einer Infiltration der Gefäßwand durch neutrophile Granulozyten kommt. Dies kann zu Gefäßdilatationen und Aneurysmen führen.(61) Danach verläuft die Erkrankung subakut, histologisch ist hier eine lymphozytäre, monozytäre Infiltration zu finden, welche eher Gefäßstenosen zur Folge haben.(56,58)

Leitsymptom des KS ist ein hohes, medikamentös kaum senkbares Fieber. Zusätzlich zum Fieber sind 5 weitere Hauptsymptome bekannt: Eine bilaterale nicht-purulente Konjunktivitis tritt in ca. 90% der Fällen auf. Eine Stomatitis äußert sich mit geröteter Mundschleimhaut, roten Lippen und Erdbeersprache. Weitere Hauptsymptome sind ein stammbetontes Exanthem, meist makulopapulös, eine Extremitätenbeteiligung mit Erythemen, Ödemen und periunguärer Schuppung, sowie eine vorwiegend unilaterale zervikale Lymphadenopathie. Diese Hauptsymptome können zeitversetzt zum Fieber auftreten und müssen nicht alle gleichzeitig vorhanden sein. Begleitend können weitere Symptome auftreten, wie Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Husten, Otitis media, Rhinitis, Arthritis, und Meningismus.(58,62)

Das KS ist eine klinische Diagnose und sollte so schnell wie möglich diagnostiziert werden. Grundsätzlich gilt die Diagnose als gesichert, wenn Fieber, welches über 5 Tage andauert, auftritt, sowie zusätzlich mindestens 4 der 5 beschriebenen Hauptsymptome. Zur weiteren Diagnosestellung können im Verlauf die Entzündungsparameter, wie CRP und BSG, kontrolliert werden. Es gibt Hinweise, dass niedrige HDL-C-Werte in dieser Phase häufig auftreten, wodurch man diese als zusätzlichen Marker in der Diagnostik nutzen könnte. HDL-C wird in einer Entzündungsreaktion, speziell in der Akute-Phase-Reaktion, reduziert und der antiinflammatorische Effekt von HDL-C wird somit verringert. Dabei spielt das

Serum Amyloid A (SAA), ein Apolipoprotein und Akute-Phase-Protein, eine große Rolle. In der Akute-Phase-Reaktion steigt das SAA und das HDL-C sinkt. Beim Kawasaki-Syndrom hat man in verschiedenen Studien herausgefunden, dass das SAA signifikant höher und das HDL-C signifikant niedriger ist, als das in anderen Krankheiten, die mit akuter Entzündung einhergehen, der Fall ist. Somit könnte man dies als zusätzlichen diagnostischen Marker beim Kawasaki Syndrom heranziehen. (63,64)

Zur Beurteilung der kardialen Beteiligung kann eine Echokardiografie, ein EKG oder eine Angiografie eingesetzt werden.(58) Eine der häufigsten Komplikationen, welche vor allem in der akuten Phase auftritt, ist eine Dilatation der Koronargefäße bis zur Ausbildung eines Aneurysmas. Ebenso kann es zur Endo-, Myo- oder Perikarditis kommen.(58)

Die Akuttherapie des KS sollte möglichst rasch erfolgen und ist eine Kombination aus intravenöser Immunglobulingabe und hochdosierter ASS-Gabe. Bei erhöhtem Komplikationsrisiko oder schweren Verläufen können zusätzlich Glukokortikoide gegeben werden. Bei fehlender Beschwerdebesserung bzw. ausbleibender Fiebersenkung mehr als 36h nach Immunglobulingabe sollte eine Therapieeskalierung im Sinne einer erneuten Immunglobulingabe und DMARD, Infliximab oder Anakinra erwogen werden, da sich das Risiko für das Auftreten von Koronaraneurysmen deutlich erhöht. Je nach Befund der Koronararterien wird eine Dauertherapie individuell angepasst. Bei Dilatationen oder Aneurysmen besteht diese prinzipiell aus einer Langzeittherapie mit ASS sowie engmaschigen Kontrollen.(58,62) Rezidive treten beim KS in etwa 1,5-3,5% der Fälle auf, wobei asiatische Kinder ein höheres Rezidivrisiko zu haben scheinen. Wenn beim initialen Krankheitsbeginn kardiale Komplikation vorlagen, ist dies ein Risikofaktor für die Ausbildung von Aneurysmen bei einem Rezidiv. Weitere Untersuchungen identifizierten Risikofaktoren für Rezidive, darunter längere Fieberdauer vor der intravenösen Immunglobulin (IVIG)-Therapie, erhöhte Leberenzyme und niedriger Hämoglobinspiegel. Diese Faktoren könnten auf eine intensivere Entzündungsreaktion hinweisen und das Risiko für ein Rezidiv erhöhen.(65,66)

1.1.4. Kleingefäßvaskulitis

Kleingefäßvaskulitiden umfassen Gefäßentzündungen, welche primär Kapillaren, Venolen und Arteriolen betreffen und zu Gefäßwandschäden mit konsekutiver Ischämie und Organfunktionsstörungen führen. Grob kann man die Kleingefäßvaskulitiden in zwei Gruppen einteilen: die ANCA-assoziierten und die Immunkomplex assoziierten Kleingefäßvaskulitiden.(1,6)

1.1.4.1. ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) betreffen primär kleine Gefäße und sind charakterisiert durch das Vorliegen von ANCA. Insgesamt umfasst die Untergruppe der Kleingefäßvaskulitiden drei Erkrankungen: die GPA, Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die EGPA. Die ANCA lassen sich in cANCA, welche meist gegen Proteinase 3 gerichtet und typisch für die GPA sind, und in pANCA, die meist gegen Myeloperoxidase gerichtet sind und häufiger bei MPA und EGPA vorkommen, unterteilen.(67)

1.1.4.1.1. Granulomatose mit Polyangiitis

Die GPA wurde früher als Morbus Wegener bezeichnet und ist eine ANCA-assoziierte granulomatöse, nekrotisierende Entzündung der kleinen Gefäße, vor allem im Bereich des Respirationstraktes und der Nieren. Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei circa 1/100.000 Einwohner und hat einen Häufigkeitsgipfel zwischen der vierten und fünften Lebensdekade.(3,68)

Die genauen Ursachen für die Entstehung der GPA sind größtenteils unklar, jedoch gibt es Hinweise, dass eine chronische Besiedelung des Nasenrachenraums mit Staphylococcus aureus als Trigger fungieren könnte.(2,3) Klassifizieren lässt sich die GPA in klinische Stadien nach den EULAR Kriterien. Das lokalisierte Stadium, gekennzeichnet durch eine granulomatöse Entzündung im Bereich des Nasenrachenraums, steht am Beginn der Krankheit. In der Regel sind in dieser Phase ANCA negativ und Patient*innen haben weder ein erhöhtes Serumkreatinin noch Allgemeinsymptome. Klinisch manifestiert sich das lokalisierte Stadium meist durch eine chronische Rhinitis oder Sinusitis, sowie Ulzerationen im Bereich des Nasenseptums, die in weiterer Folge zu einer Septumperforation und einer Sattelnase führen können.(1,69)

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung geht die GPA häufig in das so genannte frühe systemische Stadium über, das durch entzündliche Manifestationen außerhalb der oberen Atemwege, sowie durch unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Arthralgien und Gewichtsverlust gekennzeichnet ist. Serologische Auffälligkeiten, wie erhöhte Entzündungsparameter oder ein leicht erhöhter Serumkreatininwert, können bereits in dieser Phase auftreten. ANCA können ebenfalls nachweisbar sein, jedoch kommt dies häufiger in späteren Stadien vor. Ohne adäquate Therapie kann die Krankheit in ein generalisiertes Stadium übergehen, das durch organbedrohende Manifestationen, insbesondere in der Lunge und den Nieren, gekennzeichnet ist. Später kann ein schweres Stadium erreicht werden, in dem lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, z.B. diffuse Alveolarblutungen oder eine rasch fortschreitende Glomerulonephritis. In diesen Stadien sind die ANCA in der Regel deutlich positiv und das Serumkreatinin ist in der Regel deutlich erhöht. Die Nierenbeteiligung äußert sich klinisch durch Hämaturie, Proteinurie und möglicherweise schnell ansteigendes Kreatinin bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Histologisch liegt häufig eine nekrotisierende, pauci-immune Glomerulonephritis vor. Eine Lungenbeteiligung ist häufig und kann sich als persistierende Infiltrate, kavernöse Knötchen oder Lungenblutungen manifestieren. Die Patienten berichten über Husten, Dyspnoe und gelegentliche Hämoptysen. Die Bildgebung zeigt häufig bilaterale, knotige oder konfluierende Infiltrate, manchmal mit zentraler Einschmelzung. Die okulären Manifestationen reichen von Konjunktivitis und Episkleritis bis hin zu Sehstörungen aufgrund von Netzhautvaskulitis oder orbitalen Granulomen. An der Haut können eitrige Läsionen, Geschwüre oder ischämische Nekrosen auftreten. Neurologisch kann eine Mononeuritis multiplex, seltener eine Beteiligung des zentralen Nervensystems auftreten. Manifestationen des Herzens und des Gastrointestinaltrakts sind selten, aber potenziell schwerwiegend.(3,67,69)

Zur diagnostischen Absicherung des Verdachts auf eine GPA ist die histopathologische Sicherung durch eine Biopsie essenziell. Diese sollte aus klinisch betroffenen Geweben entnommen werden, je nach Manifestation typischerweise aus dem oberen Respirationstrakt, der Lunge oder der Niere. Vor einer Lungenbiopsie sollte eine bildgebende Diagnostik mittels Thorax-Röntgen oder bevorzugt CT erfolgen, da bei pulmonaler Beteiligung typischerweise

noduläre oder kavernierende Infiltrate nachweisbar sind. Diese ermöglichen eine gezielte Biopsieentnahme aus aktiv entzündlichen Arealen. Histopathologisch zeigt sich die GPA in der Regel als nekrotisierende Vaskulitis mit granulomatöser Entzündungsreaktion. Bei Nierenbeteiligung findet sich typischerweise eine pauci-immune, nekrotisierende Glomerulonephritis. Zusätzlich können zur Diagnosefindung Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Je nach Stadium können sich hier erhöhte Entzündungsparameter, wie erhöhtes CRP und BSG oder erhöhtes Kreatinin zeigen. Besonders ab dem generalisierten Stadium sind bei der Mehrheit der Betroffenen (80-90%) auch erhöhte ANCA, insbesondere c-ANCA mit Spezifität für Proteinase 3, im Labor nachweisbar.(1,70)

Es gibt definierte American College of Rheumatology (ACR)/EULAR Diagnosekriterien, die die oben genannten Punkte zusammenfassen. Bei Diagnosestellung einer Kleingefäßvaskulitis müssen mindestens fünf Punkte erreicht werden damit diese als GPA klassifiziert werden kann.(71)

Klinische Kriterien	
Nasale Beteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krusten, Verstopfung, Blockade oder Septumdefekt / -perforation.	+3
Knorpel-Beteiligung (Entzündung von Ohren- oder Nasenknorpel, heisere Stimme oder Stridor, endobronchiale Beteiligung oder Sattelnasen-Deformität)	+2
Schalleitungs- oder Schallempfindungs-Schwerhörigkeit	+1
Labor-, Bildgebungs-, und Biopsie-Kriterien	
cANCA oder PR3-Antikörper	+5
Pulmonale Knoten, Raumforderungen oder Kavernen in der Thoraxbildung	+2
Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung oder Riesenzellen in der Biopsie	+2
Entzündung, Konsolidierung oder Erguss der nasalen / paranasalen Sinus oder Mastoiditis in der Bildgebung	+1
Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+1
pANCA oder MPO-Antikörper	-1
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9/\text{Liter}$	-4
Ein Punktwert ≥ 5 ist notwendig zur Klassifikation einer Granulomatose mit Polyangiitis.	

Abbildung 5: 2022 ACR / EULAR Kriterien der GPA (71)

Die Therapie der GPA besteht grundsätzlich aus zwei Phasen, wobei die erste Phase als Induktionsphase bezeichnet wird und zum Ziel hat, die Progredienz der GPA so schnell wie möglich auszuhalten. Je nachdem ob die GPA zu Therapiebeginn lebensbedrohliche Symptome aufweist oder nicht, gibt es für diese Phase unterschiedliche Therapieschemata. Bei akuter Lebensgefahr wird eine Kombinationstherapie aus Immunsuppressiva, wie Cyclophosphamid oder Rituximab und eine orale Glukokortikoidtherapie verabreicht. Zusätzlich kann eine

Stoßtherapie mit Methylprednisolon für 1-3 Tage verabreicht werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf diese Therapie kann ein Wechsel von Cyclophosphamid auf Rituximab und umgekehrt erwogen werden. In absoluten Notsituationen, wie pulmonalen Blutungen oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, kann es notwendig sein, zusätzlich eine Plasmapharese durchzuführen. Das Therapieschema ohne akute Lebensgefahr besteht hingegen aus oralen Glukokortikoiden in Kombination mit MTX oder Mycophenolat-Mofetil.(67,72) Die zweite Phase der Therapie ist die Remissionserhaltung, wobei die Rezidivprophylaxe für mindestens zwei Jahre nach Erreichen der Remission eingenommen werden sollte. Die Therapie setzt sich zusammen aus einer niedrig dosierten oralen Glukokortikoidgabe mit max.10 mg und einer Einnahme eines Immunsuppressivums, wie Azathioprin.(67,72)

Unbehandelt verläuft die GPA teilweise rasant und durch die Nieren- und Lungenbeteiligung mitunter tödlich. Nach dem Auftreten erster Symptome beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung ohne Behandlung etwas weniger als 1 Jahr. Durch eine rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist es heutzutage möglich bei einem Großteil der Patient*innen eine Remission zu erreichen. Bei engmaschigen Kontrollen beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate ca. 80%.(3,67)

1.1.4.1.2. Mikroskopische Polyangiitis

Die MPA ist eine weitere nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis. Mit einer Inzidenz von ca. 1/1.000.000/Jahr ist die MPA eine seltene Vaskulitisform. Die Ätiologie ist bei der MPA unbekannt, jedoch ist ein Vorliegen von pANCA gegen MPO typisch.(3)

Klinisch manifestiert sich die MPA in vielen Aspekten ähnlich wie die PAN (siehe 1.1.3.1). Aufgrund der vorwiegenden Beteiligung kleiner Gefäße, insbesondere der glomerulären Kapillaren, treten jedoch bei MPA häufig zusätzliche Symptome auf, die primär die Nieren betreffen. In bis zu 70 % der Fälle kommt es zu einer Glomerulonephritis, die histologisch meist als pauci-immune, nekrotisierende Glomerulonephritis imponiert. Diese kann rasch progredient verlaufen als rapid progressive Glomerulonephritis und zu einer akuten Niereninsuffizienz mit arterieller Hypertonie führen. Neben der Nierenbeteiligung zeigt sich bei MPA

häufig eine Hautmanifestation, typischerweise in Form von palpablen Purpura, seltener auch durch subkutane Knoten oder Ulzera. Bei pulmonaler Beteiligung entwickelt sich häufig eine kapilläre Vaskulitis, die zu diffusen alveolären Hämorrhagien führen kann. Klinisch äußert sich dies durch Hämoptysen, Dyspnoe und gegebenenfalls hypoxämisches Lungenversagen. Die gleichzeitige Manifestation einer nekrotisierenden Glomerulonephritis und einer alveolären Hämorrhagie wird als pulmorenales Syndrom bezeichnet. Dieses stellt eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation der MPA und anderer AAV dar.(3,73)

Die Diagnosestellung erfolgt durch eine Zusammenschau des klinischen Erscheinungsbildes, Laborbefunden und Biopsieergebnissen. Neben einer unspezifischen Erhöhung der Entzündungsparameter ist im Labor ein Nachweis von pANCA mit MPO-Spezifität typisch für eine MPA. Bei Entnahme einer Biopsie aus Haut oder Lunge, zeigt sich eine nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis ohne Granulombildung. Bei einer Lungenbeteiligung können Veränderungen wie Fibrosen, interstitielle Infiltrate oder alveoläre Hämorrhagien mittels Bildgebung dargestellt werden. Um eine Kleingefäßvaskulitis als MPA zu klassifizieren gibt es EULAR Kriterien, von denen insgesamt mehr als fünf Punkte erreicht werden müssen.(3,71,72)

2022 ACR / EULAR Kriterien für Mikroskopische Polyangiitis	
Erwägungen bei Anwendung dieser Kriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Diese Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, um einen Patienten als MPA zu klassifizieren, wenn die Diagnose einer Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße gestellt wurde. • Alternative Diagnosen, die eine Vaskulitis imitieren, sollten ausgeschlossen werden, bevor diese Kriterien angewendet werden. 	
Klinische Kriterien	
Nasale Beteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krusten, Verstopfung, Blockade oder Septumdefekt / -perforation.	-3
Labor-, Bildgebungs-, und Biopsie-Kriterien	
pANCA oder MPO-Antikörper	+6
Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung in der Thoraxbildgebung	+3
Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+3
cANCA oder PR3-Antikörper	-1
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9/\text{Liter}$	-4

Abbildung 6: 2022 ACR/EULAR Kriterien für Mikroskopische Polyangiitis (71)

Die Therapie der MPA orientiert sich an den allgemeinen Prinzipien der ANCA-assoziierten Vaskulitiden und entspricht weitgehend jener der GPA. Sie besteht aus einer Remissionsinduktion mit Glukokortikoiden in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid sowie einer nachfolgenden Erhaltungstherapie. Diese setzt sich zusammen aus Azathioprin, welches vor allem nach Cyclophosphamid-Therapie eingesetzt wird. Alternativ können auch MTX oder Rituximab verwendet werden. Die Erhaltungstherapie wird meist 18-24 Monate nach Remission eingenommen, wobei die Dauer bei Auftreten eines Rezidivs neu evaluiert werden muss. Bei Vorliegen einer progredienten Lungenfibrose kann zusätzlich der Einsatz eines antifibrotischen Wirkstoffs wie Nintedanib erwogen werden, basierend auf aktuellen Daten zur Wirksamkeit bei interstitiellen Lungenerkrankungen.(3,71)

1.1.4.1.3. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Die EGPA, früher auch als Churg-Strauss-Syndrom bezeichnet, ist eine Erkrankung, die durch nekrotisierende und granulomatöse Entzündungen mit eosinophilen Infiltrationen des extravaskulären Gewebes gekennzeichnet ist. Sie betrifft vor allem die Lunge, den oberen Respirationstrakt, sowie die Gefäßwände von kleinen bis mittelgroßen Gefäßen.(73)

Die genaue Ätiopathogenese der EGPA ist nicht vollständig geklärt, jedoch gibt es die Vermutung, dass eine Kombination aus immunologischen, genetischen und umweltbedingten Faktoren zu einer immunvermittelten Vaskulitis mit eosinophiler Entzündung führen. Durch den Befall der oberen Atemwege gibt es die Vermutung, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Allergenen zur Entstehung beitragen, während andere Theorien eine vorangegangene Behandlung mit Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. Montelukast, als Auslöser diskutieren.(3,74)

Zu Beginn der EGPA steht eine Prodromalphase, welche Monate bis Jahre dauern kann. In dieser kommt es zu typischen atopischen Symptomen wie chronische Sinusitis, Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis. Durch den chronischen Charakter der Erkrankung kann es im Laufe der EGPA bzw. auch in späteren Phasen zu Verkrustungen, Polypen und Septumschäden in der Nase kommen. Im Anschluss folgt die eosinophile Phase, in der es zu einer ausgeprägten peripheren

und geweblichen Eosinophilie kommt mit Organinfiltration der Lunge, des Gastrointestinaltrakts oder des Myokards. In der darauffolgenden vaskulitischen Phase entwickelt sich eine systemische, nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße, die potenziell alle Organe betreffen kann. Neben Infiltraten der Lunge kommt es häufig auch zur Beteiligung des peripheren Nervensystems, welche sich meist durch Mono- oder Polyneuropathien äußert. Etwa ein Drittel aller Patient*innen leidet zusätzlich an einer kardialen Beteiligung, welche sich als eosinophile granulomatöse Myokarditis oder Koronaritis manifestieren kann.(3,72) Wie bei allen AAV lassen sich bei der EGPA erhöhte Entzündungswerte wie CRP und BSG im Blut nachweisen. Zusätzlich finden sich eine periphere Eosinophilie sowie eosinophile Infiltrate in den betroffenen Organen, begleitet von deutlich erhöhten IgE-Serumspiegeln. Bei etwa 40–50 % der Patient*innen ist p-ANCA, meist mit MPO-Spezifität, nachweisbar. Mittels bildgebender Verfahren können typische Manifestationen wie Sinusitis, gegebenenfalls mit nasalen Polypen, pulmonale Infiltrate sowie eine mögliche kardiale Beteiligung dargestellt werden. In Gewebeproben zeigt sich histologisch eine granulomatös-entzündliche Veränderung mit vermehrtem Nachweis von eosinophilen Granulozyten und Makrophagen im betroffenen Gewebe.(3) Die Diagnosestellung der EGPA erfolgt durch die Zusammenschau des klinischen Erscheinungsbildes, bildgebender Verfahren sowie histopathologischer Befunde. Auch hier gibt es EULAR Klassifikationskriterien, um eine bereits diagnostizierte Vaskulitis der kleinen oder mittelgroßen Gefäßen als EGPA zu klassifizieren. Insgesamt müssen mehr als sechs Punkte erreicht werden.(71)

2022 ACR / EULAR Kriterien für Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	
Erwägungen bei Anwendung dieser Kriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Diese Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, um einen Patienten als EGPA zu klassifizieren, wenn die Diagnose einer Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße gestellt wurde. • Alternative Diagnosen, die eine Vaskulitis imitieren sollten ausgeschlossen werden, bevor diese Kriterien angewendet werden. 	
Klinische Kriterien	
Obstruktive Atemwegserkrankung	+3
Nasale Polypen	+3
Mononeuritis multiplex	+1
Labor-, Bildgebungs-, und Biopsie-Kriterien	
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9/\text{Liter}$	+5
Extravaskuläre eosinophilen-prädominante Entzündung in der Biopsie	+2
cANCA oder PR3-Antikörper	-3
Hämaturie	-1
Ein Punktwert ≥ 6 ist notwendig zur Klassifikation einer Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis.	

Abbildung 7: 2022 ACR/EULAR Kriterien der EGPA (71)

Die Therapie orientiert sich am oben beschriebenen Standardkonzept der ANCA-assoziierten Vaskulitiden und folgt dem Zweiphasenprinzip mit einer initialen Remissionsinduktion gefolgt von einer Phase der Remissionserhaltung.

Die Prognose ist bei leitliniengerechter Therapie insgesamt gut mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 80 %. Ohne adäquate Behandlung stellt die kardiale Beteiligung, insbesondere die Entwicklung einer eosinophilen Myokarditis mit nachfolgender Herzinsuffizienz, die häufigste Todesursache dar.(3,73)

1.1.4.2. Immunkomplex-Vaskulitiden

Die Immunkomplex-Vaskulitiden sind eine Untergruppe der Kleingefäßvaskulitiden, wo es meist durch eine Ablagerung von Immunkomplexen oder Komplementfaktoren in den Gefäßwänden zu einem entzündlichen Prozess und dadurch zu einer vaskulären Schädigung kommt. Sie umfassen mehrere Krankheitsbilder wobei im Folgenden auf vier speziell eingegangen wird: die IgA Vaskulitis, die kryoglobulinämische Vaskulitis (KV), die hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (HUV) und die Anti-glomeruläre-Basalmembran-(GBM)-Erkrankung.(6,73)

1.1.4.2.1. IgA Vaskulitis

Die IgA-Vaskulitis, früher auch als Purpura-Schönlein-Henoch bekannt, ist eine immunkomplex bedingte Entzündung der kleinen Gefäße, welche vor allem bei Kindern bis zum zehnten Lebensjahr auftritt. Mit einer Inzidenz von 10:100.000/Jahr ist die IgA-Vaskulitis die häufigste Vaskulitis im Kindes- und Jugendalter der westlichen Welt.(75,76)

Die Ätiologie der Erkrankung ist größtenteils unbekannt, jedoch gibt es einige beschriebene Assoziationen zwischen dem Auftreten einer IgA-Vaskulitis und vorangegangenen Infekten der oberen Atemwege (vor allem durch Streptokokken und Mykoplasmen) oder einer medikamentösen Allergie. Jedenfalls kommt es durch Triggerfaktoren zu einer Immunreaktion vom Typ III mit IgA-Immunkomplexablagerungen in den Gefäßwänden kleiner Gefäße. Durch diese Ablagerungen kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Schädigung der Gefäßwände.(73,76)

Die IgA-Vaskulitis beginnt meist plötzlich, häufig nach einem Infekt der oberen Atemwege. Klinisch dominieren tastbare Purpura oder Petechien an den unteren Extremitäten oder am Gesäß, oft begleitet von abdominellen Beschwerden wie kolikartigen Bauchschmerzen, Übelkeit oder Hämatochezie. Gelenkbeteiligungen mit Arthralgien, vor allem der großen Gelenke, sind häufig, verlaufen aber in der Regel ohne bleibende Schäden. Eine Nierenbeteiligung tritt in den meisten Fällen auf, typischerweise als IgA-Nephritis mit Hämaturie, Proteinurie und selten nephrotischem Syndrom.(76,77)

Die Diagnose der IgA-Vaskulitis wird meist klinisch gestellt, es gibt keine spezifischen Laborparameter. Jedoch kann zur Diagnosesicherung bzw. zum Ausschluss von Differentialdiagnosen ein Urinstatus, sowie eine Bestimmung der Entzündungsparameter im Blut gemacht werden. Weiters kann eine Abdomensonografie und in seltenen Fällen eine Hautbiopsie angedacht werden.(73,76)

Zur Klassifikation gibt es die sogenannten Ankara Kriterien, welche aus den fünf häufigsten Manifestationen einer IgA-Vaskulitis bestehen:

Kriterium	Bedeutung / Anmerkung
Obligatorisches Kriterium für die Diagnosestellung	
<i>Palpable Purpura/Petechien</i>	Nicht-thrombozytopenische, tastbare Purpura, meist an den unteren Extremitäten
Zusätzlich muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein	
<i>Abdominelle Schmerzen</i>	Diffuse Schmerzen, häufig krampfartig, evtl. mit gastrointestinaler Blutung
<i>Arthritis oder Arthralgien</i>	Akute, vorübergehende Gelenkschmerzen oder -schwellungen (meist der großen Gelenke)
<i>Renale Beteiligung</i>	Hämaturie und/oder Proteinurie (mikroskopisch oder makroskopisch)
<i>Histopathologie</i>	Leukozytoklastische Vaskulitis oder proliferative Glomerulonephritis mit überwiegenden IgA-Ablagerungen in der Immunfluoreszenz

Tabelle 2: Ankara Kriterien zur Diagnosestellung einer IgA-Vaskulitis (78)

IgA=Immunglobulin A

Die Petechien oder palpablen Purpura müssen in jedem Fall für eine Diagnosestellung vorhanden sein. Zusätzlich muss mindestens ein weiteres Kriterium erfüllt sein.(78)

Die Therapie richtet sich bei der IgA-Vaskulitis nach den Symptomen und muss individuell angepasst werden. Bei muskuloskelettalen Schmerzen, Arthritis oder Arthralgien wird die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) empfohlen, sofern die Nierenfunktion normal ist und keine aktive gastrointestinale Blutung vorliegt. Kortikosteroide sollten bei schweren Bauchschmerzen, blutigen Stühlen, pulmonaler Hämorrhagie oder anderen lebens- oder organbedrohenden Symptomen eingesetzt werden. Eine prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden ist nicht indiziert. Bei einer Nierenbeteiligung können zusätzlich ACE-Hemmer oder Immunsuppressiva, angepasst an den Schweregrad der Nephritis,

verabreicht werden.(76)

Die Prognose der Erkrankung ist gut, da es selten zu schweren renalen Beteiligungen kommt und der Verlauf der IgA-Vaskulitis meist selbstlimitierend ist. Jedoch kommt es bei bis zu einem Drittel der Patient*innen innerhalb der ersten vier Monate zu Rezidiven, weshalb eine monatliche Kontrolle im Sinne eines Urinstatus für das erste halbe Jahr nach initialer Diagnosestellung empfohlen wird. Potentielle Langzeitfolgen sind eine chronische Niereninsuffizienz.(73,77)

1.1.4.2.2. Kryoglobulinämische Vaskulitis

Kryoglobuline sind Immunglobuline, die bei Temperaturen unter 37 °C ausfallen und lösliche Präzipitate, meist bestehend aus IgM/IgG-Komplexen, bilden. Diese Immunkomplexe lagern sich in den Gefäßwänden ab und lösen bei der KV eine komplementvermittelte Entzündungsreaktion aus. Besonders betroffen sind kleine, akrale Gefäße, da diese aufgrund peripherer Auskühlung bevorzugte Ablagerungsorte darstellen. Die KV ist eine seltene Erkrankung und hat eine Prävalenz von geschätzt 1:100.000.(1,3)

Ätiologisch spielen chronische Infektionen, insbesondere mit Hepatitis-Viren, humanem Immundefizienz-Virus oder andere virale Erreger, eine zentrale Rolle. Diese führen zur chronischen Immunstimulation und zur Bildung pathologischer Immunglobuline. Kryoglobuline werden in drei Haupttypen unterteilt:(3,73,79)

- Typ I: monoklonale Immunglobuline (v. a. IgM), meist bei hämatologischen Neoplasien (z. B. multiples Myelom)
- Typ II: gemischt; monoklonales IgM mit Rheumafaktoraktivität + polyklonales IgG (häufig bei Hepatitis C)
- Typ III: polyklonale IgM- und IgG-Komplexe (z. B. bei Autoimmunerkrankungen)

Klinisch manifestiert sich die KV typischerweise mit distaler palpabler Purpura, Ulkusbildung und in schweren Fällen mit nekrotischen Hautveränderungen. Systemische Manifestationen können durch die zirkulierenden Immunkomplexe entstehen und beinhalten Polyarthritiden, Glomerulonephritis, sowie periphere Neuropathien.(3,73)

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der klinischen Symptomatik, laborchemischer Befunde und einer Hautbiopsie mit Nachweis einer leukozytoklastischen

Vaskulitis. Charakteristisch im Labor ist eine Hypokomplementämie, häufig positiver Rheumafaktor und der Nachweis von Kryoglobulinen mittels spezieller Testung. Hierbei erfolgt die Blutentnahme bei 37 °C, nach Zentrifugation wird das Serum über 24–72 Stunden bei 4 °C gelagert und auf Präzipitatbildung untersucht.(79)

Die Therapie richtet sich nach dem Typ der Kryoglobulinämie und dem Vorliegen einer Grunderkrankung. Bei sekundärer KV steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund, z.B. mit Virustatika. Zusätzlich ist ein strikter Kälteschutz essentiell. Bei systemischer oder organbedrohender Manifestation kommen Glukokortikoide und immunsuppressive Therapien wie Cyclophosphamid oder Rituximab zum Einsatz. In lebensbedrohlichen Verläufen, z. B. mit schwerer Glomerulonephritis oder Hyperviskositätssyndrom, kann eine Plasmapherese zur Entfernung der Immunkomplexe erforderlich sein.(3,79)

1.1.4.2.3. Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis

Die HUV ist eine seltene Form der leukozytoklastischen Vaskulitis, welche eine geschätzte Inzidenz von 0,7/1.000.000/Jahr besitzt. Frauen sind mit einem Verhältnis von 8:1 wesentlich häufiger betroffen als Männer und das mediane Erkrankungsalter liegt bei circa 50 Jahren.(80)

Ätiopathogenetisch präsentiert sich die HUV als immunvermittelte Kleingefäßvaskulitis vom Typ-III, welche durch Immunkomplexablagerungen in der Gefäßwand ausgelöst wird. Nachfolgend kommt es zu einer Aktivierung des Komplementsystems. Als Auslöser kommen Hepatitis-Infektionen, Medikamente, Autoimmunerkrankungen und Neoplasien in Betracht.(81)

Typisch für die HUV ist das Auftreten von quaddelförmigen Hautveränderungen, die sich häufig über den gesamten Körper ausbreiten, juckend bis schmerzhaft sein können und mehr als 24 Stunden persistieren. Im Verlauf zeigen die Läsionen häufig Einblutungen, die in eine Purpura oder postinflammatorische Hyperpigmentierung übergehen können. Ein weiteres zentrales Merkmal ist die Erniedrigung der Komplementfaktoren, insbesondere von C1q, sowie das häufige Vorkommen von Anti-C1q-Antikörpern. Die Diagnose basiert auf der Kombination aus chronischer Urtikaria und Hypokomplementämie als Hauptkriterien. Als Nebenkriterien gelten Begleitsymptome wie Arthralgien, leukozytoklastische

Vaskulitis in der Histologie, Uveitis, Bauchschmerzen oder der Nachweis von Anti-C1q-Antikörpern. Die urtikarielle Vaskulitis tritt nicht selten im Zusammenhang mit systemischen Grunderkrankungen auf, wie z. B. dem systemischen Lupus erythematodes, multiplem Myelom oder autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad des klinischen Bildes. In leichten Fällen können Antihistaminika, Hydroxychloroquin oder Colchicin eingesetzt werden. Bei ausgeprägteren Verläufen oder Organbeteiligung sind systemische Glukokortikoide erforderlich. In schweren oder refraktären Fällen kommen Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid oder Rituximab zum Einsatz.(73,81)

1.1.4.2.4. Anti-GBM-Erkrankung

Die Anti-GBM-Erkrankung, auch bekannt als Goodpasture-Syndrom, ist durch Autoantikörper gegen die Basalmembran der Lunge und der Nieren gekennzeichnet.(82,83) Die Erkrankung ist eher selten mit einer Inzidenz von 0,5-1,8/1.000.000/Jahr in Europa und Asien. Die Anti-GMB-Erkrankung tritt sowohl bei jungen Männern um 30 Jahre als auch bei Frauen um 60 Jahre gehäuft auf.(82,84)

Es kommt zur Bildung von Autoantikörpern, welche gegen die non-collagenous 1 (NC 1) -Domäne der $\alpha 3$ -Kette des Typ-IV-Kollagens gerichtet sind. Diese Struktur findet sich sowohl in der alveolären als auch in der glomerulären Basalmembran, wodurch es nach der Bildung der Autoantikörper zur Aktivierung des Komplementsystems und weiters zu einer Entzündungsreaktion in der Lunge und den Nieren kommt.(83,84)

Die Nierenbeteiligung äußert sich symptomatisch als Hämaturie, Proteinurie, rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) und kann unbehandelt bis zum akuten Nierenversagen führen. Die Lungenbeteiligung umfasst Symptome wie Hämoptysen, Dyspnoe und alveoläre Hämorrhagie, die bis zum respiratorischen Versagen führen kann. In circa der Hälfte der Fälle tritt die Nieren- und Lungenbeteiligung gemeinsam auf, jedoch kann es auch zu Einzelbeteiligungen der Organe kommen, wobei die Niere häufiger alleine betroffen ist als die Lunge. Diagnostiziert wird die Anti-GMB-Erkrankung durch den Nachweis von Anti-GMB-Antikörpern im Blut. Weiters kann eine Nierenbiopsie gemacht werden, in welcher

sich IgG-Ablagerungen entlang der glomerulären Basalmembran zeigen können. Zur Beurteilung der Lungenbeteiligung kann ein Röntgen oder ein Thorax-CT durchgeführt werden.(82,84)

Die Therapie besteht einerseits aus der Entfernung der zirkulierenden Anti-GMB-Antikörper mittels Plasmapherese und andererseits aus einer immunsuppressiven Therapie um die Neubildung der Autoantikörper zu unterdrücken. Hochdosierte systemische Kortikosteroide und Cyclophosphamid werden hierfür eingesetzt. Als supportive Therapie oder bei unzureichendem Ansprechen auf Cyclophosphamid kann laut einer retrospektiven Studie Rituximab eingesetzt werden. In Fallstudien wird beschrieben, dass bis zu 100% der Patient*innen bei refraktären Verläufen eine Antikörperelimination erreichen und bis zu 66% dialyseunabhängig werden.(85) Eine weitere Möglichkeit der Additivtherapie oder Alternative zu Cyclophosphamid ist Mycophenolat-Mofetil. Einzelne Fallstudien beschreiben eine Remissionsinduktion unter Mycophenolat-Mofetil, allerdings gibt es keine Fall-Kontrollstudien zur Erforschung der Wirksamkeit.(86)

Ausschlaggebend für die Prognose der Erkrankung ist der möglichst rasche Therapiebeginn. Ohne Therapie ist die Anti-GMB-Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit tödlich, während bei raschem Therapiestart die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80% liegt. Langzeitfolgen treten am häufigsten in Form einer chronischen Niereninsuffizienz auf und betreffen eher Patient*innen bei welcher die initiale Nierenschädigung bereits schwerwiegend war.(82,84)

1.1.5. Vaskulitis variabler Gefäßgrößen

1.1.5.1. Morbus Behçet

Der Morbus Behçet ist eine systemische, chronisch-entzündliche Vaskulitis, welche große und kleine Gefäße betrifft, sowohl arteriell als auch venös. Männer und Frauen sind circa gleich häufig betroffen, wobei eine starke Assoziation zu HLA-B51 und somit eine familiäre Prädisposition zu beobachten ist. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Die Prävalenz der Erkrankung ist entlang der Seidenstraße, besonders in der Türkei, mit 500/10.000 wesentlich höher als in Europa mit einer Prävalenz von 1-10/100.000.(87,88)

Die pathophysiologische Entstehung der Erkrankung ist ungeklärt, jedoch wird eine Kombination aus genetischen Komponenten, Umweltfaktoren und

Immunreaktionen angenommen. Besonders genetische Faktoren wurden als potentielle Auslöser untersucht mit dem Ergebnis, dass HLA-B51 bei vielen Betroffenen nachweisbar war und somit als wichtiger Risikofaktor gilt. Als Umweltfaktoren gelten Infektionen mit Streptokokkus sanguinis oder Herpes-simplex-Viren als potentielle Mitauslöser von Morbus Behçet. Immunologisch gibt es die Vermutung, dass eine verstärkte Aktivität von neutrophilen Granulozyten, eine gesteigerte Th1- und Th17-Immunantwort und eine gestörte Treg-Funktion zur Entstehung der Krankheit beitragen könnten.(88,89)

Durch die systemische Entzündung ist die Klinik sehr unterschiedlich ausgeprägt. Neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl sind rezidivierende orale und anogenitale Aphten ein Leitsymptom. Zusätzlich kann es zu einer Augenbeteiligung im Sinne einer Uveitis, Retinitis, Skleritis oder Iritis kommen. Ebenso können Symptome der Haut wie Pseudofollikulitis und akneiforme Ausschläge auftreten. Manifestationen des zentralen Nervensystems (ZNS) im Sinne einer Meningoenzephalitis oder Vertigo, Gelenkbeteiligungen sowie kardiovaskuläre Symptome mit Auftreten von venösen Thrombosen und arterielle Aneurysmen sind ebenfalls beschrieben. Ebenso sind gastrointestinale Symptome wie abdominelle Schmerzen, (blutige) Diarrhoe, intestinale Ulzerationen bis hin zu Blutungen oder Perforationen möglich. Obwohl Männer und Frauen circa gleich häufig betroffen sind, ist die Schwere der Symptome bei Männern meist stärker ausgeprägt. Trotz dieser Symptomvielfalt gilt eine Symptomtrias aus oralen Aphten, Genitalulzerationen und Uveitis als typisch für den Mb. Behçet.(87,90,91)

Ein diagnostischer Test, der verwendet werden kann, ist der Pathergie-Test. Bei diesem wird eine 0,9% NaCl Lösung an der Innenseite des Unterarms injiziert und die Stelle markiert. Wenn sich nach 48h an der betroffenen Stelle erythematöse Pustel oder Papel gebildet haben, gilt der Test als positiv. Dieser kann jedoch auch beim Morbus Crohn positiv sein, weshalb zusätzlich zu diesem Test Anamnese und Klinik benötigt werden. Typische Laborparameter gibt es bei Morbus Behçet nicht, Entzündungsparameter können erhöht sein. Die Bestimmung von immunologischen Parametern gilt eher dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. Bei bis zu 70% der Betroffenen lässt sich das HLA-Antigen HLA-B51 nachweisen. Zusätzlich kann eine ophthalmologische und neurologische Untersuchung sowie je nach Organbefall auch eine FCDS, CT-

oder MR-Angiografie, ein Herzultraschall oder eine endoskopische Abklärung hilfreich für die Diagnosestellung sein.(87,92) Seit 2014 gibt es die International Criteria für Behçet Disease (ICBD)-Diagnosekriterien.(92) Hierbei müssen 4 Punkte oder mehr erreicht werden um die Diagnose stellen zu können.

Kriterium	Punkte	Bemerkung
Orale Aphthen	2 Punkte	Rezidivierend, schmerzhaft, nahezu immer vorhanden
Genitale Ulzerationen	2 Punkte	Meist schmerzhaft, häufig mit Narbenbildung
Augenläsionen	2 Punkte	Uveitis anterior/posterior, Retinitis
Hautläsionen	1 Punkt	Erythema nodosum, Akneiforme Läsion, Pseudofolikulitis
Positiver Pathergietest	1 Punkt	Läsion nach Nadelstich
ZNS-Beteiligung	1 Punkt	Meningoenzephalitis, Sinusvenenthrombose
Gefäßbeteiligung	1 Punkt	Venenthrombosen, arterielle Aneurysmen

Tabelle 3: International Criteria für Behçet Disease (ICBD)-Diagnosekriterien (90)

Allgemein gilt die Behandlung mit Glukokortikoiden als Therapie der ersten Wahl beim Morbus Behçet, insbesondere zur Kontrolle akuter Schübe. Bei milder Haut- oder Schleimhautbeteiligung, wie orogenitale Aphthen oder erythematöse Papeln, wird in der Regel eine topische Kortisontherapie mit Dexamethason oder Triamcinolon in Form von Salben oder Mundspülungen eingesetzt. Bei ausgedehnteren oder rezidivierenden Läsionen sowie systemischer Beteiligung, wie Augen-, Gefäß-, ZNS- oder Darmbeteiligung, ist eine systemische Kortisontherapie mit Prednisolon (initial z. B. 0,5–1 mg/kg/Tag) indiziert. Je nach Symptomatik können zusätzliche Therapien verwendet werden wie z.B bei gelenkbetonter Symptomatik NSAR oder desinfizierende Mundspülungen bei

oralen Ulzerationen. Bei schwerem Organbefall oder fehlendem Ansprechen auf die Steroidtherapie können immunsupprimierende Medikamente wie Azathioprin, Colchicin oder Infliximab zusätzlich verwendet werden.(88,91)

1.1.5.2. Cogan-Syndrom

Die Inzidenz des Cogan-Syndroms ist unbekannt, aktuell gibt es etwa 250 bekannte Fälle. Männer und Frauen scheinen gleich häufig betroffen zu sein und der Altersgipfel des Cogan-Syndroms liegt, soweit aktuell bekannt, bei circa 30 Jahren. Durch die geringe Fallzahl sind weder die Ursache noch die Pathogenese der Erkrankung bekannt, jedoch wird von einem autoimmunen Prozess im Innenohr ausgegangen.(92) In einer Studie von Lunardi et al. (93) fand man einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Reovirus Infektion und dem Cogan-Syndrom. Dies ergab sich aus der strukturellen Ähnlichkeit des Cogan Peptids mit dem Reovirus III major core protein lambda 1 und dem Vorhandensein des viralen Peptids bei Menschen mit Cogan-Syndrom. Bei der Kontrollgruppe mit gesunden Menschen wurde dieses Peptid nicht gefunden.

Die Symptome des typischen Cogan-Syndroms betreffen das Innenohr und das Auge und äußern sich als interstitielle Keratitis, Schwindel und Tinnitus mit Hörverschlechterung. Beim atypischen Cogan-Syndrom werden andere okuläre Symptome wie Skleritis, retinale Vaskulitis oder Uveitis beschrieben und es kann zu Allgemeinsymptomen wie Fieber und Myalgien kommen. In circa 20% der beschriebenen Fälle kommt es zu einer vaskulären Beteiligung im Sinne einer Vaskulitis, wobei hier Gefäße aller Größen betroffen sein können. Obwohl vaskuläre Manifestationen eher selten sind, können sie zu potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Aneurysmabildungen, Myokardinfarkte und Herzrhythmusstörungen, führen.(94,95)

Die Diagnose des Cogan-Syndroms wird anhand klinischer Befunde und durch den Ausschluss anderer Erkrankungen gestellt. Einen spezifischen diagnostischen Test oder Laborparameter gibt es nicht. Jedoch sind sowohl eine Innenohrbeteiligung als auch eine Augenbeteiligung notwendig für die Diagnosestellung. Neben der klinischen Beurteilung des Auges kann zur

Beurteilung des Innenohrs eine MRT-Untersuchung hilfreich sein. Im Labor kann es zu unspezifisch erhöhten Entzündungsparametern kommen. Bei Befall von großen und mittelgroßen Gefäßen können CT- oder MR-Angiografien verwendet werden. Wichtig ist generell die Abklärung aller Symptome durch jeweilige Fachärzt*innen um Differentialdiagnosen auszuschließen.(95)

Die Therapie des Cogan-Syndroms richtet sich nach der Schwere der Symptome. In leichten Fällen mit geringer okulärer oder Innenohr-Symptomatik können topische Kortikosteroide ausreichend sein. Bei einem systemischen Befall oder schweren ausgeprägten Symptomen ist eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden indiziert. Bei ausbleibender Wirkung durch Kortikosteroide kann in einzelnen Fällen eine immunsuppressive Therapie mit MTX, Azathioprin oder Cyclophosphamid eingesetzt werden. Entscheidend ist ein schnellstmöglicher Therapiebeginn, da das Cogan-Syndrom unbehandelt zu schweren irreversiblen Schäden bis hin zu Taubheit, Blindheit oder lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann.(94)

1.2. Grundlagen zu Lipiden und Lipoproteinen

Im Gegensatz zu anderen Biomolekülen wie Proteinen oder Kohlenhydraten, die über gemeinsame chemische Strukturen definiert sind, werden Lipide durch ihre physikalische Eigenschaft der Hydrophobie charakterisiert. Diese schlechte Wasserlöslichkeit entsteht hauptsächlich durch lange, unpolare Kohlenwasserstoffketten, die den Großteil der Molekülstruktur ausmachen. Aufgrund dessen lösen sich Lipide jedoch gut in organischen, lipophilen Lösungsmitteln wie Chloroform oder Methanol.(96–98)

Einige Lipide weisen zusätzlich eine polare Kopfgruppe auf und besitzen damit sowohl hydrophobe als auch hydrophile Eigenschaften. Solche Moleküle werden als amphiphil bezeichnet und sind in der Lage, in wässriger Umgebung selbstorganisierte Strukturen wie Mizellen oder Lipid-Doppelschichten zu bilden, was wiederum eine zentrale Voraussetzung für die Ausbildung biologischer Membranen ist.(97)

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme für Lipide, wobei in dieser Arbeit die Klassifikation von Lipid-MAPS verwendet wird, in welcher es sieben Untergruppen gibt:(99,100)

Lipidklasse	Strukturelle Merkmale	Biologische Funktion / Beispiele
Fettsäuren und Derivate	Langkettige Monocarbonsäuren (gesättigt/ungesättigt)	Ausgangsstoff für Eicosanoide (z. B. Prostaglandine, Leukotriene)
Glycerolipide	Glycerin + 1–3 veresterte Fettsäuren	Energiespeicher (z. B. TAG)
Glycerophospholipide	Glycerin + 2 Fettsäuren + Phosphat + polare Kopfgruppe	Hauptbestandteile biologischer Membranen
Sphingolipide	Sphingosin + Fettsäure + polare Gruppe	Strukturell & funktionell wichtig im Nervensystem (z. B. Sphingomyelin)

Lipidklasse	Strukturelle Merkmale	Biologische Funktion / Beispiele
Sterollipide (Steroide)	Polyzyklische Steranstruktur	Cholesterin, Steroidhormone, Gallensäuren
Prenollipide (Isoprenoide)	Aus Isopreneinheiten aufgebaut	Ubichinon, Dolichol, Vitamine A, E, K
Polyketide	Sekundäre Metabolite aus Ketid-Einheiten	Pharmakologisch aktiv (z. B. Antibiotika wie Erythromycin)

Tabelle 4: Klassifikation der Lipide von Lipid-MAPS (97,98)

TAG =Triacylglyceride

Zusätzlich zu den beschriebenen Gruppen können Lipide auch nach der Möglichkeit sie zu verseifen eingeteilt werden. Lipide mit einer Esterbindung (z. B. Triglyceride, Phospholipide) sind verseifbar, jene ohne Esterbindung nicht (z. B. Steroide).(100)

1.2.1. Funktion von Lipiden

In Form von Triglyceriden stellen Lipide die effizienteste Form der langfristigen Energiespeicherung dar. Die in ihnen enthaltenen Fettsäuren können bei Bedarf vollständig abgebaut werden und liefern circa 9 kcal/g. Neben ihren Aufgaben als Energielieferant sind Lipide auch wichtige Bestandteile von Zellmembranen und speziell Phospholipide, wie Lecithin und Kephalin, sorgen durch ihre amphiphilen Eigenschaften für die charakteristische Doppelschichtstruktur. Ein weiterer wichtiger Membranbestandteil ist Cholesterin, da es maßgeblich für die Stabilität und Beweglichkeit der Zellmembranen verantwortlich ist. Zusätzlich ist Cholesterin für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäure essentiell.

Steroidhormone wie Cortisol und Testosteron sind wiederum für den Stoffwechsel, Stressreaktionen und die Fortpflanzungsfunktionen bedeutend. Neben ihrer strukturellen und energetischen Rolle fungieren Lipide auch als starke Signalmoleküle. Derivate wie Eicosanoide, Sphingosin-1-Phosphat (S1P) und Diacylglycerin sind an Entzündungen, Immunmodulation und intrazellulärer

Signaltransduktion beteiligt. Lipide dienen auch der Isolierung und dem mechanischen Schutz des Körpers. Subkutanes Fett hilft beispielsweise bei der Regulierung der Körpertemperatur, während viszerales Fett die inneren Organe polstert. Im Nervensystem sorgt das Myelin, das reich an Sphingolipiden ist, für eine schnelle Nervenleitung. Darüber hinaus sind Lipide für die Aufnahme und den Transport fettlöslicher Vitamine (A, D, E und K) unerlässlich, die zur systemischen Verteilung in Mizellen und Lipoproteine eingebaut werden. Da Lipide wie zuvor beschrieben wasserunlöslich sind, müssen sie in Körperflüssigkeiten an Proteine gebunden transportiert werden. Im Blut geschieht dies durch verschiedene Lipoproteine.(97)

Lipide und Lipoproteine spielen eine zentrale Rolle in zahlreichen biologischen Prozessen, von der Zellstruktur über den Energiestoffwechsel bis hin zur Signalübertragung. Insbesondere ihre Funktionen im Immunsystem und ihre Beteiligung an Entzündungsprozessen gewinnen in der Forschung zunehmend an Bedeutung. Im Kontext von Autoimmunerkrankungen zeigen sich komplexe Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Lipidklassen, die Einfluss auf die Entstehung, den Verlauf und die Regulation der Immunantwort haben können. Dieses Kapitel bietet einen umfassenden Überblick über die wichtigsten Lipidgruppen und deren Rolle bei Autoimmunität, um ein besseres Verständnis für ihre funktionelle Bedeutung und therapeutische Potenziale zu schaffen.(101–104)

1.2.2. Lipide

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren zählen zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die für den Menschen lebensnotwendig sind, da sie nicht selbst gebildet werden können. Typische Vertreter sind EPA und DHA bei den Omega-3-Fettsäuren sowie die Arachidonsäure bei den Omega-6-Fettsäuren. Diese Substanzen dienen als Vorläufer für Eicosanoide, die wiederum wichtige Steuerungssignale im Immunsystem vermitteln und Entzündungsprozesse regulieren. Omega-3-Fettsäuren werden vor allem mit entzündungshemmenden Wirkungen in Verbindung gebracht, während Omega-6-Fettsäuren sowohl pro- als auch antiinflammatorische Funktionen erfüllen können, abhängig von ihrem Stoffwechselweg.(103,105,106)

Phospholipide bestehen aus einem Glycerinmolekül, das an zwei Fettsäuren und eine Phosphatgruppe gebunden ist. Bekannte Beispiele sind Phosphatidylcholin und Phosphatidylserin. Sie sind wichtige Bestandteile der Zellmembranen und beeinflussen deren Struktur sowie Funktion. Darüber hinaus spielen Phospholipide eine zentrale Rolle bei der Kommunikation zwischen Immunzellen, insbesondere durch die Ausbildung der sogenannten Immun-Synapse. Zusätzlich wirken sie als Signalmoleküle, die verschiedene zelluläre Prozesse im Immunsystem steuern können.(107,108).

Sphingolipide zeichnen sich durch ein Sphingosin-Rückgrat aus, das an Fettsäuren gebunden ist. Zu den wichtigsten Vertretern zählen Ceramide, die eine Schlüsselrolle bei der Regulation von Zellprozessen wie Apoptose, Autophagie und Entzündungsreaktionen übernehmen. Durch ihre vielfältigen Funktionen sind Sphingolipide auch bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen von Interesse, da sie an der Modulation von Immunantworten beteiligt sein können.(109,110)

Glykolipide bestehen aus Lipiden, die kovalent an Kohlenhydrate gebunden sind. Bekannte Vertreter sind Ganglioside und Glucosylceramide. Sie befinden sich vor allem in Zellmembranen und sind wichtig für die Zell-Zell-Erkennung sowie die Antigenpräsentation. Durch diese Funktionen spielen Glykolipide eine bedeutende Rolle bei der Steuerung immunologischer Prozesse und der Zelladhäsion.(111,112)

Ubichinon, auch Coenzym Q10 genannt, ist ein Lipid, das in den Mitochondrien für den Elektronentransport und die Energieproduktion eine zentrale Rolle spielt. Zudem besitzt es antioxidative Eigenschaften, die helfen, oxidativen Stress zu reduzieren. Dieser antioxidative Effekt ist insbesondere bei Autoimmunerkrankungen wichtig, da oxidativer Stress Entzündungen verstärken kann.(113,114)

Eicosanoide sind biologisch aktive Lipide, die aus der Arachidonsäure entstehen. Dazu zählen Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane. Sie wirken als wichtige Mediatoren bei Entzündungen und regulieren vielfältige immunologische Reaktionen. Ihre Balance beeinflusst den Verlauf von entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen maßgeblich. Prostaglandine und Thromboxane werden aus der Arachidonsäure gebildet. Ein wichtiges Schlüsselenzym ist hierbei die Cyclooxygenase (COX). Aus der Arachidonsäure entsteht zunächst

Prostaglandin G₂ (PGG₂). Durch Peroxidaseaktivität entsteht Prostaglandin H₂ (PGH₂), welches als Ausgangssubstanz für alle weiteren Prostaglandine und Thromboxane dient. Die vier bedeutendsten Prostaglandine sind: Prostaglandin D₂ (PGD₂), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) und Prostaglandin I₂ (PGI₂), auch Prostazyklin genannt. Thromboxane entstehen, wie schon erwähnt, ebenfalls aus PGH₂. Dabei entsteht zunächst Thromboxan A₂ (TXA₂). Dieses ist die Ausgangssubstanz für alle weiteren Thromboxane. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion spielt vor allem PGE₂, daneben auch PGI₂ eine große Rolle. Die Wirkung dieser ist größtenteils über die Cyclooxygenase II (COXII) vermittelt und verursacht Kardinalsymptome der Entzündung, wie Schmerzen, durch vermehrte Ausschüttung von Bradykinin und Histamin und erhöhte Schmerzrezeptorempfindlichkeit. Außerdem wird durch Lipopolysaccharide (LPS) und Interleukin-1 (IL-1) Ausschüttung im Rahmen von Entzündungsreaktionen die Produktion von PGE₂ im Hypothalamus angekurbelt, wodurch Fieber die Konsequenz ist. Die PGE₂-vermittelte Vasodilatation verursacht Rötung und darüber hinaus wird auch eine Schwellung hervorgerufen. Arachidonsäure dient ebenfalls als Ausgangssubstanz für die Leukotrien-Bildung. Das Schlüsselenzym hierfür ist die 5-Lipoxygenase, welche vor allem in Makrophagen und Mastzellen vorkommt. Das im Rahmen von Entzündungen bedeutsamste Leukotrien ist das Leukotrien B₄, welches von Makrophagen sezerniert wird und die Leukozyteneinwanderung in inflammatorische Gebiete bewerkstelligt. (97,115,116)

Lysophospholipide entstehen durch die teilweise Spaltung von Phospholipiden, wobei eine Fettsäure entfernt wird. Ein bekanntes Beispiel ist Lysophosphatidylcholin. Diese Moleküle wirken als Signalstoffe, die Immunzellen anlocken und deren Verhalten beeinflussen können. Ihre veränderte Konzentration wurde bei Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis beobachtet, was auf eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungen hinweist.(117,118)

Isoprenoide sind kleine Lipide, die als Bausteine für die Prenylierung von Proteinen dienen, eine Modifikation, die die Verankerung von Proteinen in Zellmembranen ermöglicht. Diese Prozesse sind wichtig für die Signalweiterleitung in Immunzellen und spielen eine Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen.(119)

Plasmalogene sind spezielle Phospholipide mit einer Etherbindung und besitzen antioxidative Eigenschaften. Sie sind in Zellmembranen weit verbreitet und könnten durch ihren Schutz vor oxidativem Stress einen Beitrag zur Abschwächung chronischer Entzündungen leisten, was insbesondere bei Autoimmunerkrankungen von Interesse ist.(120,121)

1.2.3. Lipoproteine

Lipoproteine setzen sich aus einer hydrophilen Hülle und einem hydrophoben Kern zusammen. Die hydrophoben Lipide im Lipoproteinkern sind meist Triacylglyceride (TAG) oder Cholesterinester, während die Membran aus hydrophilen Lipiden wie Phospholipide, freies Cholesterin oder Apolipoproteine (Apo) besteht. Eingeteilt werden Lipoproteine nach ihrer Dichte, welche sich durch die jeweilige Zusammensetzung aus Lipiden und Apolipoproteinen ergibt.(97,122)

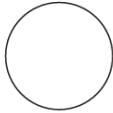
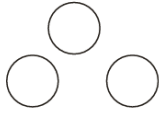
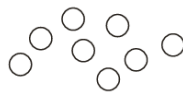
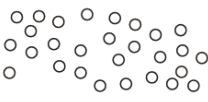




	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Durchmesser (~)	100 - 1000 nm	50 nm	20 nm	10 nm
Form				
Inhalt (~)	85 % TAG 10 % Phospholipide 3 % Cholesterinester 2 % Protein	50 % TAG 20 % Phospholipide 10 % Cholesterinester 10 % Protein	40 % Cholesterinester 20 % Protein 20 % Phospholipide 10 % TAG	50 % Protein 25 % Phospholipide 15 % Cholesterinester
Apoproteine (die wichtigen)	B ₄₈ , E, C	C, B ₁₀₀ , E	B ₁₀₀	C, A, E
Bildungsort				
Lebensdauer (HWZ)	< 30 Minuten	2 - 4 Stunden	2 Tage	4 Tage

Abbildung 8: Überblick über Lipoproteine (97)

1.2.3.1. Chylomikronen

Chylomikronen sind die größten Lipoproteine, jedoch auch die Lipoproteine mit der geringsten Dichte. Sie weisen einen hohen TAG-Gehalt auf und haben mit <30 Minuten eine sehr kurze Lebensdauer. Sie werden vor allem nach fettreichen Mahlzeiten in den Enterozyten des Dünndarms gebildet und dienen dem Transport von exogenen Lipiden, insbesondere TAGs, Cholesterin und fettlöslichen Vitaminen, zu extrahepatischem Gewebe und schließlich zur Leber. Die

Biogenese der Chylomikronen beginnt mit der Resynthese von TAG aus langkettigen Fettsäuren und Monoglyceriden im endoplasmatischen Retikulum (ER) der Enterozyten, katalysiert durch Monoacylglycerol-O-acyltransferasen (MGAT) und Diacylglycerol-O-Acytransferasen (DGAT). Chylomikronen werden im glatten ER der Enterozyten erneut aufgebaut und gelangen anschließend zum rauhen ER, wo sie mit dem Apo B-48 versehen werden, dem strukturellen Hauptprotein jedes Chylomikrons. Nach Verpackung im Golgi-Apparat werden die Partikel durch Exozytose in die Lymphe abgegeben, welche postprandial durch die hohe Chylomikronenkonzentration milchig erscheint. Über den Ductus thoracicus gelangen die Chylomikronen in den Blutkreislauf, wodurch sie die Leber zunächst umgehen. Im Blut nehmen Chylomikronen von HDL Apo C-II und Apo E auf. Apo C-II dient dabei als Cofaktor und aktiviert die Lipoproteinlipase (LPL), welche die Hydrolyse der TAGs in den Chylomikronen ermöglicht. Dies geschieht vor allem an Kapillarendothelien extrahepatischer Gewebe wie Fettgewebe, Herz- und Skelettmuskulatur. Die LPL spaltet die gespeicherten TAG in freie Fettsäuren und Glycerin, welche wiederum zur Energiebereitstellung oder Speicherung genutzt werden können. Mit zunehmender Lipidabgabe verkleinern sich die Chylomikronen und bilden schließlich cholesterinreiche Chylomikronen-Remnants, die über ApoE-vermittelte Endozytose in die Leber aufgenommen und dort weiterverwertet werden. Die Größe und Lipidzusammensetzung von Chylomikronen variiert stark je nach Fettmenge der aufgenommenen Nahrung. Zusammenfassend spielen Chylomikronen eine zentrale Rolle im postprandialen Fettstoffwechsel und sind bei Störungen wie Hypertriglyzeridämie oder Chylomikronämie pathophysiologisch relevant. Auch Chylomikronen-Remnants gelten aufgrund ihrer Fähigkeit die Gefäßwand zu durchdringen als atherogen.(97,122,123)

1.2.3.2. VLDL & IDL

Very Low Density Lipoproteins (VLDL) sind nach Chylomikronen die zweitgrößten, ebenfalls sehr triglyceridreichen Lipoproteine. Sie werden in der Leber synthetisiert und haben eine durchschnittliche Überlebensdauer von 2-4 Stunden. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, endogen gebildete TAGs und Cholesterin aus der Leber in die extrahepatischen Gewebe, insbesondere in Fett- und

Muskelzellen, zu transportieren. Die Herstellung der VLDL beginnt mit der Synthese von TAG im glatten ER der Hepatozyten. Die TAG werden zum rauhen ER transportiert, wo sie kotranslational ein Apo B-100 erhalten. Das ApoB-100 ist das strukturelle Kernprotein der VLDL und ist pro VLDL genau einmal enthalten. Anschließend erfolgt die Verpackung in sekretorische Vesikel im Golgi-Apparat und die Freisetzung via Exozytose in die Blutbahn. Neben ApoB-100 enthalten VLDL auch die Apo C-I, C-II, C-III und E, welche sie teils durch Interaktionen mit HDL erhalten. Das ApoC-II aktiviert, wie bei den Chylomikronen, die LPL, welche - wie bei den Chylomikronen - die in VLDL enthaltenen TAGs in freie Fettsäuren und Glycerin spaltet. Die LPL-Aktivität wird insulinabhängig gesteigert, weshalb die TAG-Verwertung nach Mahlzeiten effizienter abläuft. Zwischen VLDL und Chylomikronen besteht eine Konkurrenz um LPL, wobei Chylomikronen eine etwa zehnfach höhere Affinität zum Enzym aufweisen. Mit fortschreitender TAG-Abgabe schrumpfen die VLDL-Partikel und werden zum Intermediate Density Lipoprotein (IDL), das auch als VLDL-Remnant bezeichnet wird. Diese IDL können entweder über ApoE-vermittelte Endozytose durch LDL-Rezeptoren, Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 1 (LRP1) oder Heparansulfat-Proteoglykan (HSPG) in die Leber aufgenommen oder zu LDL weiterverarbeitet werden. Die Bildung wird durch einen Überschuss an Fettsäuren in der Leber verstärkt, z. B. bei erhöhter Lipolyse oder insulinresistentem Stoffwechsel. Unverwertete Fette werden so in VLDL verpackt und in den Kreislauf ausgeschleust. VLDL sind damit zentrale Bestandteile im endogenen Lipidstoffwechsel. Ein gestörter Abbau von ihnen ist mit Hypertriglyzeridämie und einem erhöhten atherogenen Risiko assoziiert.(97,98,122)

1.2.3.3. LDL

LDL sind die cholesterinreichsten Lipoproteine im menschlichen Körper. Sie entstehen aus VLDL über IDL durch deren schrittweisen Verlust von TAG. Hauptaufgabe von LDL ist der Transport von Cholesterin und Cholesterinestern von der Leber zu extrahepatischem Gewebe, wo Cholesterin für den Aufbau von Zellmembranen sowie als Vorstufe für Steroidhormone, wie Gallensäuren und Vitamin D, dient.

Strukturell enthält jedes LDL ein Apo B-100, das nicht nur strukturelle Funktionen erfüllt, sondern auch als Ligand für den LDL-Rezeptor dient. Die Aufnahme erfolgt über Clathrin-vermittelte Endozytose, wobei der LDL-ApoB100-Komplex an spezifische LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche bindet. Nach Internalisierung wird der Komplex in Endosomen und schließlich in Lysosomen überführt. Dort werden die Apolipoproteine durch saure Proteasen und die Cholesterinester durch Lipasen gespalten. Das freigesetzte freie Cholesterin gelangt in das Zytosol und erfüllt dort mehrere regulatorische Funktionen. Es aktiviert die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase, wodurch Cholesterin verestert und gespeichert wird, und hemmt die Cholesterinbiosynthese über Inhibierung der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase. Weiters sorgt es für eine Unterdrückung der LDL-Rezeptor-Genexpression über eine Rückkopplung durch den Transkriptionsfaktor SREBP. Diese Mechanismen erlauben es insbesondere der Leber ihren Cholesterinbedarf an den peripheren Verbrauch anzupassen. LDL zirkulieren dabei mehrere Tage im Blut und sind für steroidproduzierende Organe ein schnell verfügbares Cholesterinreservoir. Bei Stoffwechselstörungen wie Hypertriglyzeridämie, Insulinresistenz oder dem metabolischen Syndrom treten vermehrt small dense LDL auf. Diese kleineren LDL-Partikel haben eine reduzierte Rezeptoraffinität, verbleiben länger im Kreislauf, dringen leichter in die Gefäßwand ein und sind anfälliger für oxidative Modifikation (oxLDL). oxLDL wird von Makrophagen aufgenommen und fördert die Bildung von Schaumzellen, die zentral an der Atherogenese beteiligt sind. Ein dauerhaft erhöhter LDL-Spiegel stellt somit einen bedeutenden Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar und ist ein zentrales Ziel therapeutischer Interventionen, insbesondere im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention von Atherosklerose.(97,122,124)

1.2.3.4. HDL

High Density Lipoproteine (HDL) sind die dichtesten und kleinsten Lipoproteine im menschlichen Körper. Ihre Hauptfunktion besteht im „reversen Cholesterintransport“, also der Aufnahme von überschüssigem Cholesterin aus peripherem Gewebe und dessen Rücktransport zur Leber. Dort kann es entweder in Gallensäuren umgewandelt oder direkt über die Galle ausgeschieden werden. Diese Funktion macht HDL zu einem zentralen Bestandteil der Cholesterin-

Homöostase. HDL entstehen als scheibenförmige Vorstufe, dem sogenannten naszenten HDL, welche in der Leber und im Dünndarm aus ApoA-I, Phospholipiden und freiem Cholesterin gebildet wird. Das ApoA-1 ist von Bedeutung, da es an das Enzym Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) bindet und es so aktiviert. LCAT katalysiert die Veresterung von freiem Cholesterin, welches daraufhin in den hydrophoben Kern der HDL-Partikel eingeschleust wird. Dadurch entstehen je nach Cholesteringehalt größere, kugelförmige HDL-Formen (HDL3, HDL2, HDL1). Über diesen Mechanismus entsteht an der Oberfläche des HDL erneut Platz für weiteres Cholesterin. Der Cholesterintransfer aus Zellen erfolgt über ATP-bindende Cassetten-Transporter (ABC-Transporter), z. B. ABCA1 in Makrophagen und Endothelzellen. Neben Cholesterin nehmen HDL auch Apo C und E auf oder geben sie an andere Lipoproteine wie Chylomikronen oder VLDL ab. Zudem tauschen sie über das Enzym Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Cholesterinester gegen TAG mit anderen Lipoproteinen aus, was ihre Funktion in der Lipidverteilung erweitert. Die Aufnahme der HDL erfolgt hauptsächlich über den Scavenger-Rezeptor B1 (SR-B1), der v. a. auf Hepatozyten und Steroidhormon-produzierenden Zellen exprimiert ist. Dabei kann entweder der gesamte Partikel aufgenommen oder selektiv Cholesterinester entladen werden. Im Gegensatz zum LDL-Rezeptor unterliegt SR-B1 keiner negativen Rückkopplung durch intrazelluläres Cholesterin. Neben ihrer Transportfunktion besitzen HDL antiinflammatorische, antioxidative, antithrombotische und antiapoptotische Eigenschaften. Sie hemmen die Oxidation von LDL, regulieren Immunfunktionen und tragen zur Endothelfunktion bei. Proteomanalysen zeigen, dass HDL eine Vielzahl weiterer Proteine trägt, darunter Enzyme, Akutphasenproteine und Komponenten des Komplementsystems, was auf ihre komplexe Rolle im Immunsystem hinweist. Ein hoher HDL-Spiegel wird traditionell mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert.(97,98,122)

1.2.3.5. Lipoprotein (a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) setzt sich aus einem LDL-Molekül und einem spezifischen Protein, dem Apo(a) zusammen. Apo(a) ist kovalent über eine Disulfidbrücke an das ApoB-100 des LDL gebunden. Das besondere an Apo(a) ist seine starke strukturelle Homologie zum Plasminogen, was eine mögliche Rolle bei der

Beeinflussung der Fibrinolyse nahelegt. Ein charakteristisches Merkmal von Lp(a) ist die große individuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen, die sich über mehr als das Tausendfache erstrecken kann. Diese Konzentrationen sind stark genetisch determiniert, insbesondere durch die Anzahl an Kringel-IV-Typ-2-Repeats (KIV-2) im Apo(a)-Gen. Eine niedrige KIV-2-Kopienanzahl ist mit kleineren Apo(a)-Isoformen und gleichzeitig mit höheren Lp(a)-Spiegeln verbunden. Umgekehrt führen größere Isoformen zu niedrigeren Spiegeln, da sie weniger effizient von der Leber sezerniert werden. Umweltfaktoren oder klassische lipidsenkende Therapien, etwa mit Statinen, beeinflussen den Lp(a)-Spiegel kaum. Auch der Abbauweg ist noch nicht vollständig verstanden, allerdings spielt die Niere offenbar eine wichtige Rolle in der Clearance von Lp(a).

Klinisch bedeutsam ist Lp(a) aufgrund seiner vermuteten Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen, wie Myokardinfarkten, Aortenklappenstenosen und atherosklerotische Gefäßverengungen. Zahlreiche Studien zeigen, dass hohe Lp(a)-Konzentrationen direkt mit einem erhöhten Risiko dieser Erkrankungen einhergehen, unabhängig vom Vorliegen restlicher, klassischer Risikofaktoren. Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt und umfasst sowohl prothrombotische Effekte durch kompetitive Hemmung der Fibrinolyse als auch proatherogene Wirkungen, z. B. durch Bindung an Gefäßwände und Förderung von Schaumzellbildung in Makrophagen. Zusätzlich transportiert Lp(a) oxidierte Phospholipide, die stark entzündungsfördernd wirken und zur Plaquebildung beitragen können. Interessanterweise wird auch eine evolutionäre Schutzfunktion von Lp(a) diskutiert. Aufgrund seiner fibrinbindenden Eigenschaften könnte es in früheren Zeiten durch verbesserte Wundheilung oder verminderte Blutungen bei Verletzungen oder Geburten zur Erhöhung der Überlebenschancen beigetragen haben. Diese potenziell vorteilhaften Effekte in der Jugend könnten jedoch im Alter durch eine Zunahme thrombotischer und atherosklerotischer Erkrankungen verloren gehen. Zusammenfassend stellt Lp(a) ein genetisch reguliertes, LDL-ähnliches Lipoprotein dar, das durch sein Apo(a) eine besondere klinische Bedeutung im Kontext der kardiovaskulären Risikobewertung und möglicherweise auch in zukünftigen Therapieansätzen hat. Ein Schwellenwert von >30 mg/dl gilt heute bereits als mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, während >50 mg/dl als deutlich pathologisch

angesehen wird. Screening wird insbesondere bei familiärer Vorbelastung oder unklar erhöhtem kardiovaskulärem Risiko empfohlen.(122,125,126)

1.2.4. Apolipoproteine

Apolipoproteine sind wichtige hydrophile Bestandteile der Hülle der Lipoproteine. Es gibt zahlreiche Apolipoproteine und sie erfüllen wichtige Aufgaben, die Struktur, Funktion und Synthese/Abbau von Lipoproteinen betreffen. Durch ihren hydrophilen Charakter sind sie zusätzlich wichtig für die Löslichkeit und damit den Transport der Lipoproteine im Blut. Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, können gewisse Apolipoproteine auch zwischen den Lipoproteinen getauscht werden, z.B ApoC und ApoE von HDL auf VLDL.(97,124,127)

ApoA-I ist ein wichtiger Bestandteil von HDL und macht circa 70% von dessen Hauptstrukturproteinen aus. Durch ApoA-I wird die LCAT aktiviert, welche für die Umwandlung von freiem Cholesterin in Cholesterinester verantwortlich ist. Durch diese Funktion sind hohe HDL und damit auch hohe ApoA-I Werte assoziiert mit einem geringeren Atheroskleroserisiko.(128)

ApoB-100 ist vor allem in LDL und VLDL vorhanden und zwar ein Molekül ApoB-100 pro LDL/VLDL. Das Apolipoprotein dient als Ligand für den LDL-Rezeptor und führt so indirekt zur zellulären Aufnahme über Clathrin-vermittelte Endozytose. Gegenteilig zum ApoA-I sind erhöhte ApoB-100 Werte mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko verbunden.(122,124)

ApoB-48 dient als Trägerprotein und ist auf Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants zu finden. Seine Funktion ist primär die Unterstützung der Chylomikronenbildung im Darm. Im Unterschied zu ApoB-100, hat dieses Apolipoprotein nur circa 48% des Molekulargewichts von ApoB-100. Dadurch fehlt ihm die Fähigkeit an einen Rezeptor zu binden. Weder ApoB-100, noch ApoB-48 sind zwischen Lipoproteinen übertragbar.(97,122)

ApoC I, II und III sind vor allem auf Chylomikronen, VLDL und HDL vorhanden. Jedoch können die C-Apolipoproteine zwischen den einzelnen Lipoproteinen ausgetauscht werden. ApoC-I reguliert die Lipidaufnahme, indem es die Bindung TAG-reicher Lipoproteine an ihre Rezeptoren in der Leber hemmt und so zu einem langen Abbau in der Peripherie führt. Zudem unterstützt es die Funktion von

LCAT.(97) ApoC-II ist ein wichtiger Aktivator der LPL.(129) ApoC-III wirkt dagegen als Gegenspieler, indem es die LPL hemmt und zusätzlich die Aufnahme der Lipoproteine in die Leber verhindert. Dadurch bleibt mehr TAG im Blut, was mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden ist.(130) ApoE ist verantwortlich für die Aufnahme von Lipoproteinen in die Leber, indem es deren Bindung an den ApoE-/ApoB100-Rezeptor ermöglicht. Dieser Rezeptor ist in vielen Geweben vorhanden, besonders zahlreich jedoch in steroidproduzierenden Organen wie der Nebennierenrinde und den Gonaden. Während in der Leber sowohl ApoE als auch ApoB100 binden können, ist in der Peripherie ApoB100 der wichtigste Ligand.(97,131)

Des Weiteren sei noch ApoM erwähnt. ApoM bindet hauptsächlich an HDL. Zusammen mit S1P hat ApoM einen Anti-Atherogenese-Effekt, indem es den endothelialen Schutz verbessert, antioxidativ wirkt und entzündungsmodulierend ist.(132)

1.3. Lipidstoffwechsel und Entzündungen

Der Lipidstoffwechsel erfüllt neben seinen klassischen Funktionen als Energiespeicher und struktureller Bestandteil von Zellmembranen auch eine zentrale Rolle in der Immunregulation und in der Pathophysiologie entzündlicher Prozesse. Bei Autoimmunerkrankungen und Vaskulitiden sind typische Veränderungen der Lipidparameter häufig nachzuweisen, die inflammatorische Prozesse verstärken oder diese sogar auslösen können. Zusätzlich können bestehende Entzündungen den Lipidstoffwechsel modulieren.(122,133–135) Auch im Übergang von physiologischen zu chronischen Immunreaktionen spielen Lipide eine wichtige Rolle, indem sie sowohl die Initiierung autoimmuner Prozesse begünstigen als auch über anhaltende Signalkaskaden Gewebeschäden verstärken.(134,136) Darüber hinaus bestehen enge Zusammenhänge zwischen autoimmunbedingten Entzündungen und atherosklerotischen Veränderungen. Beide Prozesse teilen zentrale immunologische Schnittstellen, an denen Lipidmodifikationen eine Schlüsselrolle spielen.(137–140)

1.3.1. Initiierungsphase

In der Initiierungsphase stehen die ersten Aktivierungsreize für das Immunsystem im Mittelpunkt. Proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α wirken hier als Schlüsselmediatoren, indem sie die Akute-Phase-Reaktion einleiten. Dabei treten typische klinische Zeichen wie Fieber, Leukozytose und ein Anstieg von CRP auf, die einen wichtigen Teil dieser unspezifischen Immunantwort darstellen.(141) Diese Zytokine verändern gleichzeitig das Lipidprofil und fördern die Oxidation von LDL, wodurch oxLDL entsteht. Modifizierte Lipide wie oxLDL können die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren (TLR), wie TLR2 oder TLR4 fördern und so eine erste inflammatorische Signalgebung auslösen.(142) Diese TLR-vermittelte Aktivierung führt zur Induktion proinflammatorischer Zytokine über NF- κ B-Signalwege und kann damit die initiale autoreaktive Antwort verstärken.(143) Darüber hinaus tragen Lipide in Form von Lipid-Rafts, die cholesterin- und sphingolipidreiche Mikrodomänen in der Zellmembran darstellen und Signalproteine konzentrieren, zur Organisation der immunologischen-Synapse bei, die eine Kontaktstelle zwischen antigenpräsentierender Zelle und Lymphozyt bildet. Diese Membranstrukturen stabilisieren Signalkomplexe an T-Zell- oder B-Zell-Rezeptoren und können so die Schwelle für die Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten senken.(144) Auch das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren beeinflusst die Synthese proinflammatorischer Eicosanoide wie Prostaglandine oder Leukotriene und moduliert damit die initiale Immunantwort.(136)

Zudem können modifizierte Lipide die Aktivierung des Komplementsystems fördern und so eine weitere Verstärkung der angeborenen Immunantwort bewirken. Das Komplementsystem stellt eine wichtige Abwehrkaskade dar, die Pathogene oder veränderte körpereigene Strukturen markiert und deren Elimination erleichtert.(145) Insgesamt verdeutlicht dies, dass Lipide bereits in der frühen Phase der Autoimmunität zentrale Mechanismen beeinflussen, die über proinflammatorische Rezeptoraktivierung und Komplementreaktionen eine Autoimmunantwort verstärken können.

1.3.2. Aktivierungsphase

In der Aktivierungsphase autoimmuner Prozesse steht die Ausweitung und Verstärkung der autoreaktiven Immunantwort im Vordergrund. Lipide spielen hier eine wichtige Rolle, indem sie sowohl die Aktivierung von Lymphozyten als auch die Funktion antigenpräsentierender Zellen beeinflussen. Ein Beispiel ist die Beteiligung von oxLDL, das über die Bindung an scavenger receptors auf Makrophagen zur Bildung von Schaumzellen beitragen kann. Diese Schaumzellen produzieren vermehrt proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α oder IL-6, was die Aktivierungsphase zusätzlich antreibt.(134)

Zusätzlich wird HDL in dieser Phase funktionell verändert, indem ApoA-I durch Serum-Amyloid A ersetzt wird, was die antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften von HDL deutlich reduziert. Durch diesen Umbau wird auch die Aktivierung von LCAT eingeschränkt, sodass weniger freies Cholesterin verestert wird. Dies begünstigt einen Anstieg von freiem Cholesterin im Blut, was wiederum proinflammatorisch und atherogen wirkt. Zudem fördern veränderte Lipoproteine, insbesondere das dysfunktionale HDL, die Präsentation autoantigener Strukturen durch dendritische Zellen. Diese dendritischen Zellen wiederum verstärken die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen. Hierbei spielt erneut die Immun-Synapse eine Rolle, deren Effizienz durch Lipid-Rafts optimiert wird, indem sie Signalproteine, darunter T-Zell-spezifische-Tyrosinkinasen, konzentrieren und somit eine robuste T-Zell-Aktivierung ermöglichen.(135,144)

Wichtige Signalwege in dieser Phase sind unter anderem die Hochregulation von kostimulatorischen Molekülen wie CD80/CD86 sowie die Produktion von IL-12, die eine Differenzierung zu proinflammatorischen T-Helfer-Zellen, darunter Th1- und Th17-Zellen, begünstigen. Auch hier beeinflussen Lipidmetaboliten, wie bestimmte Eicosanoide, das Zytokinmilieu und damit die Differenzierung dieser T-Zell-Subtypen.(136)

Parallel werden durch lipidvermittelte Prozesse Bestandteile des Komplementsystems aktiviert, die als Verstärker für Opsonisierung und Zellyse wirken. Die Komplementkomponenten C3a und C5a beispielsweise fungieren als starke Entzündungsmediatoren und rekrutieren zusätzliche Immunzellen in das betroffene Gewebe.(145) Diese Mechanismen verstärken die autoreaktive

Immunantwort, wodurch ein Übergang von der Initiierungs- zur chronischen Aktivierungsphase gefördert wird.

1.3.3. Auflösungsphase

In der Auflösungsphase einer Immunreaktion kommt es normalerweise zur aktiven Beendigung der Entzündung und zur Wiederherstellung der Homöostase.

Spezialisierte Lipidmediatoren wie Resolvine, Maresine und Protectine, die aus Omega-3-Fettsäuren gebildet werden, spielen hier eine zentrale Rolle. Diese Mediatoren wirken entzündungshemmend, indem sie die Aktivierung von Neutrophilen bremsen, die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine hemmen und gleichzeitig die Phagozytose apoptotischer Zellen durch Makrophagen fördern. Dieser Prozess wird auch als Efferozytose bezeichnet.(146)

Gleichzeitig regulieren sie wichtige Rezeptoren wie ALX/FPR2 oder ChemR23 herunter, die sonst für die Aufrechterhaltung proinflammatorischer Signale verantwortlich wären. Diese Rezeptoren sind Bindungspartner für verschiedene Lipidmediatoren und werden durch spezialisierte Pro-Resolving-Mediatoren gezielt moduliert, um überschießende Immunreaktionen zu beenden.(147)

Darüber hinaus können HDL-Partikel während der Auflösung wieder ihre antiinflammatorischen Eigenschaften zurückerlangen, indem sie Cholesterin aus Immunzellen entfernen und damit die Lipidzusammensetzung proinflammatorischer Membranbereiche normalisieren. Diese Funktion von HDL wirkt stabilisierend auf die Zellmembran und reduziert die Bildung von Lipid-Rafts, die für persistente Aktivierungssignale erforderlich sind.(135) Wird diese Auflösungsphase gestört, etwa durch ein Defizit an Omega-3-Fettsäuren oder eine persistierende Aktivierung von Pattern-Recognition-Rezeptoren, kann die Entzündung chronisch werden. Solche chronisch-entzündlichen Prozesse sind kennzeichnend für viele Autoimmunerkrankungen und fördern langfristig auch Komorbiditäten wie Atherosklerose.(136,139,140)

1.3.4. Lipide und Atherosklerose bei Autoimmunerkrankungen

Die Atherosklerose stellt eine chronische Erkrankung der Gefäßwand dar, die wesentlich durch veränderte Lipidprofile und auch durch immunologische Prozesse bestimmt wird. Bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden

Arthritis oder dem systemischen Lupus erythematoses sind atherosklerotische Veränderungen überproportional häufig, was auf eine komplexe Interaktion zwischen chronischer Entzündung und Lipidstoffwechsel hinweist.(138–140) Oxidierte Lipoproteine, insbesondere oxLDL, fördern wie bereits beschrieben die Entstehung von Schaumzellen in atherosklerotischen Plaques. Diese Schaumzellen produzieren proinflammatorische Mediatoren wie TNF- α oder IL-1 β , die das vaskuläre Endothel aktivieren und so die Rekrutierung weiterer Immunzellen begünstigen. Gerade bei Autoimmunpatient*innen, die bereits ein aktiviertes Immunsystem haben, kann dies die Plaquebildung deutlich beschleunigen.(134) Zusätzlich verlieren HDL-Partikel bei chronischer Entzündung ihre schützenden Eigenschaften. Anstatt Cholesterin effizient aus der Gefäßwand zu entfernen, wird HDL während der Akut-Phase-Reaktion funktionell verändert und kann proinflammatorische Proteine wie Serum Amyloid A transportieren, die wiederum die Plaqueprogression fördern.(135) Auch das Komplementsystem spielt wieder eine Rolle. Aktivierte Komplementkomponenten wie C5a können im Plaque mikrovaskuläre Entzündungen anfeuern und zur Destabilisierung der fibrotischen Kappe beitragen, wodurch das Risiko für Rupturen und akute kardiovaskuläre Ereignisse steigt.(145) Insgesamt verstärken Lipidveränderungen bei Autoimmunerkrankungen nicht nur systemische Entzündungen, sondern wirken auch lokal im Gefäßbett als Katalysator atherosklerotischer Prozesse. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit bei Autoimmunpatienten nicht nur die Entzündung, sondern auch das Lipidprofil gezielt zu behandeln, um kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern.(138–140)

2. Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen Vaskulitiden und Dyslipidämien beschäftigt. Die Arbeit hat das Ziel, einen allgemeinen Überblick über die heterogene Krankheitsgruppe der Vaskulitiden zu geben, die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Lipidmetabolismus und Inflammation zu beschreiben und etwaige Therapieansätze bestimmter Vaskulitiden durch lipidsenkende Therapie zu explorieren. Ziel ist es, bestehende Evidenz zu kardiovaskulären Risikofaktoren und antiinflammatorischen Effekten lipidsenkender Therapien im Kontext spezifischer Vaskulitis-Entitäten kritisch zu bewerten und vergleichend gegenüberzustellen. Diese Diplomarbeit wird mittels narrativer Zusammenfassung darstellen, welche Dyslipidämien die pathophysiologischen Vorgänge von Vaskulitiden beeinflussen und welche lipidsenkenden Maßnahmen Einfluss auf die Krankheitsaktivität von Vaskulitiden haben könnten.

Die Literaturrecherche wurde von Februar 2025 bis Juni 2025 durchgeführt und es wurden vorwiegend wissenschaftliche Datenbanken wie PubMed, GoogleScholar und die Cochrane Library Database verwendet. Es wurde nach den jeweiligen Lipidparametern und Vaskulitiden mit den entsprechenden Schlagwörtern gesucht, um einen möglichst breiten Überblick zu erhalten. Hierfür wurden sowohl theoretische Arbeiten, Fallserien, Reviews, Metanalysen als auch qualitative und quantitative Studien berücksichtigt. Zusätzlich wurden aktuell gültige Leitlinien und Informationen aus relevanten Fachbüchern berücksichtigt und in die Arbeit miteinbezogen. Eingeschlossen wurden ausschließlich Ergebnisse in Englisch oder Deutsch. Ausgeschlossen wurden Suchergebnisse, welche vor 2000 veröffentlicht wurden.

3. Ergebnisse und Studienzusammenfassung

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Literaturrecherche für jede Vaskulitis separat dargestellt.

3.1. Riesenzellerarteriitis

Die Studie von Jud et al. (148) untersuchte den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen, Lipidparametern und Endothelfunktion bei Patient*innen mit RZA. Es handelte sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der 138 Patient*innen mit gesicherter RZA und 100 altersangepasste Kontrollpersonen ohne Autoimmunerkrankungen eingeschlossen wurden. Initial erfolgte 2012 die Messung von Lipidwerten, Parameter der Endothelfunktion, darunter Intima-Media-Dicke und Pulswellengeschwindigkeit, und eine Aortenbildgebung mittels CT. Im Jahr 2020 wurde anhand der elektronischen Krankenakten eine Nachverfolgung hinsichtlich neu aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse, Sterblichkeit und RZA-Rezidive durchgeführt. Zudem wurde 2020 der ESC-SCORE2 retrospektiv anhand der initialen Parameter aus 2012 berechnet. Die Ergebnisse zeigten, dass Patient*innen mit RZA eine signifikant höhere Prävalenz an Karotis- und Vertebralarterienerkrankungen sowie Aortendilatationen aufwiesen. Während des durchschnittlich über sieben Jahre andauernden Follow-ups traten bei RZA-Patient*innen deutlich häufiger neue kardiovaskuläre Erkrankungen auf als bei den Kontrollen, insbesondere asymptomatische Gefäßerkrankungen der Hals- und Extremitätenarterien sowie der Nierenarterien. Auffällig war auch, dass trotz eines hohen kardiovaskulären Risikoprofils nur ein geringer Anteil der RZA-Patient*innen LDL-Zielwerte gemäß dem ESC-SCORE2 erreichte. Im Hinblick auf den Lipidstoffwechsel zeigten RZA-Patientinnen erhöhte Werte für Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Apo A1 und B. Einige lipidassoziierte Risikoparameter, wie der atherogene Index, waren ebenfalls verändert. Demgegenüber zeigten sich keine konsistenten Unterschiede bei den direkten Parametern der Endothelfunktion, mit Ausnahme eines erhöhten Augmentationsindex sowie erniedrigter Werte für asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) und symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) bei RZA-Patient*innen. Eine Statintherapie war mit niedrigeren Entzündungswerten assoziiert, wurde aber insgesamt unzureichend bei den Proband*innen eingesetzt. Ein Rezidiv der RZA

stellte einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten neuer kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Die Studie legt nahe, dass Störungen des Lipidstoffwechsels eine größere Rolle bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bei RZA spielen könnten als endothelial-bedingte Mechanismen. Abschließend betonen die Autor*innen die Notwendigkeit konsequenter kardiovaskulärer Prävention bei RZA, insbesondere durch bessere Kontrolle des LDL-Cholesterins und den gezielteren Einsatz lipidsenkender Medikamente. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen RZA, Lipidmetabolismus und kardiovaskulären Erkrankungen besser zu verstehen und therapeutisch zu adressieren. Die wichtigsten Limitationen dieser Studie waren die retrospektive Datenerhebung kardiovaskulärer Ereignisse, die geringe Fallzahl im Vergleich zu anderen Kohortenstudien sowie die Verwendung von Kontrollen mit überwiegend inaktiven Krebserkrankungen anstelle gesunder Vergleichspersonen, was mögliche Verzerrungen verursachen kann. Außerdem fehlte ein systematisches Screening aller kardiovaskulären Erkrankungen zum Studienbeginn und während der Nachbeobachtung, sodass unerkannte Vorerkrankungen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. (148)

Eine Fall-Kontroll-Studie von Wadstöm et al. (149) untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen bestimmten Apolipoproteinlevels und einer späteren RZA-Diagnose. Dafür wurden insgesamt 30.447 Personen aus dem bestehenden Register der Bewohner*innen Malmös gescreent. Im Zuge des Screenings wurde neben den Plasmalevels von ApoA1 und ApoB auch Parameter wie BMI, Blutdruck, Hüft- und Taillenumfang und physische Aktivität bestimmt. Im Dezember 2011 wurden alle Personen, welche bis dahin eine RZA Diagnose erhalten hatten, identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose wurde nochmals überprüft und es wurden nur Patient*innen eingeschlossen welche die 1990 ACR Kriterien für RZA erfüllten. Pro Patient*in wurden vier gesunde Kontrollpatient*innen gematcht und in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Insgesamt wurden so 100 Patient*innen mit RZA und 400 Kontrollpatient*innen in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich nach Auswertung aller Parameter nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Apo A-1 Werten und dem Auftreten einer RZA im weiteren Verlauf bei Frauen. Dieser Zusammenhang blieb auch in der multivariaten Analyse signifikant. Im Gegensatz dazu waren

signifikante Ergebnisse weder bei erhöhte Apo-B Levels noch bei erhöhter ApoB/ApoA1 Ratio zu finden. Limitierende Faktoren dieser Studie waren die Tatsache, dass Apolipoproteinlevels nur einmalig bestimmt wurden. Durch die Verwendung eines Registers, welches nur Bewohner*innen aus Malmö beinhaltet, ist generell die Übertragbarkeit auf andere Bevölkerungsgruppen zu hinterfragen. Ebenso wurde zwar erhoben, ob Patient*innen eine Statintherapie einnahmen, jedoch kann eine Aussage über den möglichen Effekt einer Statintherapie auf die Entstehung einer RZA nicht getroffen werden, da hierfür zu wenige Patient*innen mit laufender Statintherapie eingeschlossen wurden.

In einer französischen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie von Pugnet et al. (150) wurde untersucht ob die Einnahme von Statinen mit einem geringeren Risiko für das Auftreten einer RZA oder einem günstigeren Krankheitsverlauf assoziiert ist. 103 Patient*innen mit neu diagnostizierter GCA wurden mit 606 alters- und geschlechtsgemachten Kontrollen verglichen. In der Fallgruppe der Studie nahmen 28 von 103 (27,2%), in der Kontrollgruppe 142 von 606 (23,4%) Patient*innen eine Statintherapie vor Einschluss. Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen eingenommener Statintherapie und dem Risiko an einer RZA zu erkranken. Auch das eingenommene Statin und die Gesamtdosis zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer RZA oder der Schwere der Erkrankung. Jedoch konnte in der Studie gezeigt werden, dass eine Statintherapie mindestens 20 Monate vor Erkrankungsbeginn einen positiven Effekt auf die Therapiedauer mit Glukokortikoiden hatte und dass bei diesen Patient*innen die Glukokortikoiddosis schneller reduziert werden konnte als bei der Kontrollgruppe. Das einzige signifikante Ergebnis der Studie war ein negativer Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) und dem Auftreten einer RZA. Patient*innen der Kontrollgruppe hatten häufiger DM2 als die der Versuchsgruppe. Limitierender Faktor in dieser Studie ist, das retrospektive Studiendesign, welches kausale Schlussfolgerungen erschwert. Zusätzlich hatte die Studie keinen Zugriff auf Laborparameter, wie Entzündungsparameter oder Lipidwerte, den klinischen Verlauf oder die Symptomdauer der Patient*innen aufgrund von Datenschutzverordnungen. Auch ist anzumerken, dass die Gruppemit langfristiger Statintherapie eher klein war, was die Beurteilung der Ergebnisse erschwert.

In einem zweiten Paper der gleichen Autor*innen wurde anhand der gleichen Fall-Kontroll-Studie untersucht, welche Faktoren das Risiko für einen Krankenhausaufenthalt bei Patient*innen mit RZA erhöhen und ob eine Statintherapie das Risiko eines Krankenhausaufenthaltes verringert. Die Studie konnte zeigen, dass Patient*innen mit RZA ein höheres Risiko für einen Krankenhausaufenthalt haben. Die Inzidenzraten für Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, atherosklerotischen Erkrankungen, (darunter wurden Schlaganfall, kardiovaskuläre Erkrankungen und periphere arterielle Erkrankungen zusammengefasst), Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen waren im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Während auf potentielle Risikofaktoren in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird, konnte die Studie zeigen, dass eine Statintherapie das Risiko eines Krankenhausaufenthaltes signifikant senkt. Bei Patienten mit RZA kam es bei keinem der 28 Patient*innen, die mehr als 3 Monate nach dem Indexdatum Statine einnahmen, zu einer kardiovaskulären Krankenseinweisung, verglichen zu 18 von 75 Patienten, die keine Statine einnahmen. Limitierende Faktoren dieser Studie waren, dass die Diagnosen der RZA ausschließlich auf ICD-10 Codes basierten und keine klinischen oder histologischen Parameter berücksichtigten. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch limitiert, da eine eher kleine Fallzahl untersucht wurde und die Todesursachen der Patient*innen nicht miterhoben wurden.(151)

In einer retrospektiven Follow-up Studie von Narváez et al. (152) wurden 121 Patient*innen mit bestätigter RZA untersucht ob eine Additivtherapie mit Statinen einen Einfluss auf das Risiko schwerer ischämischer Komplikationen und auf das Outcome der Patient*innen hatte. Als Outcome wurde die Häufigkeit von Rezidiven, die Entwicklung von schweren Komplikationen, der Prozentsatz der Patient*innen, die sich von der RZA vollständig erholten und der Bedarf an Kortikosteroiden definiert. Schwere ischämische Komplikationen wurden in der Studie definiert als Visusbeteiligung, zerebrale Events (Insult oder transiente ischämische Attacke), Gefäßstenose, akutes Koronarsyndrom und Kieferclaudicatio. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit einer RZA, welche mittels der ACR Kriterien von 1990 diagnostiziert worden war. Zusätzlich mussten sie regelmäßige Kontrollen und eine Glukokortikoidtherapie mit einer Initialdosis

von 40-60mg/d bekommen haben. Die eingeschlossenen Patient*innen wurden je nachdem ob sie eine Statintherapie einnahmen oder nicht in zwei Gruppen eingeteilt, wobei keine Subanalysen für die einzelnen Statine durchgeführt wurden. 25% der Patient*innen wurde zum Diagnosezeitpunkt bereits mit Statinen therapiert und führten diese Therapie auch nach Stellung der Diagnose fort. Die Patientinnen nahmen unterschiedliche Statine in geringen Dosierungen ein (Simvastatin [10-40mg/d], Atorvastatin [10-20mg/d], Lovastatin [10mg/d], Pravastatin [10mg/d]). Die Studie konnte keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf schwere ischämische Komplikationen oder das Outcome feststellen. Limitierende Faktoren dieser Studie waren ihr retrospektiver Charakter sowie die kleine Fallzahl. Auch muss berücksichtigt werden, dass die Statindosen der Patient*innen eher niedrig waren und somit keine Aussage über den Effekt einer höherdosierten Statintherapie getroffen werden kann.

Eine weitere retrospektive Fall-Kontroll Studie von Schmidt et al. (153) untersuchte den Einfluss einer Statintherapie auf den Krankheitsverlauf sowie die auftretenden Manifestationen der RZA. Die Fragestellung der Studie war ob sich der Krankheitsverlauf und die Symptome einer RZA unter Additivtherapie mit Statintherapie im Gegensatz zu einer Therapie ohne Statine unterschieden. Retrospektiv wurden alle Patient*innen, welche zwischen 1998 und 2008 eine Temporalarterienbiopsie erhalten hatten, beurteilt und jene mit positivem Biopsieergebnis für eine RZA selektiert. Insgesamt wurden so 297 Patient*innen in die Fallkohorte eingeschlossen. Jede Person aus der Fallkohorte wurde eine alters- und geschlechtsgematchte Person ohne RZA Diagnose zugeteilt und so ergab sich eine gesamte Fallzahl der Studie von 594. Von den Patient*innen mit RZA nahmen 18% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Statine ein, während es in der Kontrollgruppe 33,3% waren. In der anschließenden statistischen Auswertung zeigte sich, dass Patient*innen welche zuvor eine Statintherapie eingenommen hatten ein signifikant geringeres Risiko hatten an einer RZA zu erkranken. Diese Signifikanz bestand auch nach Statifizierung der bekannten Risikofaktoren wie u.a. Rauchen, DM2, arterieller Hypertonus. Es konnte kein Hinweis gefunden werden, dass eine Statintherapie den klinischen Verlauf der RZA verändert, zu einer schnelleren Dosisreduktion der Glukokortikoidtherapie führt oder einen Einfluss auf die Mortalität hat. Es gab

einen Hinweis, dass eine Statintherapie verfrüht zu Rezidiven führt, jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant. Limitierende Faktoren dieser Studie war die fehlende Erhebung der Dauer und Dosis der Statintherapie sowie die fehlende Information ob Patient*innen ohne Statintherapie zuvor bereits eine Statintherapie erhalten hatten oder nicht. Zusätzlich wurden die Patient*innen der Fallgruppe nur anhand einer positiven Biopsie der Temporalarterie ausgewählt, während andere Diagnosekriterien nicht miteinbezogen wurden.(153)

3.2. Takayasu Arteriitis

In einer 2014 veröffentlichten retrospektiven Studie von Wang et al. (154) wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der TA und erhöhten Apos untersucht. Insgesamt wurden 132 prämenopausale Frauen mit diagnostizierter TA und 100 alters-, geschlechts- und BMI-gematchte gesunde Frauen in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen mit TA Diagnose erfüllten die ACR Kriterien von 1990 und wurden anhand ihrer aktuellen Krankheitsaktivität in zwei Gruppen, aktive und inaktive TA, eingeteilt. Es erfolgte bei allen Patientinnen eine Blutabnahme mit Bestimmung der Lipidparameter (TAG, totales Cholesterin (TC), LDL, HDL), der Apolipoproteinparameter (ApoA1, ApoB, LP[a]) und der Entzündungsparameter (CRP, BSG). Ebenso wurde die Krankheitsdauer in Jahren, die Frage nach einer Glukokortikoidtherapie sowie die aktuelle Dosis dieser Therapie erhoben. In der statistischen Analyse zeigte sich, dass Patientinnen mit TA signifikant höhere ApoB sowie niedrigere ApoA1 und HDL-C Spiegel im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hatten. Zusätzlich zeigte sich, dass Patientinnen mit aktiver TA signifikant niedrigere TC-, HDL-C- und ApoA1-Werte als die Patientinnen mit inaktiver TA aufwiesen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die ApoB/ApoA1 Ratio bei Patientinnen mit aktiver TA höher war als bei Patientinnen mit inaktiver TA womit die Ratio eine positive Korrelation mit der Krankheitsaktivität hatte. Zwischen den verschiedenen Glukokortikoiddosen und Veränderungen im Lipidprofil konnte kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass das ApoB/ApoA1 Verhältnis der Hauptbestimmungsfaktor, also die Variable mit dem größten Einfluss, auf das CRP war. Die Studie konnte zusammenfassend zeigen, dass Patientinnen mit aktiver TA ein eher proatherogenes Lipidprofil hatten. Ebenso wurde gezeigt, dass

die ApoB/ApoA1 Ratio als möglicher diagnostischer und therapeutischer Marker für die Krankheitsaktivität bei Patientinnen mit TA genutzt werden könnte. Der größte limitierende Faktor dieser Studie war das ‚cross-sectionale‘ Studiendesign, da alle Parameter einmalig bestimmt wurden und somit keine Aussagen über Kausalität, Krankheitsverlauf und Prognosen getroffen werden können. Ebenso wurden Patientinnen mit Begleiterkrankungen mit potentielltem Einfluss auf den Lipidstoffwechsel aus der Studie ausgeschlossen wodurch sich ein Bias ergeben könnte.

In einer 2009 veröffentlichten Querschnittstudie von de Carvalho et al. (155) wurde der Einfluss von Lipidparametern auf das kardiovaskuläre Risiko bei prämenopausalen Frauen mit TA untersucht. Ziel der Studie war es das kardiovaskuläre Risiko dieser Patientinnengruppe anhand von Lipidparametern zu bewerten und deren Beziehung zur Krankheitsaktivität sowie zur Glukokortikoidtherapie zu analysieren. Insgesamt wurden 25 Frauen mit gesicherter TA mit 30 gesunden, hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI gematchten Kontrollpersonen verglichen. Dabei wurden Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-Cholesterin und TAG gemessen und gemäß den Kriterien des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos klassifiziert. In einem Vergleich mit gesunden Kontrollen zeigten TA-Patientinnen signifikant häufiger erhöhte Gesamtcholesterin- und TAG- sowie erniedrigte HDL-Spiegel. Insgesamt wiesen 60 % der Patientinnen mindestens einen lipoproteinbasierten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Während klinische Krankheitsaktivität der TA keinen Einfluss auf das Lipidprofil zeigte, war die laborchemische Aktivität, insbesondere erhöhte CRP-Werte, mit einer deutlichen Reduktion des HDL-Cholesterins verbunden. Dies spricht für einen entzündungsbedingten Einfluss auf die Lipidverteilung. Die Glukokortikoidtherapie hatte in dieser Untersuchung keinen signifikanten Effekt auf die Lipidparameter. Die Ergebnisse zeigten zusammenfassend, dass selbst junge Frauen mit TA ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen können, vermutlich vermittelt durch chronische Entzündung. Eine frühzeitige kardiovaskuläre Risikobewertung sowie präventive Maßnahmen könnten daher auch bei dieser Form der Vaskulitis von Bedeutung sein. Jedoch könnten die kleine Stichprobengröße sowie das Querschnittsdesign der Studie ohne

Verlaufsbeobachtungen und die fehlende Erhebung von Risikofaktoren wie Ernährung, Lebensstil oder genetische Prädisposition ein limitierender Faktor sein. In einer retrospektiven Analyse von Kwon et al. (32) wurde der Effekt einer Statintherapie auf die Rezidivrate bei Patient*innen mit TA untersucht. Insgesamt wurden 74 Patient*innen eingeschlossen, bei denen zwischen 2012 und 2017 in Seoul eine TA diagnostiziert wurde. Alle Patient*innen wurden anhand der ACR-Kriterien von 1990 diagnostiziert und erhielten eine Initialtherapie mit Glukokortikoiden in einer Dosierung von 40–60 mg/Tag, die nach Rückgang der Symptome schrittweise reduziert wurde. Ab einem symptomfreien Intervall von mindestens sechs Monaten unter einer Glukokortikoiddosis von weniger als 10 mg/Tag wurde laut Studie eine Remission angenommen. Ein Rezidiv wurde als Wiederauftreten der Symptome nach vorheriger vollständiger Remission definiert. Für die Einordnung als Rezidiv mussten mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein: Fieber oder andere systemische Merkmale; erhöhte BSG; Symptome oder Anzeichen einer vaskulären Ischämie oder Entzündung wie Claudicatio, fehlender Puls und Karotidynie; sowie typische angiografische Läsionen nach Remission, definiert als das Fehlen klinischer und laborchemischer Hinweise auf aktive vaskuläre Läsionen über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten unter einer Glukokortikoiddosis <10 mg/Tag. Die Patient*innen, die bei Diagnosestellung bereits eine Statintherapie erhielten, führten diese fort und wurden der Fallgruppe zugeteilt. Jene Patient*innen, die zu diesem Zeitpunkt keine Statine einnahmen, bildeten die Kontrollgruppe. Von den 74 eingeschlossenen Patient*innen wurden 40 (54,1 %) der Fallgruppe und 34 (45,9 %) der Kontrollgruppe zugeordnet. Erfasst und retrospektiv analysiert wurden demografische und klinische Ausgangsdaten, darunter Alter, Geschlecht, Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose, Vorliegen von Bluthochdruck und Diabetes mellitus, klinische Zeichen im Zusammenhang mit TA, Laborwerte (BSG, CRP, TC, TAG, HDL und LDL) sowie die Art der Gefäßläsionen nach der Hata-Klassifikation. Zu den erhobenen Verlaufsparemtern gehörten die Zeit bis zur Remission, die kumulative Glukokortikoiddosis bis zum Erreichen der Remission, zusätzlich verabreichte Immunsuppressiva, das Auftreten eines Rezidivs sowie die Zeitspanne zwischen Remission und Rezidiv. Ebenso wurden die Medikation am Ende des Beobachtungszeitraums, die Sterblichkeit sowie neue gefäßbezogene

Interventionen erfasst. Die Ergebnisse zeigten, dass Patient*innen der Fallgruppe ein signifikant geringeres Risiko für ein Rezidiv aufwiesen als Patient*innen der Kontrollgruppe (32,5 % vs. 67,6 %). Zudem war das Alter in der Fallgruppe signifikant höher, ebenso die Prävalenz arterieller Hypertonie, während Entzündungsmarker (BSG, CRP) und LDL-Werte signifikant niedriger lagen. Zusammenfassend deutet diese Studie darauf hin, dass eine frühzeitige Statintherapie bereits vor Diagnosestellung mit einer niedrigeren Rezidivrate bei Patient*innen mit TA assoziiert sein könnte. Jedoch sollten die methodischen Einschränkungen berücksichtigt werden, nämlich das retrospektive Studiendesign, die geringe Fallzahl sowie der Ausschluss von Patient*innen mit Hypercholesterinämie ohne vorbestehende Statintherapie.

Laurent et al. (156) untersuchten retrospektiv die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren, den Einsatz von Statinen und ASS sowie Zusammenhänge zwischen klassischen Risikofaktoren, medikamentöser Therapie und dem Auftreten vaskulärer ischämischer Komplikationen sowie Krankheitsrezidiven bei TA. Eingeschlossen wurden 52 Patient*innen mit einem medianen Alter von 37,5 Jahren. Zum Diagnosezeitpunkt zeigten 62 % der Patient*innen mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor, wobei arterielle Hypertonie (38 %), Hyperlipidämie (15 %) und Nikotinkonsum (31 %) am häufigsten vertreten waren. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von vier Jahren entwickelten 33% der Patient*innen mindestens ein ischämisches Ereignis und fast ebenso viele (29%) benötigten eine interventionelle Gefäßbehandlung. Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten signifikant häufiger solche Komplikationen. Insbesondere Hyperlipidämie und Rauchen traten gehäuft bei Betroffenen mit ischämischen Ereignissen auf. Der Einsatz von Statinen und Antihypertensiva war bei dieser Gruppe ebenfalls erhöht, wohingegen sich hinsichtlich der Einnahme von ASS keine signifikanten Unterschiede ergaben. Bezüglich der Krankheitsaktivität trat bei 52 % der Patient*innen im Verlauf mindestens ein Rezidiv auf. Dabei war ein höherer CRP-Wert bei Erstdiagnose tendenziell mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert. Ein Einfluss von Statinen oder ASS auf die Rezidivfreiheit ließ sich jedoch in dieser Kohorte nicht nachweisen. Die Ergebnisse zeigen die hohe Relevanz klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren auch bei jungen Patient*innen mit TA. Obwohl der protektive Effekt von Statinen und ASS

in dieser Untersuchung nicht eindeutig belegt werden konnte, weist die häufigere Anwendung dieser Medikamente bei Patient*innen mit vaskulären Komplikationen auf eine potenzielle Rolle in der Sekundärprävention hin. Die Limitierung dieser Studie sind das retrospektive Studiendesign sowie die kleine Fallzahl. Zusätzlich betonen die Autor*innen die Wichtigkeit der Unterscheidung zwischen entzündungsbedingten Gefäßveränderungen und atherosklerotisch bedingten Läsionen, wobei es hierfür keine standardisierten Kriterien gibt was wiederum die Interpretation erschwert.(156)

3.3. Isolierte Aortitis

In einem prospektiven Tierversuchsmodell untersuchte Ishikawa et al. (157) die Rolle des Enzyms Hämeoxygenase-1 (HO-1) bei der Entstehung von Gefäßentzündungen und Atherosklerose. Die Autoren verwendeten dazu ein experimentelles Tiermodell mit genetisch veränderten Mäusen, bei denen das HO-1-Gen ausgeschaltet wurde. Ziel war es, die Auswirkungen des HO-1-Mangels auf Gefäßgesundheit und Lipidstoffwechsel im Alter von zwölf Monaten im Vergleich zu wildtypischen Kontrollmäusen zu analysieren. Die Studie untersuchte die Histologie großer Gefäße wie Aorta und Koronararterien sowie biochemische Messungen im Blutplasma. Dabei wurden Lipidprofile, HDL-Zusammensetzung (insbesondere das Verhältnis von Apo A1 zu A2), Enzymaktivitäten (z. B. Paraoxonase) und Marker der Lipidperoxidation erhoben. Die wichtigsten statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten, dass HO-1-Knockout-Mäuse ausgeprägte Entzündungen und frühe atherosklerotische Veränderungen an großen Arterien entwickelten, obwohl sie keine fettreiche Diät erhielten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war das Verhältnis ApoA1/ApoA2 um das Zehnfache reduziert, was auf eine deutliche qualitative Veränderung des HDL hindeutet. Zudem war die Paraoxonase-Aktivität um 50 % verringert ($p < 0,05$), und es fanden sich erhöhte Lipidperoxidationsprodukte, was auf einen gesteigerten oxidativen Stress schließen lässt.

Aktuell gibt es keine Studien am Menschen, die den potentiellen Zusammenhang zwischen der Pathogenese der isolierten Aortitis und Dyslipidämien untersuchen. Ebenso gibt es aktuell keine Studien, die eine mögliche Therapie der isolierten Aortitis mit lipidsenkender Therapie evaluieren.

3.4. Polyarteriitis nodosa

Spezifische Studien zum Lipidstoffwechsel bei PAN liegen bislang nicht vor, ebenso gibt es aktuell keine Studien die den Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten untersucht haben.

3.5. Thrombangitis obliterans

Das Si-Miao-Yong-An-Dekokt (SMYAD) zeigt in präklinischen Studien vielversprechende Wirkungen bei vaskulären Erkrankungen, darunter auch TAO. SMYAD besteht aus folgenden vier Kräutern: *Lonicerae Japonicae Flos* (Jin Yin Hua), *Radix Scrophulariae* (Xuan Shen), *Angelica Sinensis* (Dang Gui) und *Glycyrrhizae Radix* (Gan Cao). In einem Hyperlipidämie-Rattenmodell normalisierte SMYAD den Lipidstoffwechsel signifikant und reduzierte oxidativen Stress durch die Beeinflussung zentraler Stoffwechselwege wie Pyruvat- und Citrat-Zyklus.(158) Eine pharmakologische Untersuchung identifizierte Quercetin, Vestitol und β -Sitosterol als Schlüsselwirkstoffe, die gezielt Entzündungsmediatoren wie IL-6 hemmten und gleichzeitig die Expression des vascular endothelial growth factor steigerten. Diese Mechanismen konnten in einem TAO-Rattenmodell bestätigt werden, wo SMYAD die Gefäßentzündung und -schädigung deutlich verringerte.(159) Zusätzlich zeigte SMYAD in einem Atherosklerosemodell mit ApoE^{-/-}-Mäusen eine immunmodulatorische Wirkung durch eine Reduktion proinflammatorischer Monozyten und Makrophagen sowie durch Förderung regulatorischer T-Zellen, was die Gefäßgesundheit weiter unterstützt und für TAO relevant ist.(160) Insgesamt deutet die Forschung darauf hin, dass SMYAD durch kombinierte Effekte auf Lipidstoffwechsel, Entzündungshemmung und Immunregulation vielversprechend zur Behandlung von TAO beitragen kann.

Eine weitere Studie evaluierte die therapeutische Wirksamkeit der traditionellen chinesischen Arzneiformel Mailuo Shutong (MLS) bei TAO. MLS besteht aus *Astragalus mongholicus* Bunge (Huangqi), *Lonicera japonica* Thunb. (Jinyinhua), *Phellodendron amurense* Rupr. (Huangbo), *Atractylodes lancea* DC. (Cangzhu), *Coix lacryma-jobi* L (Yiyiren), *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. (Xuanshen), *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels (Danggui), *Paeonia lactiflora* Pall. (Baishao), *Glycyrrhiza glabra* L. (Gancao), *Hirudo nipponica* Whitman

(Shuizhi), *Scolopendra subspinipes mutilans* L. Koch (Wugong) und *Buthus martensii* Karsch (Quanxie). Mithilfe von Lipidmetabolomik und Analyse pyroptotischer Signalwege in Zell- und Tiermodellen wurde untersucht, wie MLS den Lipidstoffwechsel und entzündliche Zellprozesse beeinflusst. Die Ergebnisse zeigten, dass MLS die Dysregulation spezifischer Lipidmetaboliten korrigiert und die Aktivierung pyroptose-assoziiierter Entzündungswege hemmt. Dadurch konnten Entzündungsreaktionen reduziert und die Gefäßfunktion bei TAO verbessert werden.(161)

Eine weitere Studie aus dem Bereich der traditionell chinesischen Medizin kombinierte Netzwerkpharmakologie und Metabolomik, um die Wirkmechanismen von *Ilex pubescens* bei der Behandlung von TAO zu erforschen. Dabei wurden bioaktive Komponenten identifiziert, die sphingolipidabhängige Signalwege wie SPHK1/S1PR1 modulieren. Die Behandlung führte zu einer signifikanten Reduktion proinflammatorischer Faktoren und einer Verbesserung der Gefäßintegrität in experimentellen Modellen. Die Studie liefert damit Hinweise auf das therapeutische Potenzial von *Ilex pubescens* zur Modulation von Entzündung und Gefäßschäden bei TAO.(162)

Aktuell gibt es keine Studien an Menschen die dezidiert zeigen, dass Patient*innen mit TAO häufiger an einer Dyslipidämie leiden. Ebenso gibt es keine Daten die den Effekt von lipidsenkender Therapie auf das Auftreten, die Krankheitsaktivität oder die Prognose bei TAO untersuchen.

3.6. Kawasaki-Syndrom

In einer Pilotstudie, welche 2008 von Huang et al. (163) veröffentlicht wurde, wurde der Effekt einer Statintherapie bei Kindern mit KS und Koronararterienanomalie untersucht. Insgesamt wurden 11 Kinder mit einem mittleren Alter von 12.9 Jahren mit 11 alters- und geschlechtsgematchten Kindern eingeschlossen. Die Kinder mit KS erhielten Simvastatin 10mg täglich für insgesamt 3 Monate. Es wurden Lipidparameter, CRP sowie die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis vor und nach der Therapie gemessen. Zu Beginn der Messung zeigte sich bei den Kindern mit KS ein signifikant höheres CRP und eine verminderte flussvermittelte Vasodilatation. Nach dreimonatiger

Statintherapie zeigte sich bei den Kindern mit KS ein signifikanter CRP-Rückgang sowie eine signifikante Verbesserung der flussvermittelten Vasodilatation. Trotz der kleinen Fallzahl, der fehlenden Placebokohorte und der kurzen Beobachtungsdauer könnte die Studie wichtige Hinweise zur Therapie mit Statinen bei Kindern mit KS beitragen.

Ähnliche Ergebnisse konnte eine 2014 veröffentlichte Studie zeigen, in welcher der Einfluss einer Statintherapie mit Pravastatin über sechs Monate untersucht wurde. 13 Kinder zwischen zwei und zehn Jahren mit mittelgroßen bis großen Aneurysmen bei KS wurde eingeschlossen und erhielten 5-10mg Pravastatin pro Tag. Vor Therapiebeginn wurden bei allen Kindern flussvermittelte sowie nicht durch Fluss vermittelte Vasodilatation, CRP sowie die Steifigkeit der Karotis untersucht. Diese Untersuchungen wurden nach Beendigung der sechsmonatigen Statingabe wiederholt. Es besserten sich sowohl CRP auch die flussvermittelte Vasodilatation signifikant. Die Steifigkeit der Karotis und die nicht flussvermittelte Vasodilatation blieben unverändert. Ebenso wie bei der oben genannten Studie sind wichtige limitierende Faktoren die kleine Fallzahl sowie fehlende Placebokontrolle.(164)

Neben den bereits beschriebenen Studien an Kindern gibt es auch einige Studien, welche den Effekt von Statinen auf die Gefäße bei KS an Mäusen untersuchten. Eine experimentelle Studie von Motoji et al. (165) untersuchte den Einfluss von Statinen auf endotheliale Dysfunktion und atherosklerotische Veränderungen in einem murinen Modell einer Kawasaki-ähnlichen Vaskulitis. Ziel der Studie war es, die potenziell protektiven Effekte von Statinen auf vaskuläre Endothelfunktion, Entzündungsreaktionen und atherosklerotische Veränderungen im Rahmen dieser entzündlichen Gefäßerkrankung zu charakterisieren. Hierzu wurde fünf Wochen alten männlichen ApoE-defizienten Mäusen durch eine Injektion eines Candida albicans-Wandextrakts (CAWS) eine systemische Vaskulitis induziert. Die Mäuse erhielten anschließend entweder eine Behandlung mit Atorvastatin oder keine spezifische lipidsenkende Therapie. Zusätzlich gab es eine Kontrollgruppe bei welcher keine systemische Vaskulitis induziert wurde. Es wurden sowohl in vivo als auch in vitro verschiedene Parameter der Endothelfunktion, Entzündungsaktivität und atherosklerotischen Umbauprozesse analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass Atorvastatin in der Lage war, die endotheliale

Dysfunktion signifikant zu verbessern, gemessen an der erhöhten Expression von endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) und der verminderten Expression proinflammatorischer Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1. Darüber hinaus führte die Statinbehandlung zu einer Reduktion inflammatorischer Infiltrate und atherosklerotischer Läsionen in den Koronararterien der betroffenen Tiere. Auch in kultivierten Endothelzellen aus KS-Mäusen konnte durch Atorvastatin eine Abschwächung inflammatorischer Signalwege und eine Stabilisierung der endothelialen Barrierefunktion nachgewiesen werden. Diese Befunde belegen, dass Statine über ihre klassischen lipidsenkenden Effekte hinaus auch antiinflammatorische und endothelprotektive Eigenschaften besitzen, die im Kontext inflammatorischer Vaskulitiden wie des KS potenziell therapeutisch nutzbar sind. Die Studie liefert damit experimentelle Evidenz für den Einsatz von Statinen zur Prävention vaskulärer Langzeitkomplikationen bei entzündlich bedingter Gefäßschädigung, insbesondere im Hinblick auf Atheroskleroseentwicklung infolge chronischer Vaskulitis. Eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen bleibt Gegenstand zukünftiger translationaler Forschung.

Diese Ergebnisse wurden von einer zweiten 2024 veröffentlichten Studie der gleichen Forschungsgruppe unterstützt. Hier wurde bei Mäusen mit der gleichen Methode (CAWS) eine KS ähnliche systemische Vaskulitis ausgelöst. Zusätzlich zur Kontrollgruppe, der Gruppe ohne lipidsenkende Behandlung und der Gruppe welche mit Atorvastatininjektionen behandelt wurde, gab es in dieser Studie eine Gruppe welche erst nach 6 Wochen eine Therapie mit Atorvastatin erhielt. Die Mäuse wurden sechs bzw. zehn Wochen nach Injektion euthanasiert und anschließend eine van Gieson Färbung und Immunofärbung der Intima zur Analyse durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die CAWS eine deutliche Neointima-Hyperplasie induziert wurde, welche bei jenen Mäusen unter Atorvastatingabe signifikant reduziert war. Dieser Effekt zeigte sich sowohl bei früher als auch bei später Atorvastatingabe. Ebenso zeigte sich, dass die Mäuse mit CAWS aber ohne Statintherapie deutlich stärkere Atherosklerose und Makrophageninfiltrationen vorwiesen. Unter Statintherapie zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Plaquefläche, Entzündung und Makrophagenzahl.(166)

Die prospektive Studie von Kanai et al. (167) untersuchte die Dynamik von Apo CIII im Verlauf des KS bei 17 Kindern. Serumproben wurden in der akuten Phase vor Gabe von ASS und Immunglobulinen unter Therapie und nach Behandlungsende erhoben. Die Auswertung zeigte einen signifikant reduzierten Apo-CIII-Spiegel in der akuten Phase im Vergleich zur Phase unter Therapie ($p = 0,002$), nach Therapieende ($p = 0,005$), bei fieberhaften Kontrollen ($p = 0,008$) und bei gesunden Kontrollen ($p < 0,001$). Nach Beginn der Therapie normalisierten sich die Werte jedoch, sodass kein signifikanter Unterschied mehr zu gesunden Kindern bestand. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Apo CIII ein sensitiver Marker für die akute Entzündungsaktivität beim KS sein könnte.

Eine retrospektive Kohortenstudie untersuchte bei Kindern mit KS den Zusammenhang zwischen Serumlipidwerten und dem Risiko für koronare Arterienläsionen (CALs) sowie für eine Resistenz gegenüber der intravenösen Immunglobulintherapie (IVIG). Es wurden Lipidprofile von 297 Patient*innen ausgewertet. Die Analyse ergab, dass Patient*innen mit IVIG-Resistenz signifikant niedrigere LDL-Werte hatten ($p < 0,001$). Patient*innen mit CALs wiesen wiederum signifikant niedrigere ApoB und LDL-Werte auf ($p < 0,001$). (168)

Eine retrospektive Studie von Yang et al. (169) analysierte die Ratio zwischen Monozyten und HDL (MHR) bei 568 Kindern mit KS im Hinblick auf das Risiko für CALs. Die Patienten wurden in Gruppen mit und ohne CALs eingeteilt und es wurden demografische Daten, Laborparameter und MHR-Werte verglichen. Die multivariate Analyse identifizierte ein erhöhtes MHR als unabhängigen Risikofaktor für CALs ($p < 0,001$). Die Studie legt nahe, dass das MHR ein einfach zugänglicher und klinisch relevanter Biomarker zur Risikostratifizierung bei KS sein könnte.

In dieser translationalen Studie wurde der Einfluss von Atorvastatin auf Endothelzellen unter dem Einfluss von Serumproben aus der akuten Phase des KS untersucht. Human-endotheliale Nabelschnurvenenzellen wurden mit Patient*innenserum kultiviert und anschließend mit Atorvastatin behandelt. Mittels RNA-Sequenzierung wurde das Transkriptom vor und nach Behandlung analysiert. Dabei wurden zahlreiche inflammatorisch aktivierte Gene nach Atorvastatin-Gabe signifikant herunterreguliert (≥ 2 -fache Veränderung,

adjustierter p-Wert $< 0,0001$). Zusätzlich wurden Signalwege identifiziert, die mit Endothelaktivierung und myofibroblastischer Umwandlung assoziiert sind und durch Atorvastatin gehemmt wurden. Die Studie zeigt, dass Atorvastatin eine antiinflammatorische und gefäßprotektive Wirkung auf das vaskuläre Endothel im Rahmen des KS entfalten könnte.(170)

3.7. ANCA-assoziierte Vaskulitiden

AAV umfassen insgesamt drei heterogene Erkrankungen, dennoch beziehen sich nahezu alle Studien nicht auf die einzelnen AAV-Subtypen sondern auf die AAV als Ganzes. Die Arbeit von Wallace et al. (171) untersuchte den Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität, ANCA-Typ und Lipidwerten bei Patient*innen mit AAV während der Remissionsinduktion. Grundlage waren Serumproben aus der RAVE-Studie (172), in der Rituximab mit Cyclophosphamid/Azathioprin verglichen wurde. Bei insgesamt 142 Patient*innen wurden Lipidprofile zu Studienbeginn und nach sechs Monaten ausgewertet. Die Analyse ergab, dass Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und ApoB im Verlauf der Behandlung signifikant anstiegen, während HDL-Cholesterin und ApoA1 relativ stabil blieben. Besonders deutlich zeigte sich dieser Effekt bei neu diagnostizierten Patient*innen sowie bei PR3-ANCA-positiven Fällen, während Patient*innen mit rezidivierender Erkrankung oder MPO-ANCA keine vergleichbaren Veränderungen aufwiesen. Die Veränderungen der Lipidwerte standen in enger Verbindung mit dem Rückgang der BSG als Marker für die systemische Entzündung. Für andere Entzündungsmarker wie CRP oder IL-6 ließ sich dieser Zusammenhang nicht in gleichem Maße bestätigen. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Rituximab versus Cyclophosphamid/Azathioprin) spielten hingegen keine Rolle für den Verlauf der Lipidwerte. Potentielle Schlussfolgerungen könnten sein, dass Lipidspiegel während einer aktiven Entzündung durch inflammationsbedingte Veränderungen unterdrückt sind und erst mit Abklingen der Entzündungsaktivität wieder ansteigen, was eher eine Normalisierung als eine echte Erhöhung darstellt. Dies würde weiters bedeuten, dass eine Lipidanalyse zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung bei AAV nicht während aktiver Krankheitsphasen erfolgen sollte, um Fehleinschätzungen zu vermeiden.

Die prospektive OSTEOVAS-Kohortenstudie wurde 2021 von Roubille et al. (173) veröffentlicht und untersuchte den Einfluss traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient*innen mit AAV. Es wurden insgesamt 103 Patient*innen mit GPA, MPA oder EGPA über einen mittleren Zeitraum von 3,5 Jahren beobachtet. Zu Studienbeginn wurde eine umfassende Bewertung von Risikofaktoren wie Alter, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Diabetes, Raucherstatus, Adipositas und Bewegungsmangel durchgeführt. Während des Beobachtungszeitraums traten bei 16 Patient*innen mindestens ein schweres kardiovaskuläres Ereignis auf. In der multivariaten Analyse zeigten sich insbesondere höheres Alter, eine positive kardiovaskuläre Anamnese, Bluthochdruck, Dyslipidämie und ein sedentärer Lebensstil als signifikant mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Bemerkenswert war, dass weder die Einnahme von Glukokortikoiden noch von Cyclophosphamid das Risiko signifikant beeinflusste. Die Autor*innen heben hervor, dass AAV-Patient*innen ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische Komplikationen aufweisen, das durch eine Kumulation klassischer Risikofaktoren noch verstärkt wird. Besonders relevant erscheinen dabei modifizierbare Faktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie und Bewegungsmangel, die im Rahmen einer strukturierten Prävention gezielt adressiert werden sollten. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten CRP-Wert als Entzündungsmarker und dem Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen, was auf eine zusätzliche Rolle der systemischen Entzündung neben klassischen Risikofaktoren schließen lässt.

In einer 2025 publizierten systematischen Meta-Analyse untersuchten Yadav et al. (174) vaskuläre Veränderungen bei Patient*innen mit AAV. Ziel der Studie war es, das Ausmaß subklinischer Atherosklerose, arterieller Steifigkeit sowie Veränderungen des Lipidprofils bei dieser Patient*innengruppe im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen umfassend zu bewerten. Die Autor*innen führten eine strukturierte Literaturrecherche in mehreren Datenbanken, u. a. PubMed, Embase und Google Scholar, bis Januar 2024 durch und identifizierten zehn geeignete Studien mit insgesamt 360 AAV-Patient*innen und 487 Kontrollpersonen. Die analysierten Parameter umfassten die Carotis-Intima-Media-Dicke als Marker für subklinische Atherosklerose, die Pulswellengeschwindigkeit zur Beurteilung der

arteriellen Steifigkeit, die flussvermittelte Vasodilatation als Maß endothelialer Funktion sowie klassische Lipidparameter wie TC, LDL-, HDL-Cholesterin und TAG. Die erhobenen Daten zeigten eine signifikant erhöhte Carotis-Intima-Media-Dicke bei Patient*innen mit AAV im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dies deutet auf eine gesteigerte subklinische Atherosklerose in dieser Population hin. Die Pulswellengeschwindigkeit, ein etablierter Marker für arterielle Steifigkeit, war ebenfalls signifikant erhöht, wobei keine nennenswerte Heterogenität zwischen den Studien festgestellt wurde. Für die FMD ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hinsichtlich des Lipidprofils konnten keine durchgängig signifikanten Veränderungen festgestellt werden, mit Ausnahme eines moderaten Anstiegs der Triglyzeridwerte bei AAV-Patientinnen. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse legen nahe, dass AAV mit einem erhöhten Risiko für subklinische kardiovaskuläre Veränderungen einhergeht, selbst wenn klassische Risikofaktoren wie Hyperlipidämie oder Hypertonie nicht primär auffällig sind. Die chronische systemische Inflammation sowie die potenziellen vaskulären Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapien könnten eine pathophysiologische Rolle bei der beschleunigten Gefäßalterung spielen. Die Studie weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Erstens ist die Zahl eingeschlossener Studien und Patient*innen ist relativ gering, was die Aussagekraft und Generalisierbarkeit einschränkt. Zweitens sind die meisten eingeschlossenen Studien querschnittlich oder retrospektiv angelegt, was keine kausalen Schlussfolgerungen erlaubt. Zudem fehlen häufig standardisierte Informationen über Krankheitsaktivität, Therapiedauer oder medikamentöse Vortherapien, die potenziell konfundierend wirken könnten. Auch ethnische oder regionale Unterschiede in der Gesundheitsversorgung wurden nicht berücksichtigt.

In ihrer retrospektiven, multizentrischen Studie untersuchten Bramlage et al. (175) das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patient*innen mit AAV im Vergleich zu hypertensiven Kontrollpersonen. Die Studie umfasste 53 AAV-Patient*innen und 52 Kontrollpersonen ohne Autoimmunerkrankung. Ziel war es, Prävalenz, Erkennung und therapeutische Kontrolle klassischer Risikofaktoren, insbesondere Hypercholesterinämie, Hypertonie und Lp(a)-Erhöhungen, zu analysieren sowie die Umsetzung leitlinienbasierter Therapieempfehlungen zu

evaluieren. Die Ergebnisse zeigten, dass AAV-Patient*innen signifikant häufiger an Hypercholesterinämie litten (71,7 % vs. 46,2 %; $p = 0,008$), während die Lipoprotein(a)-Werte zwischen beiden Gruppen nicht signifikant differierten. Die Umsetzung der lipidsenkenden Therapieempfehlungen, z. B. Statintherapie gemäß KDIGO-Guidelines, war bei AAV-Patient*innen unzureichend: Nur 24,3 % erhielten eine adäquate lipidsenkende Medikation obwohl bei 72,5 % eine solche indiziert gewesen wäre. Auch im Blutdruckmanagement zeigte sich eine suboptimale Kontrolle, insbesondere bei Patient*innen mit zusätzlicher Albuminurie. Die Studie verdeutlicht, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil bei AAV-Patient*innen deutlich erhöht ist, die leitliniengerechte Umsetzung präventiver Maßnahmen jedoch ungenügend erfolgt. Limitationen der Studie ergeben sich aus dem retrospektiven Design, der kleinen Stichprobengröße und der fehlenden Erhebung krankheitsspezifischer Parameter wie Krankheitsaktivität, ANCA-Subtyp oder immunmodulatorischer Therapie.

Yamaguchi et al. (176) untersuchten retrospektiv ob die Einnahme von Statinen das Rückfallrisiko bei Patient*innen mit AAV beeinflusst. Die Studie wurde an einem japanischen Zentrum durchgeführt und umfasste 98 neu diagnostizierte AAV-Patient*innen, die zwischen 2009 und 2017 behandelt wurden. Nach Erreichen der Remission wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt: 36 erhielten eine Statintherapie, 62 nicht. Primärer Endpunkt war der erste Krankheitsrückfall. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate. Während die Remissionsraten in beiden Gruppen vergleichbar waren (97,2 % vs. 90,3 %; $p = 0,201$), fiel die Rückfallrate in der Statin-Gruppe signifikant geringer aus (25,7 % vs. 51,8 %; $p = 0,031$). Eine multivariate Cox-Analyse ergab, dass die Statintherapie mit einem deutlich reduzierten Rückfallrisiko assoziiert war. Die Autor*innen vermuten, dass antiinflammatorische und immunmodulierende Effekte von Statinen, etwa durch Zytokinhemmung oder Stabilisierung des Endothels, diesen protektiven Effekt erklären könnten. Das retrospektive Design, die monozentrische Durchführung und die relativ kleine Stichprobe schränken die Aussagekraft der Studie jedoch ein. Angaben zur Krankheitsaktivität, ANCA-Subtyp, immunsuppressiven Therapie und Medikamentenadhärenz fehlten, sodass eine Residualkonfundierung nicht ausgeschlossen werden kann. Auch wurde die Statinexposition nicht standardisiert erfasst.

Haroon und Devlin (177) beschrieben in einem case-report den Fall eines 45-jährigen Mannes, bei dem sich nach etwa sechsmonatiger Einnahme von Atorvastatin 10 mg täglich eine AAV entwickelte. Nach Absetzen des Statins und immunsuppressiver Therapie besserte sich der Zustand rasch, was auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Statintherapie und Vaskulitis hindeutet. Der Fall verdeutlicht, dass Statine in seltenen Fällen Autoimmunreaktionen wie AAV auslösen können.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 110 Patient*innen mit MPA untersucht, um den Zusammenhang zwischen Serumlipiden bei Diagnose und dem Risiko für das Fortschreiten zur terminalen Niereninsuffizienz zu analysieren. Während eines medianen Follow-up-Zeitraums von 23 Monaten entwickelten 44 Patient*innen (40 %) eine solche. Es zeigte sich, dass erhöhte TC- und VLDL-Spiegel zu Diagnose signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Entwickeln einer terminalen Nierensuffizienz assoziiert waren ($p = 0,012$). Die Proteomik-Analyse mittels datenunabhängiger Akquisitionsquantifizierung ergab, dass Patient*innen mit hohen TC-Spiegeln bei Diagnose eine signifikante Aktivierung profibrotischer und entzündlicher Signalwege sowie der Komplement- und Koagulationskaskaden aufwiesen ($p < 0,05$), was mögliche Mechanismen für das schlechtere renale Outcome nahelegt.(178)

In einer rezenten Studie von Vegting et al. (179) wurde die Rolle spezifischer Makrophagen-Subtypen bei der Entstehung von Entzündung und Fibrose in der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis untersucht. Diese Studie untersuchte mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung mehr als 25.000 Immunzellen aus Nierenbiopsien von Patienten mit AAV. Dabei wurden vier Hauptmakrophagen-Subtypen identifiziert, darunter klassische monocyten-abgeleitete Makrophagen (MDMs) und Secreted Phosphoprotein 1 (SPP1)-positive lipidassoziierte Makrophagen (LAMs). Die MDMs zeigten eine hohe Expression proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β und TNF- α sowie verschiedener Chemokine, was auf ihre zentrale Rolle bei der akuten Entzündung hinweist. Im Gegensatz dazu waren die SPP1-LAMs durch eine starke Hochregulation fibroseassoziiierter Gene wie SPP1, FN1 und MMP9 charakterisiert, was ihre Bedeutung bei der Gewebsumbildung und Fibrose unterstreicht. Diese Subtypen

wurden zusätzlich durch Immunhistochemie und Flusszytometrie in erweiterten Patient*innenproben bestätigt.

Eine von Wang et al. (180) veröffentlichte Studie demonstrierte, dass der Inhibitor von Apoptoseproteinen-Antagonist SM164 in einem Tiermodell der MPO die Fettsäureoxidation in neutrophilen Granulozyten fördert und dadurch deren Aktivierung reduziert. Dies führt zu einer deutlichen Abnahme renaler Entzündungen und Gewebeschäden.

Die beiden folgenden Studien untersuchen die Rolle von S1P und dessen Signalweg in der Pathogenese der AAV mit Fokus auf klinische und experimentelle Aspekte. Die erste Studie analysierte klinisch die Korrelation von Serum-S1P-Spiegeln mit Koagulationsparametern sowie vaskulären Komplikationen bei Patienten mit AAV. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten S1P-Konzentrationen und weiteren Parametern wie z.B Kreatinin, glomerulärer Filtrationsrate, Fibrinogen und Thrombinzeit sowie dem Auftreten thrombotischer Ereignisse ($p < 0,05$). (181) Die zweite Studie verfolgte einen experimentellen Ansatz bei dem die Wirkung des S1P-Rezeptor-Modulators FTY720 in einem Tiermodell der MPO-ANCA-assoziierten Vaskulitis untersucht wurde. FTY720 führte zu einer signifikanten Abschwächung der Krankheitsaktivität, welche durch die Reduktion von T-Zell-vermittelten Entzündungsprozessen vermittelt wurde ($p < 0,01$). (182)

3.8. Immunkomplex-Vaskulitiden

Die drei nachfolgenden Studien befassen sich mit der Rolle von Lipidmarkern bei der IgA-Vaskulitis, insbesondere im Hinblick auf die renale Beteiligung. In der Studie von Liu et al. (183) wurden mittels Serum-Lipidomik 58 Kinder mit IgA-Vaskulitis und 28 gesunden Kontrollen untersucht. Dabei zeigten 31 Lipidmoleküle aus sechs Klassen, darunter TAGs und Phosphatidylcholine, signifikante Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Die zweite Studie von Wu et al. (184) analysierte den Zusammenhang von ApoM mit IgA-Vaskulitis bei 109 pädiatrischen Patient*innen und 76 gesunden Kontrollpatient*innen. ApoM war dabei insgesamt erhöht ($p < 0,05$), jedoch in der Subgruppe mit einer Nephritis signifikant niedriger als bei Patienten ohne renale Beteiligung ($p < 0,05$). Ein

ApoM-Wert unter 24,81 mg/L war ein unabhängiger Marker für Nephritis (OR = 0,32; p = 0,023), wobei ein fortgeschrittener histologischer Schweregrad mit weiter abgesenktem ApoM assoziiert war. Die dritte Studie von Zhu et al. (185) untersuchte bei 260 Kindern mit IgA-Vaskulitis und 60 gesunden Kontrollen die Serumkonzentrationen von Leukotrien B₄ und 25-(OH)D₃. Die Ergebnisse zeigten signifikant erhöhte Leukotrien B₄- (p < 0,05) und erniedrigte 25(OH)D₃-Spiegel (p < 0,05) in der IgA-Vaskulitis-Gruppe, insbesondere bei Kindern mit Nephritis. Beide Marker korrelierten unabhängig bei Krankheitsaktivität und klinischen Komplikationen bzw. waren mit erhöhter Rezidivrate und verlängertem Krankenhausaufenthalt verbunden. Zusammenfassend zeigen alle drei Studien, dass Störungen des Lipidstoffwechsels, sei es in Form veränderter Lipidprofile, spezifischer Transportproteine oder lipidvermittelter Entzündungsmediatoren, eng mit der Pathophysiologie und dem Verlauf der IgA-Vaskulitis verbunden sind.

In der Studie von Liu et al. (186) wurde der therapeutische Effekt kurzkettiger Fettsäuren, wie Acetat, Propionat und Butyrat, in einem Tiermodell der anti-GBM - Glomerulonephritis untersucht. Die Erkrankung wurde durch Immunisierung mit einem Peptid ausgelöst; die Tiere erhielten anschließend 42 Tage lang kurzkettige Fettsäuren über das Trinkwasser. Vor allem Butyrat reduzierte signifikant Proteinurie, Kreatinin und Harnstoff im Vergleich zur Kontrollgruppe und senkte die Glomerulusschädigung, IgG-Ablagerungen, Komplementaktivierung sowie Immunzellinfiltration. Immunologisch hemmte Butyrat die T-Zell-Aktivierung, senkte Autoantikörpertiter und förderte regulatorische T-Zellen. Zusätzlich beeinflusste es das Mikrobiom günstig und schützte Nierenepithelzellen in vitro vor Entzündung.

Eine weitere Studie von Liu et al. (187) untersuchte den antinephritischen Effekt einer Tricaprylin-Emulsion in einem Rattenmodell der anti-GBM- Glomerulonephritis (Anti-GBM-GN). Ziel war es, die therapeutische Wirksamkeit sowohl der Emulsion als auch von isoliertem Tricaprylin auf renale Funktion und Gewebeschäden zu evaluieren. Hierzu erhielten Ratten mit induzierter Anti-GBM-GN die Tricaprylin-Emulsion bzw. Tricaprylin allein, während eine Kontrollgruppe keine Behandlung erhielt. Signifikante Ergebnisse zeigten, dass sowohl die Emulsion als auch das reine Tricaprylin die renale Dysfunktion deutlich verbesserten. Zudem wiesen die behandelten Ratten reduzierte Proteinurie und

stabilisierte Nierenparameter auf. Durch ergänzende in silico-Analysen mit microarray-gestützter Genontologie wurde ein spezifisches Expressionsmuster identifiziert, das auf modulierende Effekte von Entzündungs- und Fibrosewege hindeutet. Die Autor*innen kommen zu dem Schluss, dass Tricaprylin maßgeblich zur antinephritischen Wirkung beiträgt und als vielversprechender Kandidat für neue therapeutische Ansätze bei Autoimmun-Glomerulonephritiden gilt.

3.9. Morbus Behçet

In einer 2010 von Inanc et al. (188) veröffentlichten randomisiert-kontrollierten, doppelverblindeten Studie wurde der Effekt einer Statintherapie auf die endotheliale Funktion bei Patient*innen mit Morbus Behçet untersucht. Prospektiv wurden 92 Teilnehmer*innen gescreent, welche alle nach den internationalen Kriterien diagnostiziert wurden. Vor Studienbeginn wurde bei allen Teilnehmenden die endotheliale Funktion mittels FMD bestimmt und hsCRP erhoben.

Anschließend wurden die Teilnehmer*innen in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppen erhielten entweder eine Therapie mit Atovastatin 20mg/d (n=31), eine Therapie mit Lisinopril 10mg/d (n=31) oder wurden der Placebogruppe (n=30) zugeteilt. Nach drei Monaten wurden erneut hsCRP und FMD in allen drei Gruppen bestimmt. Unter Atorvastatintherapie zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der FMD (5.0 ± 1.4 vs. $12.8 \pm 3.6\%$) als auch eine Senkung des hsCRP im Vergleich zur Placebogruppe. Bei den Teilnehmer*innen der Lisinoprilgruppe zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung der FMD (5.0 ± 1.2 vs. $11.4 \pm 5.0\%$) im Vergleich zur Placebogruppe. Limitierende Faktoren in dieser Studie sind die kurze Beobachtungsdauer, sowie die Einschränkung auf die endotheliale Funktion. Dennoch liefert diese Studie wichtige Hinweise auf die potentielle Wirksamkeit einer Statintherapie bei Patient*innen mit Morbus Behçet im Bezug auf endotheliale Funktion.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Acar et al. (189) wurden die Lipidprofile und atherogene Indices bei Patient*innen mit Morbus Behçet untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 212 Patient*innen, wobei 106 Teilnehmende in der Fall- und 106 alters- und geschlechtsgematchte Teilnehmende in der Kontrollgruppe waren. Anhand der Datenband des

Krankenhauses wurden einige Parameter sowie Indices erhoben. Parameter waren CRP, BSG, TC, LDL, HDL und TAG. Zur Einschätzung des atherogenen Risikos wurden verschiedene Lipidindices berechnet. Der Atherogenitätskoeffizient (AC) ergibt sich aus dem Verhältnis von Nicht-HDL- zu HDL-Cholesterin, wobei das Nicht-HDL-Cholesterin (NHC) durch Subtraktion des HDL-C vom Gesamtcholesterin bestimmt wird. Der Atherogene Index des Plasmas (AIP) basiert auf dem Logarithmus des Triglyzerid-/HDL-C-Verhältnisses. Zudem wurden zwei Castelli-Risikoindeces (CRI) berücksichtigt: CRI-I als Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-C und CRI-II als Verhältnis von LDL-C zu HDL-C. Beide Indizes dienen der Abschätzung des atherogenen Potenzials, wobei höhere Werte jeweils mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Die statistische Auswertung zeigte, dass die Fallgruppe signifikant höhere TC, LDL, NHC und TAG Werte aufwies, während die erhobenen HDL Werte in der Fallgruppe signifikant niedriger waren. Zusätzlich waren der AIP, der AC und beide CRI in der Fallgruppe signifikant höher. Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie anhand der erhobenen Lipidparameter und Indices ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko für Patient*innen mit Morbus Behçet. Das retrospektive Studiendesign sowie die Single-Center Charakteristik und die eher kleine Fallzahl sind limitierende Faktoren dieser Studie.

Eine analytische Kohortenstudie von Yücel et al. (190) beschäftigte sich mit der Fragestellung ob Patient*innen mit Morbus Behçet mit vaskulärer Beteiligung erhöhte atherogene und inflammatorische Serumparameter aufwiesen. Insgesamt wurden 50 an Morbus Behçet Erkrankte, von welchen insgesamt 22 eine Gefäßbeteiligung aufwiesen, und 30 Kontrollpersonen eingeschlossen. Erhoben wurden zahlreiche Parameter wie hsCRP, BSG, TNF- α , Homocystein, Lipoprotein-assoziierte Phospholipase 2 (Lp-pla2), ApoA1, ApoB, HDL, LDL und oxLDL. Bei den Studienteilnehmenden mit vaskulärer Beteiligung zeigten sich im Gegensatz zu den Teilnehmenden ohne vaskuläre Beteiligung signifikant erhöhte TNF- α , Homocystein und Lp-pla2 Werte. Gleichzeitig waren bei diesen Patient*innen die HDL-C sowie die ApoA1 Werte tendenziell niedriger und die oxLDL Werte höher, obwohl diese Ergebnisse nicht signifikant waren. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpatient*innen hatten die Patient*innen mit Morbus Behçet signifikant erhöhte hsCRP und BSG-Werte sowie ein verändertes Verhältnis zwischen ApoB

und ApoA1. Diese durchgeführte Querschnittsstudie bestätigt, dass oxidative und inflammatorische Prozesse bei Morbus Behçet eine große Rolle spielen.

Außerdem gibt diese Studie Hinweise darauf, dass Homocystein, TNF- α und Lp-pla2 als potentielle Marker für die Prognose von vaskulären Komplikationen bei Morbus Behçet dienen könnten. Jedoch liefert die Studie keine Verlaufsdaten und keinen eindeutigen Beweis, dass die erhobenen Parameter korrelieren.

Eine landesweite prospektive Kohortenstudie aus Korea untersuchte den Zusammenhang zwischen Serumlipidwerten (TC, HDL) und dem Risiko an einem Morbus Behçet zu erkranken. Über 9,7 Millionen Erwachsene wurden anhand von Gesundheitsdaten über mehrere Jahre beobachtet. Es zeigte sich, dass Individuen im niedrigsten Quartil für TC ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Morbus Behçet hatten ($p < 0,0001$), ebenso wie jene mit niedrigem HDL ($p < 0,0001$). Die Studienergebnisse legen nahe, dass niedrige Lipidwerte mit erhöhter Anfälligkeit für Morbus Behçet assoziiert sind, was potenziell auf eine immunmodulatorische Rolle von Cholesterin hinweist. (191)

Eine Mendelsche Randomisierungsstudie von Hongchen et al. (192) analysierte genetische Daten, um den Einfluss des Lipidsenkers Probucol auf das Risiko für Morbus Behçet zu klären. Die Studie nutzte genetische Instrumente, um Kausalität zu bewerten, und fand heraus, dass Probucol das Erkrankungsrisiko deutlich senkt (Odds Ratio 0,5, $p = 0,014$). Dieser Effekt wird offenbar durch eine Verringerung großer HDL-Partikel vermittelt. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine gezielte Modulation des Lipidstoffwechsels durch Probucol präventiv gegen Morbus Behçet wirken kann.

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 35 Patient*innen mit Morbus Behçet und 35 gesunde Kontrollen mittels flüssigkeitschromatographisch-massenspektrometrischer Analyse auf Fettsäuren und ihre Oxidationsprodukte (Oxylipine) untersucht. Patient*innen mit Morbus Behçet zeigten eine charakteristische Veränderung im Lipidprofil. Es lagen deutlich erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Lipidmediatoren vor, darunter Leukotrien B4, Thromboxan B2 und Prostaglandin E2, während mehrfach ungesättigte Fettsäuren reduziert waren. Dieses spezifische Lipidomik-Muster könnte als Biomarker dienen und potentiell Hinweise auf lipidvermittelte Entzündungsmechanismen liefern. (193)

Eine weitere Studie untersuchte 97 an Morbus Behçet erkrankte Patient*innen mit und ohne thrombotische Ereignisse sowie 37 gesunde Kontrollpersonen. Durch Gaschromatographie wurde das Fettsäureprofil bestimmt. Patient*innen mit Thrombosen hatten signifikant erhöhte Spiegel gesättigter Fettsäuren, darunter Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure im Vergleich zu Patient*innen ohne Thrombosen. Diese Fettsäuren korrelieren mit einer erhöhten Entzündungsaktivität und könnten eine Rolle bei der Thrombusbildung im Rahmen von Morbus Behçet spielen.(194)

3.10. Cogan-Syndrom

Für das Cogan-Syndrom gibt es bisher keine Studien die den Einfluss von Lipiden oder einer lipidsenkenden Therapie auf die Erkrankung untersucht haben. Aufgrund der niedrigen Inzidenz des Cogan-Syndroms beschränkt sich die vorhandene Forschung auf die Klinik, Diagnostik und Behandlung.

Tabelle 5: Zusammenfassung aller lipid-assoziiertes Veränderungen

Vaskulitisform	Lipid-assoziierte Veränderungen
RZA	<ul style="list-style-type: none"> - TC, LDL, HDL, ApoA1 und ApoB ↑ - veränderter atherogener Index - signifikant höheres Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei inadäquater LDL-Kontrolle - ApoA1 als möglicher Risikofaktor bei Frauen (148,149)
TA	<ul style="list-style-type: none"> - ApoB ↑, ApoA1 und HDL-C ↓ - ApoB/ApoA1-Ratio korreliert mit Krankheitsaktivität - reduzierte HDL bei erhöhtem CRP - keine signifikante Wirkung von Glukokortikoiden auf Lipide - Statintherapie möglicherweise mit niedrigerer Rezidivrate assoziiert (32,154,155)
Isolierte Aortitis	<ul style="list-style-type: none"> - Starke Reduktion des ApoA1/A2-Verhältnisses, reduzierte Paraoxonase-Aktivität, erhöhte

Vaskulitisform	Lipid-assoziierte Veränderungen
	Lipidperoxidation, Hinweis auf oxidativen Stress und qualitative HDL-Veränderung im Mausmodell (157)
PAN	- Keine spezifischen Studien oder Daten zu lipidassoziierten Veränderungen vorhanden.
TAO	- Normalisierung des Lipidstoffwechsels, Reduktion oxidativen Stresses, Hemmung von pyroptoseassoziierten Signalwegen, Reduktion proinflammatorischer Lipidmediatoren, Modulation sphingolipidabhängiger Signalwege durch <i>Ilex pubescens</i> in präklinischen Modellen (158-162)
KS	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant reduzierte LDL- und ApoB-Werte bei CALs und IVIG-Resistenz - erhöhtes MHR korreliert mit Risiko für koronare Läsionen - ApoCIII stark reduziert in der akuten Phase - Atorvastatin reduziert Entzündungsmarker und stabilisiert Endothelfunktion - präklinisch: Reduktion atherosklerotischer Läsionen, Makrophageninfiltration (165-170)
AAV	<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg von Gesamtcholesterin, LDL, ApoB unter Therapie - TC bei Diagnose ↑ → terminale Niereninsuffizienz ↑ - SPP1-LAMs mit Fibrose korreliert - Statine mit niedrigerem Rückfallrisiko (171,172,176,178,179)
IgA-Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> - 31 Lipidmoleküle verändert, v. a. TAGs und Phosphatidylcholine - ApoM bei Nephritis reduziert - erhöhte LTB4- und reduzierte 25(OH)D3-Werte bei renaler Beteiligung

Vaskulitisform	Lipid-assoziierte Veränderungen
	<ul style="list-style-type: none"> - alle Marker korrelieren mit Krankheitsaktivität und Prognose (183-185)
Anti-GBM-Glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> - signifikant reduzierte Proteinurie, Kreatinin- & Harnstoffwerte durch Butyrat - gesenkte Glomerulusschädigung, IgG Ablagerungen und Komplementaktivierung und Immunzell-Infiltration durch Butyrat - Hemmung der T-Zell Aktivierung, Senkung der Auto-Antikörper & geförderte regulatorische T-Zellen durch Butyrat - Butyrat schützt Nierenepithelzellen in vitro vor Entzündung - verbesserte renale Funktion, reduzierte Proteinurie und stabilisierte Nierenparameter durch Tricaprylin -> trägt maßgeblich zur antinephritischen Wirkung bei (186,187)
KV	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Daten zu Lipiden oder lipidmodulierenden Therapien verfügbar.
HUV	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Daten zu Lipiden oder lipidmodulierenden Therapien verfügbar.
Morbus Behçet	<ul style="list-style-type: none"> - TC, LDL, non-HDL, TAG ↑; HDL ↓ - AIP, AC, CRI ↑ - bei vaskulärer Beteiligung TNF-α, Homocystein, Lp-pla2 ↑ - ApoA1 ↓, ApoB/ApoA1-Ratio ↑; proinflammatorisches Lipidomik-Muster - erhöhter Anteil gesättigter Fettsäuren bei Thrombosen (189,190.194)
Cogan-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Daten zu Lipiden oder lipidmodulierenden Therapien verfügbar.

TC=Total Cholesterin, LDL=Low Density Lipoprotein, HDL=High Density Lipoprotein, ApoA1=Apolipoprotein A1, ApoB=Apolipoprotein B, ApoA2=Apolipoprotein A2, CAL=Koronare Arterienläsion, IVIG=Intravenöse Immunglobulintherapie, MHR=Ratio von Monozyten und HDL, ApoCIII= Apolipoprotein CIII, SPP1-LAM= Secreted Phosphoprotein 1 -lipidassoziierte Makrophagen, TAG=Triacylglyceride, ApoM=Apolipoprotein M, LTB4=Leukotrien B4, anti-GBM=anti-glomeruläre Basalmembran, IgG=Immunglobulin G, KV=kryoglobulinämische Vaskulitis, HUV=hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis, AIP=Atherogene Index des Plasmas, AC=Atherogenitätskoeffizient ,CRI=Castelli-Risikoindices, TNF- α =Tumornekrosefaktor alpha, Lp-pla2= Lipoprotein-assoziierte Phospholipase 2

4. Diskussion

Die vorliegende Literaturarbeit beschäftigt sich mit pathophysiologischen und therapeutischen Aspekten von Lipiden bei Vaskulitiden. Im Zentrum steht die Fragestellung ob es Hinweise auf Veränderungen im Lipidstoffwechsel bei Vaskulitiden gibt und ob Lipide sowie lipidsenkenden Therapiemaßnahmen auf pathophysiologische Vorgänge bzw. die Krankheitsaktivität von Vaskulitiden einen Einfluss haben.

Diese Fragestellung ist deshalb von Relevanz, da Vaskulitiden eine heterogene Gruppe an Krankheitsbildern umfassen, welche vor allem in Industrieländern weit verbreitet sind. Ein möglicher pathophysiologischer Zusammenhang mit Dyslipidämien wurde bisher wenig untersucht, könnte aber besonders im Hinblick auf Therapieoptionen eine relevante Bedeutung haben. Ein besseres Verständnis könnte nicht nur das Verständnis der Krankheitsentstehung erweitern, sondern auch neue therapeutische Perspektiven eröffnen, beispielsweise durch den gezielten Einsatz von Statinen zur Modulation entzündlicher Prozesse.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen insgesamt, dass bei Patient*innen mit Vaskulitiden Hinweise auf Veränderungen im Lipidstoffwechsel bestehen und dass diese potenziell mit pathophysiologischen Prozessen und Krankheitsaktivität zusammenhängen könnten. Besonders eindrücklich zeigte sich dies bei der RZA, wo mehrfach eine Erhöhung von Gesamtcholesterin, LDL, HDL sowie Apolipoproteinen festgestellt wurde.(148,149) Studien wie jene von Jud et al. (148) verdeutlichen, dass RZA-Patient*innen ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen und zugleich häufiger pathologische Lipidprofile zeigen. Auch die Beobachtung, dass nur ein geringer Anteil dieser Patient*innen LDL-Zielwerte erreichte, unterstreicht die unzureichende kardiovaskuläre Prävention in dieser Population. Statintherapien könnten hier eine doppelte Rolle spielen. Einerseits in der klassischen kardiovaskulären Sekundärprävention, andererseits möglicherweise auch durch ihre antiinflammatorischen Effekte. Die Datenlage hierzu bleibt jedoch divergent, da mehrere Studien keine eindeutigen Vorteile einer Statintherapie für die Reduktion schwerer ischämischer Komplikationen oder für die Krankheitsaktivität belegen konnten.(150,152,153)

Im Hinblick auf andere Großgefäßvaskulitiden wie die TA ergaben sich ebenfalls Hinweise auf ein verändertes Lipidprofil. Hier konnte beispielsweise eine erhöhte ApoB/ApoA1-Ratio als Marker für Krankheitsaktivität identifiziert werden, was den Verdacht stützt, dass Dyslipidämien nicht nur ein Begleitphänomen, sondern ein aktiver Verstärker inflammatorischer Prozesse sein könnten.(154) Zudem wurde in mehreren Arbeiten die Assoziation von Hyperlipidämie mit kardiovaskulären Komplikationen bei TA hervorgehoben, wenngleich die Studien häufig durch kleine Fallzahlen und retrospektive Designs limitiert waren.(155,156) Ein konsistenter protektiver Effekt lipidsenkender Therapien ließ sich hier bislang ebenfalls nicht zweifelsfrei zeigen, obwohl insbesondere in der Studie von Kwon et al. (32) ein Zusammenhang zwischen Statineinnahme und reduzierter Rezidivrate gezeigt wurde.(156)

Im Bezug auf die isolierte Aortitis zeigte Ishikawa et al. (157), dass ein Mangel an HO-1 in Mäusen zu spontaner Gefäßentzündung und früher Atherosklerose führt. Die HDL-Qualität war deutlich gestört, die antioxidative Enzymaktivität der Paraoxonase sank um 50 %, und oxidative Stressmarker waren erhöht. Aktuell fehlen jedoch Studien am Menschen, die den Zusammenhang zwischen isolierter Aortitis und Dyslipidämien oder die Wirkung von Statinen bei dieser Erkrankung untersuchen.

Die vorliegenden Studien liefern konsistente Hinweise darauf, dass Statine beim KS über ihre lipidsenkenden Effekte hinaus entzündungsmodulierende und gefäßprotektive Wirkungen entfalten könnten. In zwei klinischen Studien verbesserten Statine bei Kindern mit KS signifikant die endotheliale Funktion, gemessen über die flussvermittelte Vasodilatation, und reduzierten systemische Entzündungsmarker wie CRP.(163,164) Dies deutet darauf hin, dass Statine auch bei jungen Patient*innen protektiv wirken können, selbst bei normolipidämischen Kindern, was ihren potenziellen Nutzen bei inflammatorisch bedingten Gefäßläsionen wie den koronaren Aneurysmen im KS unterstreicht. Die murinen Studien (165,166) ergänzen diese klinischen Beobachtungen. Hier führte die Gabe von Atorvastatin nicht nur zur Reduktion proinflammatorischer Marker wie ICAM-1, sondern auch zur Hemmung atherosklerotischer Prozesse, insbesondere der Neointima-Hyperplasie und Makrophageninfiltration in der Gefäßwand. Besonders bemerkenswert ist, dass diese Effekte auch bei verzögertem Therapiebeginn

erzielt wurden, was für die potenzielle Wirksamkeit von Statinen auch im subakuten oder chronischen Stadium des KS spricht.

Auf molekularer Ebene bestätigte eine in-vitro-Studie an Endothelzellen die starke antiinflammatorische Wirkung von Atorvastatin, die über eine breite Suppression inflammatorischer Transkriptionsprogramme vermittelt wird.(170) Diese Daten stützen die Hypothese, dass Statine direkt auf Endothelzellen wirken können um Entzündungsprozesse zu modulieren und eine endotheliale Stabilisierung zu fördern. Die Beobachtungen zu veränderten Lipidprofilen im KS sowie das erhöhte MHR als unabhängiger Risikofaktor für vaskuläre Schäden deuten darauf hin, dass systemische Entzündung und Lipidstoffwechsel beim KS eng verknüpft sind. (168)(169). Auch der vorübergehende Abfall des Apo-CIII in der akuten Phase unterstützt diese Interaktion. (167) Zusammenfassend legen die Studien nahe, dass Statine beim KS nicht nur eine präventive Rolle in Bezug auf spätere Atherosklerose, sondern auch eine akute therapeutische Funktion zur Reduktion endothelialer Dysfunktion und inflammatorischer Gefäßschäden einnehmen könnten. Die vielversprechenden tierexperimentellen und initialen klinischen Daten rechtfertigen daher eine weitere Untersuchung in kontrollierten Studien, insbesondere im Hinblick auf Langzeitfolgen und optimale Therapiezeitpunkte. Bei AAV ist der Lipidstoffwechsel eng mit Krankheitsaktivität und kardiovaskulärem Risiko verbunden. Wallace et al. (171) zeigten, dass TC, LDL und ApoB während der Remission ansteigen, was mit dem Rückgang der Entzündung korreliert. Dies deutet darauf hin, dass eine akute Entzündung die Lipidwerte vorübergehend senkt und eine Risikobewertung in aktiven Phasen verzerrt sein kann. Die OSTEOVAS-Studie hingegen, identifiziert klassische Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie als wichtige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei AAV.(173) Zudem zeigt eine Meta-Analyse (174), dass trotz oft normalen Lipidwerten subklinische Atherosklerose besteht, was auf eine Rolle von chronischer Entzündung und Therapienebenwirkungen hinweist. Diese Befunde legen nahe, dass neben klassischen Risikofaktoren vor allem die chronische Entzündung und möglicherweise auch die Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapien die Gefäßgesundheit beeinträchtigen und das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Trotz dieser erhöhten Risiken ist die Umsetzung lipidsenkender Therapien häufig unzureichend. Bramlage et al. (175) zeigten, dass

die meisten AAV-Patient*innen mit Indikation keine adäquate Statintherapie erhalten. Interessanterweise deuten Daten von Yamaguchi et al. (176) darauf hin, dass Statine nicht nur das kardiovaskuläre Risiko senken, sondern auch die Rückfallrate der Vaskulitis reduzieren können, möglicherweise durch immunmodulatorische Effekte. Gleichzeitig existieren auch Berichte über seltene Statin-induzierte Vaskulitidfälle, (177) was eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Statintherapie in dieser Gruppe erfordert. Darüber hinaus wurden bei MPA-Patient*innen erhöhte Triglyzerid- und VLDL-Spiegel mit dem Fortschreiten zur Niereninsuffizienz in Verbindung gebracht.(178)

Proteomische Analysen unterstützen diese Beobachtung, indem sie entzündliche und fibrotische Signalwege in Patient*innen mit erhöhten Lipidwerten identifizierten. Auf zellulärer Ebene konnten mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung SPP1-LAMs als zentrale Treiber von Nierenfibrose beschrieben werden.(179) Ein weiterer Mechanismus, der zur Krankheitsaktivität und vaskulären Komplikationen beitragen kann, ist der S1P-Signalweg. Eine Modulation dieses Weges reduzierte im Tiermodell die Entzündungsaktivität signifikant.(181,182) Insgesamt verdeutlichen diese Befunde, dass AAV mit einem komplexen Zusammenspiel aus Entzündung, Lipidstoffwechselstörungen und immunologischen Mechanismen einhergeht, das sowohl die Gefäßgesundheit als auch das Organprogressionsrisiko beeinflusst. Dies unterstreicht die Bedeutung einer umfassenden Risikobewertung und individuellen Therapie, die neben der Kontrolle der Entzündung auch eine sorgfältige Management klassischer und krankheitsspezifischer kardiovaskulärer Risikofaktoren umfasst.

Mehrere Studien zeigen, dass Störungen des Lipidstoffwechsels eng mit der renalen Beteiligung bei IgA-Vaskulitis verknüpft sind. In Lipid-Analysen wurden bei Kindern mit IgA-Vaskulitis, insbesondere bei Nephritis, signifikante Veränderungen in 31 Lipidmolekülen festgestellt.(183) Wu et al. (184) identifizierten niedriges ApoM als unabhängigen Risikofaktor für eine Nephritis, während erhöhte Leukotrien B₄- und erniedrigte 25(OH)D₃-Spiegel mit Krankheitsaktivität und Komplikationen assoziiert waren. Tierexperimentell zeigten kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat eine protektive Wirkung auf Nierenfunktion und Entzündung.(186) Auch Tricaprylin verbesserte in einem Modell der Glomerulonephritis signifikant die Proteinurie, Entzündungsparameter und Gewebeschäden. Diese Ergebnisse

unterstreichen das mögliche diagnostische und therapeutische Potenzial von Lipidmarkern und -metaboliten bei der IgA-Vaskulitis.(187)

Beim Morbus Behçet scheinen Lipidstoffwechselstörungen eng mit endothelialer Dysfunktion, Entzündung und erhöhtem kardiovaskulären Risiko verknüpft zu sein. In einer randomisierten Studie verbesserte Atorvastatin die endotheliale Funktion und senkte Entzündungsmarker wie hsCRP deutlich.(188) Auch Lisinopril zeigte positive Effekte, allerdings war die Studienzeit kurz. Retrospektive Daten belegen, dass Patient*innen mit Morbus Behçet höhere LDL-, Non-HDL- und TAG-Werte sowie niedrigere HDL-Spiegel und erhöhte atherogene Indizes aufweisen, was auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweist.(189) Zudem sind bei vaskulär betroffenen Patient*innen Entzündungs- und Oxidationsmarker wie TNF- α , Homocystein und Lp-PLA2 signifikant erhöht.(190) Eine große Kohortenstudie aus Korea fand, dass niedrige Gesamt- und HDL-Cholesterinwerte mit einem erhöhten Morbus Behçet Risiko verbunden sein könnten.(191) Genetische Analysen zeigten, dass der Lipidsenker Probuocol das Erkrankungsrisiko signifikant senken kann, vermutlich durch Beeinflussung großer HDL-Partikel.(192) Lipidomische Untersuchungen enthüllten bei Morbus Behçet erhöhte proinflammatorische Lipidmediatoren und bei Patient*innen mit Thrombosen vermehrt gesättigte Fettsäuren, was auf eine Verbindung zwischen Lipidprofil, Entzündung und Thrombose hindeutet.(193,194) Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass ein gestörter Lipidstoffwechsel und chronische Entzündungen bei Morbus Behçet das kardiovaskuläre Risiko und möglicherweise die Krankheitsaktivität erhöhen. Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass Dyslipidämien bei Patient*innen mit Vaskulitiden nicht nur das kardiovaskuläre Risikoprofil verschlechtern, sondern auch in einem direkten pathophysiologischen Zusammenhang mit Krankheitsaktivität und Gefäßschäden stehen könnten. Dies eröffnet Ansätze, Lipidveränderungen nicht allein im Rahmen der klassischen kardiovaskulären Prävention zu adressieren, sondern sie gezielt in die krankheitsmodulierende Therapie zu integrieren. Insbesondere Statine, die neben ihrer lipidsenkenden Wirkung auch antiinflammatorische und endothelprotektive Eigenschaften aufweisen, könnten hierbei eine sinnvolle therapeutische Ergänzung darstellen. Translational-orientierte Forschungsansätze müssten durchgeführt werden, um die molekularen Mechanismen der Lipid-vermittelten Immunmodulation im

Gefäßgewebe genauer zu beleuchten. Zugleich zeigt die bisherige Datenlage, dass diese potenziellen Effekte bislang nur unzureichend belegt und in der klinischen Praxis nicht systematisch berücksichtigt sind. Daraus ergeben sich Implikationen vor allem für die Versorgungspraxis. Eine frühzeitige kardiovaskuläre Risikoevaluierung sollte bei allen Patient*innen mit Vaskulitiden etabliert werden. Ebenso sollten regelmäßige Lipidkontrollen Teil der Langzeitbetreuung sein, um bei Bedarf frühzeitig eine gezielte lipidsenkende Therapie einzuleiten. Darüber hinaus könnten Lipidparameter oder lipidassoziierte Indizes künftig als Biomarker für Krankheitsaktivität, Rezidivrisiko oder Therapieansprechen dienen, sofern diese Zusammenhänge durch weitere Forschung validiert werden.

Dennoch ergeben sich aus dem gewählten methodischen Ansatz einige Limitationen. Eine Literaturrecherche kann nur auf bereits publizierte Daten und Studien zurückgreifen und ist somit abhängig von der Verfügbarkeit und Qualität der vorhandenen Literatur. Insbesondere in einem noch wenig erforschten Gebiet, wie dem Einfluss von Lipiden auf Vaskulitiden, ist die Datenlage limitiert, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Daneben basiert die Arbeit auf einer narrativen Literaturrecherche, die zwar einen guten Überblick bietet, jedoch keine systematische Auswertung der Studien erlaubt. Dadurch kann die Auswahl der Literatur etwas subjektiv sein. Außerdem wurden nur Publikationen in Deutsch und Englisch berücksichtigt, sodass anderssprachige Publikationen nicht inkludiert wurden. Der Fokus auf Veröffentlichungen nach dem Jahr 2000 stellt sicher, dass aktuelle Erkenntnisse im Vordergrund stehen, schließt aber ältere Arbeiten aus, die dennoch relevant sein könnten. Auch wenn eine breite Auswahl an Studienarten herangezogen wurde, ist die Heterogenität der Datenbasis zu beachten, da sie die Vergleichbarkeit der Ergebnisse etwas einschränkt. Zudem kann die Heterogenität der Vaskulitiden, die eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder umfasst, nicht vollständig in ihrer Komplexität und Individualität durch eine Literaturübersicht abgebildet werden. Die Arbeit verfolgte das Ziel, einen allgemeinen Überblick über die heterogene Krankheitsgruppe der Vaskulitiden zu geben und potenzielle neue Therapieansätze bestimmter Vaskulitiden durch eine lipidsenkende Therapie zu explorieren. Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass die Empfehlungen und Schlussfolgerungen vor allem als

Impulse für weiterführende experimentelle und klinische Studien verstanden werden müssen, da eindeutige Evidenz aus kontrollierten Interventionen bislang weitgehend fehlt.

Zusammenfassend wird in dieser Arbeit deutlich, dass Lipide nicht nur als Risikofaktoren für Atherosklerose, sondern auch als potenzielle Krankheitsmodulatoren bei Vaskulitiden eine Rolle spielen könnten. Weiterhin ist unklar, wie groß der tatsächliche Einfluss von Dyslipidämien auf Entstehung und Verlauf der unterschiedlichen Vaskulitisformen ist und auch die optimale Auswahl, Dosierung und Dauer lipidsenkender Therapien muss noch geklärt werden, ebenso wie potenzielle Wechselwirkungen mit immunsuppressiven Behandlungsregimen. Hierfür sind zukünftige große, prospektive und randomisierte Beobachtungs- und Interventionsstudien nötig um den Stellenwert von Lipiden als robuste Biomarker für das kardiovaskuläre Risiko und von lipidsenkenden Medikamenten als potentiell mögliche Comedikation bei Vaskulitis-Patient*innen zu evaluieren.

Literaturverzeichnis

1. Amann-Vesti B, Fontana A, Kuhlencordt P, Müller JG. Vaskulitiden: Terminologie, Klassifikation und Diagnostik. In: Debus ES, Gross-Fengels W, Herausgeber. Operative und interventionelle Gefäßmedizin [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [zitiert 5. April 2025]. S. 1169–73. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-53380-2_117
2. Herold G. Innere Medizin 2024: eine vorlesungsorientierte Darstellung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Berlin Boston: De Gruyter; 2024. 1 S.
3. Arastéh K, Herausgeber. Innere Medizin. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2024. 1 S. (Duale Reihe).
4. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. Oktober 2013;17(5):603–6.
5. Ludwig M. Facharztwissen Angiologie: zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung. Berlin Heidelberg: Springer; 2020. 1 S. (Springer eBooks Medicine).
6. Holl-Ulrich K. Vaskulitis: Neue Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012. *Pathol*. November 2013;34(6):569–81.
7. Robinette ML, Rao DA, Monach PA. The Immunopathology of Giant Cell Arteritis Across Disease Spectra. *Front Immunol*. 25. Februar 2021;12:623716.
8. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 24. Mai 2013 [zitiert 11. April 2025]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0376>
9. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlitz P, Bley TA, Buttgereit F, u. a. S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Z Für Rheumatol*. November 2020;79(S3):67–95.
10. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, u. a. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. August 2021;73(8):1349–65.
11. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, u. a. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. Dezember 2022;81(12):1647–53.
12. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, De Boysson H, Brouwer E, u. a. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. Januar 2020;79(1):19–30.
13. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ, Biousse V. The treatment of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(3):140–52.
14. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, u. a. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 27. Juli 2017;377(4):317–28.
15. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, u. a. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. Mai 2016;387(10031):1921–7.
16. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined Treatment of Giant-Cell Arteritis with Methotrexate and Prednisone: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 16. Januar 2001;134(2):106–14.

17. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, u. a. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* Mai 2002;46(5):1309–18.
18. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, u. a. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5):495–501.
19. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, LaValley MP, u. a. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* August 2007;56(8):2789–97.
20. Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ. Efficacy of Methotrexate in Real-world Management of Giant Cell Arteritis: A Case-control Study. *J Rheumatol.* Mai 2019;46(5):501–8.
21. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* Oktober 2006;54(10):3306–9.
22. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: A cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev.* August 2014;13(8):788–94.
23. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, Schmidt WA, Rubbert-Roth A, Hauge EM, u. a. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 29. Mai 2025;392(20):2013–24.
24. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical Manifestations of Takayasu Arteritis in India and Japan— New Classification of Angiographic Findings. *Angiology.* Mai 1997;48(5):369–79.
25. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol.* August 1996;54:S155–63.
26. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, u. a. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* Dezember 2022;74(12):1872–80.
27. Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, Stanson AW, Higgins CB, Ring EJ, u. a. Imaging Findings in Takayasu’s Arteritis. *Am J Roentgenol.* Juni 2005;184(6):1945–50.
28. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, u. a. Improved Prognosis of Takayasu Arteritis Over the Past Decade: – Comprehensive Analysis of 106 Patients –. *Circ J.* 2012;76(4):1004–11.
29. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, u. a. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation.* 3. November 2015;132(18):1693–700.
30. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Palm Ø. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis; an observational, population-based time trend study. *Arthritis Res Ther.* Dezember 2017;19(1):99.
31. De Souza AWS, Machado NP, Pereira VM, Arraes AED, Reis Neto ET, Mariz HA, u. a. Antiplatelet Therapy for the Prevention of Arterial Ischemic Events in Takayasu Arteritis. *Circ J.* 2010;74(6):1236–41.
32. Kwon OC, Oh JS, Park MC, Hong S, Lee CK, Yoo B, u. a. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* Juli 2019;287:111–5.
33. Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, u. a. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation.* 19. September 2017;136(12):1114–22.
34. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, u. a. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu’s arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun.* Januar 2019;96:35–9.

35. Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, u. a. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation*. 19. September 2017;136(12):1114–22.
36. Czihal M, Schröttle A, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Entzündliche Erkrankungen der Aorta. *Internist*. Mai 2013;54(5):572–80.
37. Cinar I, Wang H, Stone JR. Clinically isolated aortitis: pitfalls, progress, and possibilities. *Cardiovasc Pathol*. Juli 2017;29:23–32.
38. Kaymakci M, Elfishawi M, Langenfeld HE, Crowson CS, Weyand CM, Koster MJ, u. a. The epidemiology of pathologically confirmed clinically isolated aortitis: a North American population-based study. *Clin Exp Rheumatol*. April 2023;41(4):956–60.
39. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, u. a. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev*. Juni 2016;15(6):564–70.
40. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. Januar 2022;18(1):22–34.
41. Guillevin L. Polyarteritis Nodosa. In: *The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases* [Internet]. Elsevier; 2017 [zitiert 26. April 2025]. S. 419–27. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128032671000181>
42. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, u. a. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *N Engl J Med*. 6. März 2014;370(10):921–31.
43. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, u. a. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French vasculitis study group database. *Arthritis Rheum*. Februar 2010;62(2):616–26.
44. Papachristodoulou E, Kakoullis L, Tiniakou E, Parperis K. Therapeutic options for cutaneous polyarteritis nodosa: a systematic review. *Rheumatology*. 1. September 2021;60(9):4039–47.
45. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis Obliterans. *Circulation*. 27. April 2010;121(16):1858–61.
46. Fazeli B, Poredos P, Patel M, Klein-Weigel P, Catalano M, Stephen E, u. a. Milestones in thromboangiitis obliterans: a position paper of the VAS-European independent foundation in angiology/vascular medicine. *Int Angiol* [Internet]. Oktober 2021 [zitiert 7. Mai 2025];40(5). Verfügbar unter: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R34Y2021N05A0395>
47. Klein-Weigel PF, Richter JG. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasa*. 1. September 2014;43(5):337–46.
48. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, u. a. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. Juni 2019;69(6):3S-125S.e40.
49. Shionoya S. What is Buerger's disease? *World J Surg*. Juli 1983;7(4):544–51.
50. Olin JW. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *N Engl J Med*. 21. September 2000;343(12):864–9.
51. Cacione DG, Macedo CR, Do Carmo Novaes F, Baptista-Silva JC. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Vascular Group*, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 4. Mai 2020 [zitiert 7. Mai 2025]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011033.pub4>
52. Jorge VC, Araújo AC, Noronha C, Panarra A, Riso N, Vaz Riscado M. Buerger's disease (Thromboangiitis obliterans): a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*. 13. September 2011;2011:bcr0820114621.

53. Hus I, Sokolowska B, Walter-Croneck A, Chrapko M, Nowaczynska A, Dmoszynska A. Assessment of plasma prothrombotic factors in patients with Buerger's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* März 2013;24(2):133–9.
54. Fazeli B, Ligi D, Keramat S, Maniscalco R, Sharebani H, Mannello F. Recent Updates and Advances in Winiwarter-Buerger Disease (Thromboangiitis Obliterans): Biomolecular Mechanisms, Diagnostics and Clinical Consequences. *Diagn Basel Switz.* 22. September 2021;11(10):1736.
55. Uyanik SA, Ögüslü U, Aminu IS, Yılmaz B, Çevik H, Atlı E, u. a. Endovascular Treatment of Critical Limb Ischemia in Buerger Disease (Thromboangiitis Obliterans) With Midterm Follow-Up: A Viable Option When Bypass Surgery Is Not Feasible. *Am J Roentgenol.* Februar 2021;216(2):421–7.
56. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol.* April 2016;67(14):1738–49.
57. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* 13. September 2020;22(10):75.
58. Ulrich Neudorf (Essen, GKJR, DGPK), André Jakob (München, DGPK), Eggert Lilienthal (Bochum, GKJR), Toni Hospach (Stuttgart, GKJR). S2k-Leitlinie Kawasaki Syndrom [Internet]. AWMF online; 2020 [zitiert 20. Mai 2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/185-0031_S2k_Kawasaki-Syndrom_2021-01.pdf
59. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, u. a. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci.* 3. Juni 2014;111(22):7952–7.
60. Alphonse MP, Duong TT, Shumitsu C, Hoang TL, McCrindle BW, Franco A, u. a. Inositol-Triphosphate 3-Kinase C Mediates Inflammation Activation and Treatment Response in Kawasaki Disease. *J Immunol.* 1. November 2016;197(9):3481–9.
61. Akgün G, Başar EZ, Uçak K, Usta E, Kayabey Ö, Babaoğlu K. May HDL Cholesterol Level Have a Role in The Diagnosis of Kawasaki Disease? *Güncel Pediatri.* 1. August 2022;20(2):133–40.
62. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, u. a. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 25. April 2017 [zitiert 6. Mai 2025];135(17). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
63. Cabana VG, Gidding SS, Getz GS, Chapman J, Shulman ST. Serum Amyloid A and High Density Lipoprotein Participate in the Acute Phase Response of Kawasaki Disease. *Pediatr Res.* November 1997;42(5):651–5.
64. Jahangiri A. High-density lipoprotein and the acute phase response. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* April 2010;17(2):156–60.
65. Yang H ming, Du ZD, Fu P pei. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.* Dezember 2013;172(12):1641–7.
66. Sudo D, Makino N, Nakamura Y. Recurrent Kawasaki disease and cardiac complications: nationwide surveys in Japan. *Arch Dis Child.* September 2020;105(9):848–52.
67. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* November 2014;13(11):1121–5.
68. Herold G, Herausgeber. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Herold, Gerd; 2016. 1004 S.

69. Holle JU, Reinhold-Keller E, Gross WL. Update Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose). *Z Für Rheumatol.* November 2012;71(9):745–53.
70. Lutalo PMK, D’Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis). *J Autoimmun.* Februar 2014;48–49:94–8.
71. Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh). S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden Version 1.1 [Internet]. AWMF online; 2024 [zitiert 18. Mai 2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-0121_S3_Diagnostik-Therapie-ANCA-assoziierten_Vaskulitiden_2024-08_2_01.pdf
72. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, u. a. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* September 2016;75(9):1583–94.
73. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2022: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2022. 1 S.
74. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg– Strauss): state of the art. *Allergy.* März 2013;68(3):261–73.
75. Furger P, Furger P. Innere Medizin quick: der Fakten-Turbo für Station und Praxis: 340 Tabellen, 230 Algorithmen, 320 Hinweise für die Praxis. 4., aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 1588 S.
76. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und, Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN). S2k-Leitlinie Immunglobulin A (Purpura Schönlein-Henoch) Vaskulitis [Internet]. AWMF online; 2022 [zitiert 18. Mai 2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/185-0021_S2k_Immunglobulin_A_Vaskulitis_Purpura_Sch%C3%B6nlein-Henoch_2022-08.pdf
77. Hospach T, Müller D, Pohl M. Immunglobulin-A-Vaskulitis (früher Schoenlein-Henoch-Purpura) – ein Update. *Monatsschr Kinderheilkd.* Juli 2023;171(7):645–55.
78. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, u. a. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* Mai 2010;69(5):798–806.
79. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine.* November 2019;86(6):707–13.
80. Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, Olsson M, Mohammad AJ. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatol Oxf Engl.* 1. August 2018;57(8):1400–7.
81. Koç E, Aksoy B, Tatlıparmak A. Urticarial Vasculitis. In: Kartal SP, Kutlubay Z, Herausgeber. *A Comprehensive Review of Urticaria and Angioedema* [Internet]. InTech; 2017 [zitiert 18. Mai 2025]. Verfügbar unter: <http://www.intechopen.com/books/a-comprehensive-review-of-urticaria-and-angioedema/urticarial-vasculitis>
82. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* Juli 2017;12(7):1162–72.
83. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture’s disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* Februar 2014;48–49:108–12.
84. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, u. a. Goodpasture’s syndrome: A clinical update. *Autoimmun Rev.* März 2015;14(3):246–53.
85. Yang XF, Jia XY, Yu XJ, Cui Z, Zhao MH. Rituximab for the treatment of refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Ren Fail.* Dezember 2022;44(1):1123–9.

86. García-Cantón C, Toledo A, Palomar R, Fernandez F, Lopez J, Moreno A, u. a. Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* Juni 2000;15(6):920–2.
87. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, u. a. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2. Januar 2017;13(1):57–65.
88. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's Disease. *N Engl J Med.* 21. Oktober 1999;341(17):1284–91.
89. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front Immunol.* 10. Mai 2019;10:1067.
90. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):423.
91. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, u. a. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* Juni 2018;77(6):808–18.
92. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, u. a. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* März 2014;28(3):338–47.
93. Lunardi C, Bason C, Leandri M, Navone R, Lestani M, Millo E, u. a. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *The Lancet.* September 2002;360(9337):915–21.
94. Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome — Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* April 2014;13(4–5):351–4.
95. Belfeki N, Ghriss N, Kammoun S, Mekinian A. Cogan's syndrome. A comprehensive review. *Eur J Intern Med.* Mai 2025;S0953620525002018.
96. Königshoff M, Brandenburger T. *Kurzlehrbuch Biochemie. 4., vollständig überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. 428 S.
97. Horn F, Blaeschke F, Trugenberger K, Gröll M, Polzer C, Lechner K, u. a. *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2021. 1 S. (Thieme eRef).
98. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Herausgeber. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9. Aufl.* 2014. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. 1 S. (Springer-Lehrbuch).
99. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH, Murphy RC, u. a. A comprehensive classification system for lipids. *Eur J Lipid Sci Technol.* Mai 2005;107(5):337–64.
100. Fahy E, Subramaniam S, Murphy RC, Nishijima M, Raetz CRH, Shimizu T, u. a. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* April 2009;50:S9–14.
101. Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Invest.* 1. September 2002;110(5):597–603.
102. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* August 2015;15(8):511–23.
103. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *J Parenter Enter Nutr [Internet].* September 2015 [zitiert 28. Juni 2025];39(1S). Verfügbar unter: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607115595980>
104. Zhang C, Wang K, Yang L, Liu R, Chu Y, Qin X, u. a. Lipid metabolism in inflammation-related diseases. *The Analyst.* 2018;143(19):4526–36.

105. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving Lipid Mediators and Mechanisms in the Resolution of Acute Inflammation. *Immunity*. März 2014;40(3):315–27.
106. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. Oktober 2002;56(8):365–79.
107. Van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Februar 2008;9(2):112–24.
108. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* [Internet]. Elsevier; 2008 [zitiert 24. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444532190X50016>
109. Maceyka M, Spiegel S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease. *Nature*. 5. Juni 2014;510(7503):58–67.
110. Hannun YA, Obeid LM. Many Ceramides. *J Biol Chem*. August 2011;286(32):27855–62.
111. Jennemann R, Kaden S, Sandhoff R, Nordström V, Wang S, Volz M, u. a. Glycosphingolipids Are Essential for Intestinal Endocytic Function. *J Biol Chem*. September 2012;287(39):32598–616.
112. Lingwood D, Simons K. Lipid Rafts As a Membrane-Organizing Principle. *Science*. Januar 2010;327(5961):46–50.
113. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and Antioxidant Properties of Coenzyme Q10: Recent Developments. *Mol Biotechnol*. 17. August 2007;37(1):31–7.
114. Crane FL. Biochemical Functions of Coenzyme Q₁₀. *J Am Coll Nutr*. Dezember 2001;20(6):591–8.
115. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mai 2011;31(5):986–1000.
116. Samuelsson B, Dahlén SE, Lindgren JÅ, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and Lipoxins: Structures, Biosynthesis, and Biological Effects. *Science*. 4. September 1987;237(4819):1171–6.
117. Heringdorf DMZ. Lysophospholipids. In: Offermanns S, Rosenthal W, Herausgeber. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008 [zitiert 28. Juni 2025]. S. 710–6. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-38918-7_90
118. Tan ST, Ramesh T, Toh XR, Nguyen LN. Emerging roles of lysophospholipids in health and disease. *Prog Lipid Res*. November 2020;80:101068.
119. Casey PJ, Seabra MC. Protein Prenyltransferases. *J Biol Chem*. März 1996;271(10):5289–92.
120. Nagan N, Zoeller RA. Plasmalogens: biosynthesis and functions. *Prog Lipid Res*. Mai 2001;40(3):199–229.
121. Bozelli JC, Azher S, Epanand RM. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. *Front Physiol*. 21. Oktober 2021;12:730829.
122. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, u. a., Herausgeber. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [zitiert 22. Mai 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
123. Julve J, Martín-Campos JM, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin Chim Acta*. April 2016;455:134–48.
124. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1. Dezember 1984;25(12):1277–94.

125. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* November 2016;57(11):1953–75.
126. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, u. a. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* Dezember 2010;31(23):2844–53.
127. Breslow JL. Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation. *Annu Rev Biochem.* 1985;54:699–727.
128. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J Lipid Res.* Juni 2000;41(6):853–72.
129. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, u. a. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis.* Dezember 2017;267:49–60.
130. Ramms B, Gordts PLSM. Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* Juni 2018;29(3):171–9.
131. Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med Berl Ger.* Juli 2016;94(7):739–46.
132. Ren K, Tang ZL, Jiang Y, Tan YM, Yi GH. Apolipoprotein M. *Clin Chim Acta.* Juni 2015;446:21–9.
133. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, u. a. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* Juli 2004;45(7):1169–96.
134. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* Februar 2015;15(2):104–16.
135. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* April 2010;51(4):682–4.
136. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 15. Oktober 2017;45(5):1105–15.
137. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* Juli 2006;6(7):508–19.
138. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 5. März 2002;105(9):1135–43.
139. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res.* 19. Februar 2016;118(4):653–67.
140. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 22. April 2021;592(7855):524–33.
141. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 11. Februar 1999;340(6):448–54.
142. Mullick AE. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *J Clin Invest.* 1. November 2005;115(11):3149–56.
143. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1. Dezember 2009;1(6):a001651–a001651.
144. Janes PW, Ley SC, Magee AI. Aggregation of Lipid Rafts Accompanies Signaling via the T Cell Antigen Receptor. *J Cell Biol.* 18. Oktober 1999;147(2):447–61.
145. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* September 2010;11(9):785–97.
146. Dalli J, Serhan CN. Pro-Resolving Mediators in Regulating and Conferring Macrophage Function. *Front Immunol.* 1. November 2017;8:1400.
147. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest.* 2. Juli 2018;128(7):2657–69.

148. Jud P, Hafner F, Meinitzer A, Brodmann M, Dejaco C, Silbernagel G. Cardiovascular diseases and their associations with lipid parameters and endothelial dysfunction in giant cell arteritis. *RMD Open*. September 2023;9(3):e003481.
149. Wadström K, Jacobsson LTH, Mohammad AJ, Warrington KJ, Matteson EL, Turesson C. Apolipoproteins and the risk of giant cell arteritis—a nested case-control study. *Arthritis Res Ther*. 27. Januar 2024;26(1):37.
150. Pugnet G, Sailler L, Bourrel R, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Is Statin Exposure Associated with Occurrence or Better Outcome in Giant Cell Arteritis? Results from a French Population-based Study. *J Rheumatol*. Februar 2015;42(2):316–22.
151. Pugnet G, Sailler L, Fournier JP, Bourrel R, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Predictors of Cardiovascular Hospitalization in Giant Cell Arteritis: Effect of Statin Exposure. A French Population-based Study. *J Rheumatol*. Dezember 2016;43(12):2162–70.
152. Narváez J, Bernad B, Nolla JM, Valverde J. Statin Therapy Does not Seem to Benefit Giant Cell Arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. April 2007;36(5):322–7.
153. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Statin Use in Giant Cell Arteritis: A Retrospective Study. *J Rheumatol*. Juni 2013;40(6):910–5.
154. Wang X, Chen B, Lv N, Liu Q, Dang A. Association of abnormal lipid spectrum with the disease activity of Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. Juli 2015;34(7):1243–8.
155. De Carvalho JF, Bonfá E, Bezerra MC, Pereira RMR. High frequency of lipoprotein risk levels for cardiovascular disease in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. Juli 2009;28(7):801–5.
156. Laurent C, Prieto-González S, Belnou P, Carrat F, Fain O, Dellal A, u. a. Prevalence of cardiovascular risk factors, the use of statins and of aspirin in Takayasu Arteritis. *Sci Rep*. 13. Juli 2021;11(1):14404.
157. Ishikawa K, Navab M, Lusis AJ. Vasculitis, Atherosclerosis, and Altered HDL Composition in Heme-Oxygenase-1-Knockout Mice. *Int J Hypertens*. 2012;2012:948203.
158. Shi S, Liu Z, Xue Z, Chen X, Chu Y. A plasma metabolomics study on the therapeutic effects of the Si-miao-yong-an decoction in hyperlipidemic rats. *J Ethnopharmacol*. 28. Juni 2020;256:112780.
159. Zou J, Xu W, Li Z, Gao P, Zhang F, Cui Y, u. a. Network pharmacology-based approach to research the effect and mechanism of Si-Miao-Yong-An decoction against thromboangiitis obliterans. *Ann Med*. Dezember 2023;55(1):2218105.
160. Chen XN, Ge QH, Zhao YX, Guo XC, Zhang JP. Effect of Si-Miao-Yong-An decoction on the differentiation of monocytes, macrophages, and regulatory T cells in ApoE^{-/-} mice. *J Ethnopharmacol*. 10. August 2021;276:114178.
161. He C, Zhou P, Zhang Z, Yan T, Liu L, Chu Y, u. a. Comprehensive lipid metabolites-pyroptosis profiling uncovers the therapeutic efficacy of Mailuo Shutong pill against Thromboangiitis obliterans. *J Ethnopharmacol*. 24. Juli 2025;351:120145.
162. Chen J, Wang Y, Chen C, Song X, Shen X, Cao D, u. a. Integrated network pharmacology and metabolomics reveal vascular protective effects of *Ilex pubescens* on thromboangiitis obliterans. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 25. Juli 2024;130:155720.
163. Huang SM, Weng KP, Chang JS, Lee WY, Huang SH, Hsieh KS. Effects of statin therapy in children complicated with coronary arterial abnormality late after Kawasaki disease: a pilot study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. Oktober 2008;72(10):1583–7.
164. Duan C, Du ZD, Wang Y, Jia LQ. Effect of pravastatin on endothelial dysfunction in children with medium to giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *World J Pediatr WJP*. 6. März 2014;

165. Motoji Y, Fukazawa R, Matsui R, Abe Y, Uehara I, Watanabe M, u. a. Statins Show Anti-Atherosclerotic Effects by Improving Endothelial Cell Function in a Kawasaki Disease-like Vasculitis Mouse Model. *Int J Mol Sci.* 17. Dezember 2022;23(24):16108.
166. Motoji Y, Fukazawa R, Matsui R, Watanabe M, Hashimoto Y, Nagi-Miura N, u. a. Statin suppresses the development of excessive intimal proliferation in a Kawasaki disease mouse model. *Physiol Rep.* Oktober 2024;12(20):e70096.
167. Kanai T, Ito T, Tajima T. Decreased Serum Apolipoprotein CIII in the Acute Phase of Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* Juni 2025;46(5):1282–8.
168. Zhang H, Cai J, Zhang R, Shuai S, Tang M, Ju R, u. a. The role of serum lipid in predicting coronary artery lesions and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a cohort study. *J Int Med Res.* Mai 2024;52(5):3000605241252115.
169. Yang C, Yang Y, Cao S, Ma Z, Du H, Li J, u. a. Kawasaki disease coronary artery lesions prediction with monocyte-to-high-density lipoprotein ratio. *Pediatr Res.* Juli 2023;94(1):246–51.
170. Shimizu C, Kim J, He M, Tremoulet AH, Hoffman HM, Shyy JYJ, u. a. RNA Sequencing Reveals Beneficial Effects of Atorvastatin on Endothelial Cells in Acute Kawasaki Disease. *J Am Heart Assoc.* 19. Juli 2022;11(14):e025408.
171. Wallace ZS, Fu X, Liao K, Kallenberg CGM, Langford CA, Merkel PA, u. a. Disease Activity, Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Type, and Lipid Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* November 2019;71(11):1879–87.
172. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, u. a. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 15. Juli 2010;363(3):221–32.
173. Roubille C, Henriquez S, Mercuzot C, Duflos C, Dunogue B, Briot K, u. a. Impact of Cardiovascular Risk Factors on the Occurrence of Cardiovascular Events in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitides. *J Clin Med.* 25. Mai 2021;10(11):2299.
174. Yadav R, Mishra A, Mandal P, Karki S, Pokhrel S, Neupane NP. Evaluating subclinical atherosclerosis, arterial stiffness, and lipid profile in patients with anti neutrophilic cytoplasmic antibodies associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg* 2012. Mai 2025;87(5):2868–79.
175. Bramlage CP, Kröplin J, Wallbach M, Minguet J, Smith KH, Lüders S, u. a. Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract.* August 2017;23(4):747–54.
176. Yamaguchi M, Katsuno T, Iwagaitsu S, Nobata H, Kinashi H, Banno S, u. a. Association between statin use and incidence of relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-center retrospective cohort study. *Rheumatol Int.* August 2020;40(8):1291–9.
177. Haroon M, Devlin J. A case of ANCA-associated systemic vasculitis induced by atorvastatin. *Clin Rheumatol.* Dezember 2008;27(S2):75–7.
178. Zheng Z, Wang Y, Xie J, Chen Z, Jiang B, Xu Y. The association between serum lipids at diagnosis and renal outcome in microscopic polyangiitis patients. *PeerJ.* 2025;13:e18839.
179. Vegting Y, Jongejan A, Neele AE, Claessen N, Sela G, Prange KHM, u. a. Infiltrative classical monocyte-derived and SPP1 lipid-associated macrophages mediate inflammation and fibrosis in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 30. Juni 2025;40(7):1416–27.

180. Wang LY, Wang RX, Wang C, Chen SF, Sun XJ, Li ZY, u. a. Inhibitor of apoptosis proteins antagonist SM164 ameliorates experimental MPO-ANCA-associated vasculitis via enhancing fatty acid oxidation in neutrophils. *Rheumatol Oxf Engl*. 5. Juli 2023;62(7):2563–73.
181. Wu KL, Liang QH, Ding N, Li BW, Hao J. Sphingosine-1-phosphate in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: coagulation-related clinical indicators and complications. *Biosci Rep*. 30. Oktober 2020;40(10):BSR20200157.
182. Wang LY, Sun XJ, Wang C, Chen SF, Li ZY, Chen M, u. a. Sphingosine-1-phosphate receptor modulator FTY720 attenuates experimental myeloperoxidase-ANCA vasculitis in a T cell-dependent manner. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 26. Juni 2020;134(12):1475–89.
183. Liu Y, Wen M, He Q, Dang X, Feng S, Liu T, u. a. Lipid metabolism contribute to the pathogenesis of IgA Vasculitis. *Diagn Pathol*. 11. Februar 2022;17(1):28.
184. Wu J, He L, Bai L, Tan L, Hu M. Apolipoprotein M Serum Levels Correlate with IgA Vasculitis and IgA Vasculitis Nephritis. *Dis Markers*. 2019;2019:1825849.
185. Zhu L, Zhang C, Xiang R, Luo Y. Correlations of Leukotriene B4 and 25-Hydroxyvitamin D3 Levels with Disease Severity in Children with Henoch-Schonlein Purpura. *Clin Lab [Internet]*. 2022 [zitiert 22. Juli 2025];68(08/2022). Verfügbar unter: <http://www.clin-lab-publications.com/article/4206>
186. Liu J, Gu QH, Cui Z, Zhao MH, Jia XY. Short-chain fatty acids ameliorate experimental anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Immunol Orlando Fla*. Februar 2024;259:109903.
187. Liu N, Shi J, Xiao Y, Yasue M, Takei Y, Sanefuji H, u. a. Effects of a Tricaprylin Emulsion on Anti-glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Rats: In Vivo and in Silico Studies. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(8):1175–84.
188. Inanc MT, Kalay N, Heyit T, Ozdogru I, Kaya MG, Dogan A, u. a. Effects of atorvastatin and lisinopril on endothelial dysfunction in patients with Behçet’s disease. *Echocardiogr Mt Kisco N*. September 2010;27(8):997–1003.
189. Acar O, Sarac GA, Rota DD, Aksoy H. Evaluation of pro-atherogenic lipid profile and high atherogenic indexes in patients with Behçet’s disease: A case–control study. *J Cosmet Dermatol*. Juni 2023;22(6):1887–92.
190. Yücel Ç, Omma A, Sertoğlu E, Sezer S, Turhan T, Özgürtaş T. Evaluation of atherogenic laboratory markers in Behçet’s disease patients with vascular involvement. *Arch Med Sci AMS*. 2020;16(3):531–7.
191. Kim HJ, Kim YH, Yook HJ, Oh HJ, Min KH, Han KD, u. a. Lower total cholesterol and HDL-C levels are associated with increased risk of Behçet’s disease in a prospective nationwide Korean study. *Sci Rep*. 1. Mai 2025;15(1):15272.
192. Hongchen Z, Yijia Z, Yubo X, Jianguang Z, Mouyuan S, Jian L, u. a. Mendelian randomization reveals probucol’s preventive role in Behçet’s disease via circulating metabolites. *Sci Rep*. 21. März 2025;15(1):9722.
193. Ben-Fradj MK, Naceur I, Talbi E, Wada R, Feki O, Smiti-Khanfir M, u. a. Altered polyunsaturated fatty acids and oxylipins profile in Behçet’s disease. *Korean J Intern Med*. Mai 2025;40(3):502–11.
194. Tezcan D, Eryavuz Onmaz D, Körez MK, Limon M, Gülcemal S, Yılmaz S, u. a. The role of fatty acids in patients with Behçet’s disease and their association with thrombosis. *Lipids*. September 2024;59(5):123–33.