

Aus dem  
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen  
Medius Klinik Kirchheim  
Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie

**Lungenfunktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden:  
eine retrospektive Untersuchung zur  
Spirometrie, Bodyplethysmographie und CO-  
Diffusionskapazität**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Dieterich, Martin Johannes**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Hellmich

2. Berichterstatter: Professorin Dr. H. Häberle

Tag der Disputation: 11.12.2023

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	2
1.3 Klinische Manifestationen .....	4
1.3.1 GPA und MPA.....	4
1.3.2 EGPA .....	6
1.4 Diagnose.....	7
1.5 Aktivitätsstatus und Therapie .....	8
1.6 Prognose .....	10
1.7 Befall der unteren Atemwege und der Lunge.....	10
1.7.1 Histopathologie .....	11
1.7.2 Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH).....	11
1.7.3 Bildgebende Befunde bei GPA und MPA .....	12
1.7.4 Bildgebende Befunde bei der EGPA .....	14
1.7.5 Lungenfunktion.....	15
1.8 Fragestellung .....	18
1.8.1. Begründung der Fragestellung.....	18
1.8.2 Hypothese .....	19
1.8.3. Ziele der Arbeit.....	19

2. Methoden .....	21
2.1 Allgemeines Vorgehen und Datenerhebung .....	21
2.2 Lungenfunktionsdiagnostik .....	24
2.2.1 Erfassung der Istwerte .....	25
2.2.2 Sollwerte der Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung .....	25
2.2.3 Sollwerte der Spirometrie .....	26
2.2.4 Festlegung pathologischer Grenzwerte .....	26
2.2.5 Schweregradeinteilung von Ventilationsstörungen .....	27
2.2.6 Qualitätskontrolle der LFD .....	28
2.2.7 Follow-Up-Untersuchung .....	29
2.3 Merkmale zur Beschreibung der Kohorte .....	29
2.4 Datenbereinigung .....	31
2.4.1 Identifikation und Bewertung von Ausreißern .....	31
2.4.2 Diskrepanz zwischen Bodyplethysmographie und Helium- Verdünnungsmethode .....	33
2.4.3 Qualitätsbeurteilung und Stichprobenumfang .....	34
2.5 Statistisches Vorgehen und verwendete Tests .....	36
2.5.1 Allgemeines zur statistischen Herangehensweise .....	36
2.5.2 Prüfung auf Normalverteilung .....	36
2.5.3 Einstichproben-Test .....	37
2.5.4 Test auf Unterschied zweier unabhängiger Stichproben .....	37
2.5.5 Multiple lineare Regression .....	38
2.5.6 Test auf Unterschied zweier abhängiger Gruppen .....	39
2.5.7 Korrelationsanalyse .....	39
2.5.8 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) .....	39

3. Ergebnisse .....	41
3.1 Allgemeine Merkmale zur Beschreibung der Kohorte .....	41
3.2 Einzelgrößen der Lungenfunktionsdiagnostik .....	50
3.3 Ventilations- und Diffusionsstörungen .....	54
3.4 Vergleich der Lungenfunktion von AAV-Patienten und der gesunden Allgemeinbevölkerung .....	57
3.5 Einfluss einer pulmonalen Manifestation auf die Lungenfunktion .....	59
3.6 Vergleich der Lungenfunktion zwischen den AAV-Subtypen .....	62
3.7 Einfluss von Beeinträchtigungen auf die Lungenfunktion.....	64
3.8 Entwicklung der Lungenfunktion im Verlauf.....	66
3.9 Zusammenhang zwischen Befunden bildgebender Verfahren/invasiver Diagnostik und der Lungenfunktion .....	67
3.10 Auswirkungen der Krankheitsaktivität auf die Lungenfunktion.....	70
4. Diskussion .....	73
4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse .....	73
4.1.1 Merkmale zur Beschreibung der Kohorte .....	73
4.1.2 Lungenfunktion bei der GPA .....	76
4.1.3 Lungenfunktion bei der MPA.....	78
4.1.4 Lungenfunktion bei der EGPA.....	79
4.1.5 Beeinträchtigungen .....	81
4.1.6 Zeitlicher Verlauf .....	82
4.1.7 Bildgebung .....	83
4.1.8 Krankheitsaktivität .....	84
4.2 Ergebnisse in Hinblick auf vorhandenes Wissen .....	85
4.2.1 Vergleich mit anderen Studien .....	85
4.2.2 Lungenfunktion bei anderen Erkrankungen.....	88

4.3 Limitationen der Arbeit.....	89
4.3.1 Studiendesign .....	89
4.3.2 Qualität der LFD .....	90
4.3.3 Erfassung allgemeiner Merkmale.....	91
5. Zusammenfassung der Arbeit .....	93
Literaturverzeichnis .....	97
Anhang.....	104
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	127
Veröffentlichungen .....	128
Danksagung .....	129

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aktivitätsstadien der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. ....	8
Tabelle 2: Manifestationen der GPA und MPA in der CT-Thorax (Mohammad et al. 2017). ....	13
Tabelle 3: Ergebnis der Suchanfrage und Anzahl der vorhandenen LFDs.....	22
Tabelle 4: Schweregradeinteilung verschiedener Funktionsstörungen der Lunge. ....	28
Tabelle 5: Datenbereinigung – Resultat der Überprüfung der LFD-Werte auf Ausreise. ....	32
Tabelle 6: Datenbereinigung – Ergebnis der Diskrepanz-Prüfung zwischen Bodyplethysmographie und Heliumdilutionsmessung. ....	34
Tabelle 7: Ergebnisübersicht über die Datenbereinigung der LFD. ....	35
Tabelle 8: Stichprobenumfang und verwertbare LFD-Untersuchungen nach Datenbereinigung. ....	35
Tabelle 9: Diagnose, Geschlecht, ANCA-Status und Aktivitätsparameter der Vaskulitis. ....	42
Tabelle 10: Faktoren mit potenziellem Einfluss auf die Lungenfunktionsdiagnostik. ....	43
Tabelle 11: Pulmonale Symptome zum Zeitpunkt der Lungenfunktionsdiagnostik. ....	44
Tabelle 12: Organmanifestation der AAVs in Anlehnung an den BVAS. ....	44
Tabelle 13: Angewandte radiologische und invasive Diagnostik. ....	45
Tabelle 14: Befunde radiologischer Untersuchungen und invasiver Diagnostik. ....	46
Tabelle 15: Biopsie-Ergebnisse. ....	46
Tabelle 16: Medikamentöse Behandlung und Therapiestadien. ....	47
Tabelle 17: Eosinophilen-Infiltrate und Asthma-Symptomatik bei EGPA-Patienten. ....	48
Tabelle 18: Laborparameter und allgemeine Merkmale zur Beschreibung der Kohorte. ....	49
Tabelle 19: Zentrale Tendenz des Ist-/Sollwertes der LFD-Parameter. ....	51

Tabelle 20: Anteil pathologischer Werte der einzelnen LFD-Parameter.....	52
Tabelle 21:Vergleich der LFD zwischen der AAV-Kohorte und der gesunden Allgemeinbevölkerung. ....	58
Tabelle 22: Vergleich der LFD in Abhängigkeit einer pulmonalen AAV- Manifestation. ....	61
Tabelle 23: Vergleich der LFD zwischen den einzelnen AAV-Subtypen. ....	63
Tabelle 24: Einfluss unterschiedlicher Beeinträchtigungen auf die Lungenfunktion. ....	65
Tabelle 25: Vergleich der Lungenfunktion zwischen erster LFD und Follow-Up- Untersuchung. ....	66
Tabelle 26: Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Bildgebung und Lungenfunktion. ....	68
Tabelle 27: Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Bildgebung und Lungenfunktion (Fortsetzung von Tabelle 26). ....	69
Tabelle 28: Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen LFD und BVAS.....	70
Tabelle 29: Betrachtung der LFD in Abhängigkeit von dem Aktivitätsstatus. ...	71



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schweregradeinteilung der Obstruktion.....	54
Abbildung 2: Schweregradeinteilung der Restriktion.....	55
Abbildung 3: FEV1/PEF als Kriterium für das Vorliegen einer oberen Atemwegsobstruktion.....	56
Abbildung 4: Schweregradeinteilung der Diffusionsstörung.....	56

## **Abkürzungsverzeichnis**

AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis  
ANCA: Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper  
ANOVA: Einfaktorielle Varianzanalyse  
AZA: Azathioprin  
BAL: Bronchoalveoläre Lavage  
BB: Bronchialbeteiligung  
BE: Begleiterkrankung  
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit  
BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score  
CRP: C-reaktives Protein  
CT: Computertomographie  
CYC: Cyclophosphamid  
DAH: Diffuse alveoläre Hämorrhagie  
EGKS: Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl  
EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis  
EKG: Elektrokardiographie  
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay  
EM: Emphysem  
EUVAS: European Vasculitis Society  
F1: 1. Follow-Up  
FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde  
FFS: Five Factor Score  
FiO2: Inspiratorische Sauerstofffraktion  
FRC: Funktionelle Residualkapazität  
FVCex: Forcierte expiratorische Vitalkapazität  
GCS: Glucocorticosteroide  
GPA: Granulomatose mit Polyangiitis  
GS: Gewichtsstatus  
HES: Hypereosinophiles Syndrom  
HNO: Hals-Nasen-Ohren

IFT: Immunfluoreszenztest  
IL: Interleukin  
IPF: Idiopathische pulmonale Lungenfibrose  
IQA: Interquartilsabstand  
IVC: Inspiratorische Vitalkapazität  
KCO: Transferkoeffizient / Krogh-Faktor  
LEF: Leflunomid  
LF: Lungenfibrose  
LFD: Lungenfunktionsdiagnostik  
LLN: Lower Limit of Normal  
MESNA: 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium  
MMEF: Mittlere maximale expiratorische Atemstromstärke  
MMF: Mycophenolat-Mofetil  
MPA: Mikroskopische Polyangiitis  
MPO: Myeloperoxidase  
MRT: Magnetresonanztomographie  
MTA: Medizinisch-technischer Assistent  
MTX: Methotrexat  
NA: Narbige Veränderung  
NETs: Neutrophil Extracellular Traps  
PEF: Peak Expiratory Flow  
PLI: Pulmonary Lung Involvement  
PMN: Polymorphkernige Leukozyten  
PNS: Peripheres Nervensystem  
PR3: Proteinase 3  
PS: Pulmonale Symptomatik  
RAWtot: Totaler Atemwegswiderstand  
rFEV1: Relative Einsekundenkapazität  
RH: Rundherd  
RI: Remissionsinduktion  
RPGN: Rasch progrediente Glomerulonephritis  
RSD: Residuale Standardabweichung

RTX: Rituximab  
RV: Residualvolumen  
SpO<sub>2</sub>: Pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung  
sRAW<sub>tot</sub>: Spezifischer totaler Atemwegswiderstand  
ST: Subglottische Stenose  
TGV: Thorakales Gasvolumen  
TLC: Totale Lungenkapazität  
TLCO: Transferfaktor  
ULN: Upper Limit of Normal  
VA: Alveolarvolumen  
VC: Vitalkapazität  
VC<sub>in</sub>: Inspiratorische Vitalkapazität  
VD: Verdichtung  
VIF: Variance Inflation Factor  
V<sub>in</sub>: Inspiratorische Vitalkapazität  
ZNS: Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

Die Vaskulitiden umfassen eine inhomogene Gruppe von Erkrankungen autoimmuner Genese, die entzündliche Prozesse an Gefäßen hervorrufen und damit zur Schädigung verschiedener Organe führen können. Zu diesem Formenkreis gehören auch die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV), welche hauptsächlich die kleinen Blutgefäße betreffen und durch Vorhandensein antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) charakterisiert sind. Diese Gruppe von Krankheiten, deren Ätiologie weitgehend ungeklärt ist, wird gemäß der Chapel Hill Konsensus-Definitionen von 2013 und den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2022 unterteilt in die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehem. Morbus Wegener), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehem. Churg-Strauss-Syndrom) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) (Jennette et al. 2013; Robson et al. 2022; Suppiah et al. 2022; Grayson et al. 2022). Wie die Namen bereits erahnen lassen, handelt es sich bei GPA und EGPA um nekrotisierende Vaskulitiden mit granulomatösen Entzündungsherden. Bei der MPA ist dieses pathophysiologische Merkmal hingegen nicht beobachtbar.

## 1.1 Epidemiologie

In einer Studie von Hellmich et al. (2021) zu epidemiologischen Kennzahlen für GPA und MPA in Deutschland ergab sich eine Prävalenz von 210 bzw. 46 Fällen pro Mio. Einwohner. Die Inzidenz pro Jahr für eine Mio. Einwohner lag bei 34 GPA- und 13 MPA-Erkrankungen.

In einer älteren Studie aus dem Jahr 2008 bezifferten Herlyn et al. (2008) für ihre norddeutsche Studienpopulation die Inzidenz der AAV pro Mio. Einwohner und Jahr eingeschlossen mit 12 Fällen. Dabei war die GPA mit einem Median von 8,5 Fällen am häufigsten, gefolgt von der MPA mit 1-3 Fällen und schließlich der EGPA mit 0-2 Fällen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte dabei nicht festgestellt werden. Allerdings wies die AAV eine gewisse saisonale sowie geografische Variabilität auf. Das Patientenalter bei

Erstmanifestation dieser Studienpopulation lag für die EGPA zwischen 43-63, für die GPA zwischen 55-65 und schließlich für die MPA zwischen 63-74 Jahren.

## **1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Obwohl der genaue Pathomechanismus der Vaskulitis und des granulomatösen Entzündungsgeschehens nach wie vor nicht umfassend geklärt ist, hat ein erheblicher Wissenszuwachs in den letzten Jahrzehnten zum besseren Verständnis beigetragen. Die ANCA's spielen dabei eine entscheidende Rolle mit vermutlich direkt pathogener Wirkung und haben eine große Bedeutung für die Frühdiagnostik der Erkrankungen sowie damit auch für die Therapie und das Outcome. Im Allgemeinen sind die AAVs charakterisiert durch eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße, zirkulierende ANCA's und die bei der GPA/EGPA auftretenden granulomatösen Entzündungen mit Anwesenheit von neutrophilen Granulozyten (GPA) bzw. eosinophilen Granulozyten (EGPA) (Jennette et al. 2013). Eine Ablagerung von Immunkomplexen oder ein Komplementverbrauch kann grundsätzlich nicht beobachtet werden (Schönermarck et al. 2015).

In ihrer Übersichtsarbeit beschreiben Flores-Suárez et al. (2017) verschiedene Hypothesen zur Entstehung der ANCA's: Die Immunantwort auf einen Infekt könnte hierfür ein entscheidender Auslöser sein. Einerseits durch Epitope Spreading, indem aus nicht-pathogenen Antikörpern gegen Myeloperoxidase (MPO) und Proteinase 3 (PR3), wie sie in gesunden Personen vorkommen können, ANCA's entstehen und andererseits durch molekulare Mimikry zwischen Erregerprotein und Eigengewebe. Als weitere Trigger-Faktoren sind bestimmte Medikamente, Quarzstaub und Asbestfasern aufgeführt. Neben Umweltfaktoren werden auch eine genetische Prädisposition durch Variationen von HLA-Proteinen sowie epigenetische Veränderungen mit Bezug zu den Zielantigenen PR3 und MPO als relevant für die Entstehung der ANCA's diskutiert. Weiterhin wird die Relevanz lymphozytärer Veränderungen für die Bildung von ANCA's erörtert: Zum einen in Form von autoreaktiven T-Zellen gegen MPO und PR3, die durch deren Präsentation gegenüber B-Zellen zur ANCA-Bildung beitragen und

zum anderen durch Abschwächung regulatorischer T-Zellen bei gleichzeitig vermehrter Aktivität proinflammatorischer CD4+ T-Zellen.

Der eigentliche pathologische Weg hin zu einer Gefäßentzündung beginnt mit dem beispielsweise durch einen Infekt ausgelösten Priming der neutrophilen Granulozyten (Xiao et al. 2016). Dabei werden von den, auch als polymorphkernige Leukozyten (PMNs) bezeichneten Zellen, sog. Priming-Faktoren in Form von Zytokinen freigesetzt (ebd.). Das veranlasst die sesshaften PMNs zur verstärkten Expression von MPO und PR3 auf ihrer Oberfläche und zur Ausbildung von Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in ihrem umgebenden Mikrokosmos (Schönermarck et al. 2015). Diese NETs dienen normalerweise dem extrazellulären Abtöten von Erregern und enthalten hierfür neben verschiedenen antimikrobiellen Proteinen auch MPO sowie PR3. Dadurch stellen sie eine Bindungsstelle für die ANCAs dar und sind vermutlich auch mitverantwortlich für die Gefäßschädigung (ebd.). Die ANCAs binden an die Antigene und aktivieren damit die PMNs, welche wiederum den als Chemokin wirkenden Komplementfaktor C5a ausschütten. Dieser lockt weitere PMNs an und verstärkt zusätzlich die Expression der Antigene (Xiao et al. 2016). Die durch ANCAs aktivierten PMNs verwandeln sich von frei flottierenden, zu stationär anhaftenden Zellen mit verstärkter Neigung zur Infiltration von Gefäßen, wobei proinflammatorische Mediatoren ausgeschüttet werden, die zur Schädigung der Gefäßwände beitragen (Thickett et al. 2006). Der in diesem Rahmen entstehende Verlust von Epithelzellen vergrößert wiederum das Entzündungsgeschehen und führt zu einer weiteren Immunantwort, welche die Einwanderung von Makrophagen, Monozyten und T-Lymphozyten zur Folge hat (Flores-Suárez et al. 2017). Bei Patienten mit einer aktiven AAV läuft dieser Vorgang unzählige Male im Körper ab und ruft entsprechende Läsionen hervor, die sich je nach Schwere der Gewebsverletzung weitgehend zurückbilden können oder dauerhaft als Narben zurückbleiben (Xiao et al. 2016).

Die Entstehung von Granulomen an sich ist zwar noch weitgehend ungeklärt, aber es wird von einer fehlgeleiteten Immunantwort ausgegangen, die sich in der akuten Phase durch ein neutrophiles Infiltrat mit Mikroabszessen und

mehrkernigen Riesenzellen zeigt (Mueller et al. 2013). Im Verlauf ist die Nekrosezone von palisadenförmig angeordneten Histozyten sowie Langerhans-Riesenzellen umschrieben und dieses Gebiet wiederum umgeben von einem Infiltrat aus T- und B-Zellen, Plasmazellen, dendritische Zellen und PMNs (ebd.). Normalerweise dient diese Granulombildung im Respirationstrakt der Abschottung eines pathogenen Faktors, in dessen Rahmen es zu einer exzessiven TH1-Antwort und Produktion von Interferon- $\gamma$  sowie TNF kommt (Thickett et al. 2006). Diese Reaktion wurde auch bei der GPA nachgewiesen, allerdings ohne dass ein pathogener Erreger anwesend war (ebd.).

Neben der bereits beschriebenen Pathogenität von ANCAs, sind bei der EGPA die Eosinophilen und deren Gewebsinfiltration von großer Bedeutung für den Pathomechanismus. Als mögliche Trigger-Faktoren werden neben Allergenen auch Infektionen, Medikamente und Impfungen angesehen (Greco et al. 2015). Eine elementare Rolle nimmt die gesteigerte Immunantwort von TH2-Zellen ein, deren Aktivierung zur Ausschüttung von Interleukinen führt, was wiederum Eosinophile aktiviert, die durch von Endothel- und Epithelzellen produziertem Eotaxin3 erleichtert in das Gewebe gelangen (Narula et al. 2014). Dort sezernieren aktivierte Eosinophile einerseits IL25, welches wiederum die TH2-Immunantwort verstärkt und andererseits Granula, die schlussendlich für die Gewebsschädigung verantwortlich gemacht werden (ebd.).

## **1.3 Klinische Manifestationen**

### **1.3.1 GPA und MPA**

Die Symptome der ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind sehr variabel. Da es sich um systemische Erkrankungen handelt, können theoretisch alle Organsysteme betroffen sein. Je nach Ausmaß des Befalls werden von der European Vasculitis Society (EUVAS) für GPA und MPA die Stadien „lokalisiert“, „frühsystemisch“, „generalisiert“, „schwer“ und „refraktär“ beschrieben, wobei das Stadium „schwer“ ausschließlich bei lebensbedrohlicher rasch progredienter Glomerulonephritis (RPGN) oder Lungenbeteiligung eintritt (Hellmich et al. 2007). Im lokalisierten Stadium, welches zwar für die GPA, nicht aber für die MPA definiert ist,



beschränkt sich die Erkrankung auf den oberen und den unteren Respirationstrakt. In 80-95 % der Fälle ist die Erstmanifestation der GPA im HNO-Bereich angesiedelt, wobei hier am häufigsten die Nasen- und Nasennebenhöhlen (60-90%) in Form von blutig-borkigen Rhinitiden, granulomatösen Entzündungen sowie Schleimhautulcera betroffen sind (Gottschlich et al. 2004). Weiterhin werden otologische Symptome (20-70%), subglottische Stenosen (5-20%) und selten auch orale Manifestationen beschrieben (ebd.).

Als Zeichen für ein generalisiertes Stadium beschreiben Hellmich und Pflugfelder (2013) in ihrer Übersichtsarbeit das Auftreten von Allgemeinsymptomen und schweren Organmanifestationen, die jeweils für die GPA von Reinhold-Keller et al. (2000) und für die MPA von Guillevin et al. (1999) wie folgt quantifiziert wurden:

Die GPA-Kohorte umfasste insgesamt 155 Patienten mit nahezu ausgeglichenem Anteil an Frauen und Männern. Bei Diagnosestellung betrug das Alter im Mittel 48 Jahre. Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg wurde am häufigsten eine Beeinträchtigung der oberen Atemwege (99%) beobachtet. Es folgten Organmanifestationen an Niere (70%), Lunge (66%), Augen (61%), peripherem Nervensystem (40%), Haut (33%), Herz (25%) und Gastrointestinaltrakt (6%).

Für die MPA bestand die Studienpopulation aus 47 (55%) männlichen und 38 (45%) weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 57 Jahren. Bei den Allgemeinsymptomen beklagten die meisten einen Gewichtsverlust (73%), gefolgt von Fieber (55%), Arthralgien (51%) und Myalgien (48%). Das am häufigsten betroffene Organ war die Niere (79%). Es folgten Hauterscheinungen (62%) und die Involvierung des peripheren Nervensystems im Rahmen einer Mononeuritis multiplex (58%). Gastrointestinale Manifestationen (31%), eine Beteiligung der Lunge (25%) und des Herzens im Sinne einer Perikarditis (11%) wurden insgesamt in deutlich weniger als der Hälfte der Fälle diagnostiziert. Zusätzlich zu erwähnen ist, dass es bei der MPA im Gegensatz zu den anderen ANCA-Vaskulitiden zu einer Lungenfibrose kommen kann (Eschun et al. 2003).

### 1.3.2 EGPA

Im Gegensatz zur GPA und MPA sind die EGPA-Patienten deutlich seltener ANCA-positiv, was sich wiederum auch auf das klinische Bild auszuwirken scheint und zu der Hypothese geführt hat, dass sich die EGPA in zwei klinische Verlaufsformen einteilen lässt (Sablé-Fourtassou et al. 2005; Kallenberg 2005): Einige Manifestationen, die generell charakteristisch für ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind, wie z.B. nekrotisierende Glomerulonephritis, Purpura und alveolärer Hämorrhagie, kommen hauptsächlich bei EGPA-Patienten mit positivem ANCA, insbesondere MPO-ANCA, vor. Sie stellen somit eine Vaskulitis-orientierte Ausprägung dar, welche primär auf die Pathogenität von ANCAs zurückzuführen ist. Hingegen weisen negative EGPA-Patienten pathologisch gesehen eine stärker ausgeprägte Eosinophilie sowie vermehrt Gewebsinfiltrate auf, die u.a. kardiotoxisch wirken können. Zudem unterscheidet sich der genetische Hintergrund beider Subtypen (Lyons et al. 2019).

Die EGPA wird grundsätzlich in drei Phasen mit fließendem Übergang eingeteilt, die von Abril (2011) folgendermaßen beschrieben werden: Die Prodromalphase ist gekennzeichnet durch eine Asthmakomponente und Allgemeinsymptome. Es folgt die eosinophile Phase, definiert über eine Eosinophilen-Zahl über 10% bzw. höher als 1.500/ $\mu$ l, mit peripherer Eosinophilie sowie typischen eosinophilen Infiltraten in der Lunge und im GI-Trakt, wobei gleichzeitig auch ein Pleura- oder Perikarderguss möglich ist. Die vaskuläre Phase schließlich kann sämtliche Organsysteme betreffen, wozu insbesondere auch das periphere Nervensystem zählt.

Im Detail haben Sablé-Fourtassou et al. (2005) die Art und Häufigkeit der betroffenen Organsysteme aus ihrer Studienkohorte wie folgt beschrieben: Die Prodromalphase dauert oft mehrere Jahre und umfasst neben Allgemeinsymptomen die Ausbildung einer Asthma-Komponente, welche in nahezu 100% der Fälle vorhanden ist und dementsprechend fast jeder Patient eine Lungenbeteiligung aufweist. Auch bei der EGPA ist eine Involvierung des HNO-Traktes (77%) häufig und macht sich hier durch Nasenpolypen, allergische Rhinitis und chronische Sinusitiden bemerkbar. Bei Fortschreiten der Erkrankung

kommt es nicht selten zu neurologischen Symptomen (73%), wobei das periphere Nervensystem deutlich häufiger betroffen ist als das ZNS. Weiterhin sind eine kardiale (35%) und gastrointestinale (32%) Manifestation möglich. Die Niere (16%) ist seltener involviert, wohingegen Hauterscheinungen (52%) wie beispielsweise Purpura, Urtikaria und noduläre Veränderungen häufiger anzutreffen sind.

#### **1.4 Diagnose**

Die Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist aufgrund der großen Anzahl möglicher Organmanifestationen und der Variabilität des klinischen Bildes sehr umfangreich und umfasst sowohl zahlreiche Laborwerte als auch verschiedene technische Diagnosemittel. Im Routinelabor können erhöhte Entzündungs- und Nierenretentionsparameter, eine Anämie, eine Thrombozytose sowie bei EGPA-Patienten eine periphere Eosinophilie vorkommen (Holle 2013).

Neben diesen Blutwerten spielen in der Labordiagnostik antineutrophile cytoplasmatische Antikörper eine große Rolle. Für die GPA sind gegen Proteinase-3 gerichtet Anti-PR3-AKs mit i.d.R. cytoplasmatischer Anreicherung in der Immunfluoreszenz typisch, wohingegen sich die für MPA und EGPA gängigen Anti-MPO-AKs perinukleär anreichern (Holle 2013; Moiseev et al. 2020; Csernok und Hellmich 2020b). Aufgrund des unter Immunfluoreszenz beobachtbaren Musters wird auch von cANCA bzw. pANCA gesprochen, wenngleich dieses Anreicherungsverhalten nicht in jedem Fall spezifisch für die vorliegenden Antikörper ist.

Die Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis in der ANCA-Testung bei generalisierten Verläufen liegt für die GPA und MPA sehr hoch, wohingegen nur 40% der EGPA-Patienten in diesem Stadium ANCA aufweisen (Holle 2013). Während für lange Zeit bei klinischem Verdacht auf eine AAV zunächst ein Immunfluoreszenztest und zur Bestätigung sowie Bestimmung des tatsächlichen Zielantigens ein ELISA durchgeführt wurde, sind die Immunoassays mittlerweile in Sensitivität und Spezifität der Immunfluoreszenz überlegen und gelten von vornherein als erste Wahl in der ANCA-Diagnostik (Csernok und Hellmich

2020a). Obwohl die ANCA-Konzentration im Blut einen klinischen Verdacht untermauern kann, ist die Korrelation bzgl. der Krankheitsaktivität nach wie vor begrenzt und konnte in dieser Hinsicht bisher lediglich in gewissem Maße auf ein Rezidiv bei Patienten mit Nieren- und Lungenbeteiligung hinweisen, nicht jedoch bzgl. einer Therapieentscheidung unterstützen (ebd.). Auch erlaubt die ANCA-Diagnostik keine endgültige Aussage über das Vorhandensein einer Vaskulitis, was schließlich nur durch eine Biopsie möglich ist, welche wiederum falsch negativ sein kann (Holle 2013).

Weitere Untersuchungen sollten bestenfalls in einem spezialisierten Zentrum erfolgen und umfassen neben EKG, Röntgen-Thorax und Sonografie auch organspezifische Methoden, die im Falle einer Lungenbeteiligung ein CT-Thorax, eine Bronchoskopie ggf. mit bronchoalveolärer Lavage und eine Lungenfunktionsdiagnostik (LFD) beinhalten können (Hellmich und Pflugfelder 2013). Bei Abklärung von HNO-Symptomatik, zerebraler Beteiligung und Magen-Darm-Symptomen kann eine MRT-Bildgebung sinnvoll sein, wobei hier ggf. zusätzlich auch eine endoskopische Diagnostik erwogen werden sollte (ebd.).

## 1.5 Aktivitätsstatus und Therapie

Die Bestimmung des Aktivitätsstatus, der in *Tabelle 1* nach Hellmich et al. (2007) vereinfacht dargestellt wird, ist essenziell für die Einleitung einer Therapie.

**Tabelle 1: Aktivitätsstadien der ANCA-assoziierten Vaskulitiden.**

<b>Remission</b>	Abwesenheit von Krankheitsaktivität
<b>Response</b>	Reduktion der Krankheitsaktivität um 50% und keine neuen Manifestationen
<b>Rezidiv</b>	Wiederkehren bzw. Neuauftreten einer potenziell lebensbedrohlichen (major) oder nicht-lebensbedrohlichen (minor) Organmanifestation
<b>Refraktär</b>	Unzureichende Verminderung der Krankheitsaktivität unter Therapie bzw. chronisch anhaltende Symptomatik
<b>Low activity disease state</b>	Persistieren geringfügiger Symptome, wie beispielsweise Arthralgien oder Myalgien

Um die Krankheitsaktivität zu bestimmen, wurde der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) entwickelt, der neun Organsysteme mit insgesamt 66 Sub-Manifestationen umfasst, die je nach Schwere und Art des Auftretens bepunktet

werden, sofern sie mit der Vaskulitis eindeutig in Verbindung stehen (Mukhtyar et al. 2009). Neben der Nutzung zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität für klinische Studien scheint ein erhöhter BVAS-Wert auch als Indikator einer gesteigerten Mortalität angesehen werden zu können, was wiederum in Einklang mit einer starken Korrelation zwischen BVAS und Five Factor Score (FFS) steht (ebd.). Ein BVAS-Wert  $\leq 1$  ist noch mit einer Remission gleichzusetzen, wohingegen ein höherer Score als aktive Erkrankung gewertet wird (Schirmer et al. 2017).

Für die Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden stehen Glucocorticoide, klassische Immunsuppressiva sowie Biologika zur Verfügung, deren Einsatz sich gemäß der AWMF-Leitlinie (Schirmer et al. 2017) neben dem Krankheitsstadium auch an der Aktivität der Erkrankung orientieren sollte (Hellmich 2015): Bei aktiver Vaskulitis erfolgt zunächst eine Remissionsinduktion (RI), die sich im Falle einer organbedrohenden Situation aus Prednisolon und Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX) bzw. Methotrexat (MTX) bei weniger schwerem Verlauf zusammensetzt. Im Falle einer lebensbedrohlichen Nierenbeteiligung kann zusätzlich eine Plasmapherese indiziert sein. Falls innerhalb von drei Monaten keine Remission erzielt wird, ist z.B. ein Wechsel von CYC auf RTX und umgekehrt indiziert. Nach Erreichen der Remission, was in 90% der Fälle gelingt, schließt eine Erhaltungstherapie von 24-48 Monaten mit niedrigdosiertem Prednisolon sowie Azathioprin (AZA) oder MTX an, wobei in Einzelfällen auch auf Leflunomid (LEF) und Mycophenolat-Mofetil (MMF) zurückgegriffen werden kann. Kommt es zu einem Minor-Rezidiv, ist die zeitweilige Erhöhung der remissionserhaltenden Therapie inkl. der Glucocorticoide i.d.R. ausreichend. Bei einem Major-Rezidiv ist für die Remissionsinduktion das RTX dem CYC vorzuziehen. Als Begleitmedikation wird, je nach Ausmaß der Immunsuppression, u.a. eine Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe mit Cotrimoxazol empfohlen. Weiterhin ist unter CYC-Therapie die Gabe von 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA) zur Prävention einer hämorrhagischen Zystitis bzw. eines Urothelkarzinoms empfohlen.

Die nach Möglichkeit in einem Zentrum durchgeführte Therapie der EGPA lehnt sich aufgrund mangelhafter Studienlage weitgehend an dem Konzept der anderen AAVs an, mit den Besonderheiten, dass für eine Remissionsinduktion ohne Organbeteiligung Interferon- $\alpha$  eingesetzt werden kann und für refraktäre Fälle RTX, Interferon- $\alpha$ , intravenöse Immunglobuline und Mepolizumab vielversprechend erscheinen (Moosig und Hellmich 2012). Zudem ist eine Behandlung des Asthmas durch optimierte inhalative Therapie bei gleichzeitiger Senkung der Glucocorticoiddosis notwendig (ebd.).

## **1.6 Prognose**

Die Lebenserwartung bei einer Erkrankung an AAVs hat sich in den vergangenen Jahren durch neue Therapiemöglichkeiten kontinuierlich verbessert und sich dem der Normalbevölkerung angenähert. Dies sollte jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es sich um schwere Erkrankungen handelt, die untherapiert i.d.R. letal verlaufen würden. Die Frühsterblichkeit ist mit 11% immer noch deutlich erhöht, wobei von diesen Patienten 50% an einem durch die Immunsuppression bedingten Infekt sterben und nur 14% an der eigentlichen Vaskulitis (Holle 2013).

Als Instrument zur Prognoseeinschätzung bei Diagnosestellung kann der FFS dienen, der anhand von Alter, kardialer Symptomatik, GI-Symptomatik, Niereninsuffizienz und fehlender HNO-Symptomatik bepunktet wird und auf dieser Grundlage die 5-Jahre-Mortalitätsraten mit 9% (0), 21% (1) und 40% ( $\geq 2$ ) angibt (Guillevin et al. 2011). Zu beachten ist hierbei, dass die HNO-Symptomatik ausschließlich bei GPA und EGPA berücksichtigt wird (ebd.).

## **1.7 Befall der unteren Atemwege und der Lunge**

Das pathologische Erscheinungsbild der AAVs in der Lunge ist vielfältig und umfasst neben den Schädigungen von Gefäßstrukturen, die zu einer diffusen alveolären Hämorrhagie führen können, auch die der Atemwege, des Interstitiums, der Alveolen und der Pleura (Gaudin et al. 1995).

### **1.7.1 Histopathologie**

Das histologische Bild der AAVs unterscheidet sich innerhalb der Subtypen, wie Bittmann und Holl-Ulrich (2009) folgendermaßen beschreiben:

Die drei geläufigsten histopathologischen Befunde in der Lunge von GPA-Patienten sind granulomatöse Entzündungen außerhalb der Gefäße, geografische Nekrose und die nekrotisierende oder auch granulomatöse Entzündung kleiner Gefäße. Bei Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) kann sich das Bild einer lymphozytären Alveolitis zeigen.

Für die EGPA stellen sich die granulomatösen, extravaskulären Entzündungen eosinophilreich dar. Diese finden sich aber im Gegensatz zu dem häufigen Bild eosinophiler Gewebsinfiltration relativ selten. In der Lungenbiopsie ist der Befund einer eosinophilen Alveolitis möglich. Ebenfalls lassen sich nekrotisierende Entzündungen an den kleinen Gefäßen finden. Die neutrophile Kapillaritis kann sich zu einer hämorrhagischen Kapillaritis und folglich dem klinischen Bild einer diffusen alveolären Hämorrhagie (DAH) entwickeln.

Bei der MPA finden sich im Gegensatz zu den beiden anderen Entitäten keine Granulome, jedoch ist in Folge einer neutrophilen Kapillaritis ebenfalls eine DAH möglich. Weiterhin kann es durch die Kapillaritis zu einer interstitiellen Infiltration der Alveolarsepten durch Neutrophile kommen. Mögliche Befunde in der BAL sind eine neutrophile und hämorrhagische Alveolitis.

Bei MPA-Patienten mit Fibrose findet sich Gocho et al. (2015) zufolge ein Muster aus lymphatischer Hyperplasie, Bronchiolitis und Fibrose um die Bronchioli herum.

### **1.7.2 Diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH)**

Die Auftretenswahrscheinlichkeit für eine DAH ist mit 25-60% am häufigsten bei der MPA, gefolgt von der GPA mit 20-30%, wohingegen diese Komplikation bei der EGPA mit 4% vergleichsweise selten anzutreffen ist (Unizony und Abril 2022).

In einer groß angelegten Studie mit GPA- und MPA-Patienten von Cartin-Ceba et al. (2016) äußerte sich die DAH u.a. durch Dyspnoe (93%), Husten (82%), Hypoxämie (79%), Hämoptysen (75%) und Fieber (49%). Von den betroffenen

Patienten entwickelten 47% eine respiratorische Insuffizienz mit der Notwendigkeit einer Beatmung, deren bedeutendster Prädiktor ein Verhältnis von pulsoxymetrisch bestimmter Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) zu inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) unter 450 gewesen ist. Bei denjenigen Patienten, die im zeitlichen Rahmen der DAH eine Lungenfunktionsdiagnostik erhielten, lag der Median der Ist-/Sollwerte für die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) bei 71%, die forcierte Vitalkapazität (FVC) bei 78% und den Transferfaktor (TLCO) bei 84%. Pathophysiologisch ist eine DAH prinzipiell nicht mit einer Verminderung, sondern einer Erhöhung der Gasaustausch-Parameter TLCO und Krogh-Faktor (KCO) vergesellschaftet, da das Hämoglobin in den Alveolen das Kohlenmonoxid auch außerhalb der Kapillaren bindet (DeCato und Hegewald 2016). Bei der TLCO wird jedoch das ventilierte Volumen im Gegensatz zum KCO nicht berücksichtigt, weshalb der Parameter bei entsprechenden Ventilationsstörungen vermindert sein kann, ohne dass eine Diffusionsstörung vorliegen würde. In der Studie von Haworth et al. (1985) war ein deutlich erhöhtes KCO bei den GPA-/MPA-Patienten mit DAH im Vergleich zu denjenigen ohne DAH zu erkennen und wurde deshalb als möglicher Diagnostik-Parameter angesehen. Limitiert ist dessen Aussagekraft dadurch, dass nicht-ventilierte Areale mit möglicher Blutung unberücksichtigt bleiben und Kohlenmonoxid nur von intaktem Hämoglobin gebunden werden kann, wodurch wiederum das Alter der Blutung mitentscheidend ist (ebd.).

In der Computertomographie (CT) stellt sich die DAH meist in Form von Infiltraten, Konsolidierungen und Milchglastrübungen dar, wobei der Bronchoskopie mit BAL oft eine entscheidende Rolle bei der Spezifizierung dieser Befunde zuteilwird (Flores-Suárez et al. 2017).

### **1.7.3 Bildgebende Befunde bei GPA und MPA**

In ihrer 140 Patienten umfassenden Studie haben Mohammad et al. (2017) anhand von CT-Thorax-Untersuchungen eine mögliche Lungenbeteiligung bei GPA und MPA-Patienten untersucht. Eine vereinfachte Übersicht der Ergebnisse hiervon findet sich in *Tabelle 2*.



**Tabelle 2: Manifestationen der GPA und MPA in der CT-Thorax (Mohammad et al. 2017).**  
Bei mit (\*) markierten Merkmalen bestand ein signifikanter Unterschied.

Radiologischer Befund	GPA	MPA
Normalbefund	18 (23%)	14 (23%)
Konsolidierung	5 (6%)	7 (12%)
Milchglastrübung	11 (14%)	11 (18%)
Rundherd	24 (30%)	10 (16%)
Rundherd mit Kaverne*	14 (16%)	1 (2%)
Bronchiektasien	11 (14%)	16 (26%)
Bronchialwandverdickung	3 (4%)	6 (10%)
Stenose* (bronchial / subglottisch)	8 (10%)	0 (0%)
Emphysem	8 (10%)	10 (16%)
Honeycombing*	2 (3%)	8 (13%)
Hämorrhagie	10 (13%)	10 (16%)
Narbige Veränderungen	9 (11%)	5 (8%)
Pleuraerguss	14 (18%)	13 (21%)
Lymphknotenvergrößerung	11 (14%)	9 (15%)

Mehr als Dreiviertel der untersuchten CT-Aufnahmen zeigten pathologische Auffälligkeiten. Im Vergleich zwischen den beiden AAVs fällt auf, dass Rundherde und Stenosen bei der GPA deutlich häufiger vorkamen. Hingegen waren Zeichen einer Lungenfibrose in Form von Honeycombing fast ausschließlich bei MPA-Patienten aufgetreten. Der Pleuraerguss stellte die häufigste Beteiligung des Brustfells dar und wurde bei etwa jedem 5. Patienten diagnostiziert.

Im Krankheitsverlauf scheinen unter entsprechender Therapie einige solcher Läsionen wieder zu verschwinden bzw. narbig auszuheilen, wobei Rundherde und Veränderungen der Pleura auch bei Inaktivität der Erkrankung auftreten können und somit an eine toxische Wirkung durch die Therapie gedacht werden muss (Koldingsnes et al. 2005).

Die subglottische Stenose ist mit 5-20% eine relativ häufig zu beobachtende laryngeale Manifestationen der GPA, die sich als umlaufende Verengung mit Schleimhautveränderungen zeigt und die schätzungsweise in der Hälfte aller Fälle eine zwischenzeitliche Tracheostomie erforderlich macht (Gottschlich et al. 2006). In der Diagnostik erzielen Magnetresonanztomografie (MRT) sowie Laryngoskopie vergleichbare Ergebnisse und korrelieren beide mit der

Verminderung des Peak Expiratory Flows (PEF) (Henes et al. 2018). Auch bei Erreichen einer Remission der Grunderkrankung ist es möglich, dass die Stenose persistiert oder sich sogar progredient entwickelt, wodurch eine operative Resektion mit anschließender Rekonstruktion notwendig werden kann (Herridge et al. 1996).

Die Prävalenz für eine Lungenfibrose, die sich häufig (25-54%) bereits Monate bis Jahre vor Diagnose der Vaskulitis manifestiert, liegt für die MPA bei 7-36% und geht grundsätzlich mit einer erhöhten Mortalität einher (Homma et al. 2013). In Bezug auf die Lungenfunktion haben MPA-Patienten mit Lungenfibrose eine verminderte forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVCex) mit Werten zwischen 75-91%, sowie einen verminderten TLCO mit 41-63% (ebd.).

#### **1.7.4 Bildgebende Befunde bei der EGPA**

Häufige pulmonale Symptomatik bei Diagnose der EGPA beinhaltet Dyspnoe (92%) und Husten (65%), wohingegen Thoraxschmerz (16%) und Hämoptysen (7%) seltener vorkommen (Cottin et al. 2016). Die Asthmakomponente als fester Bestandteil der Erkrankung manifestiert sich durchschnittlich bereits 12 Jahre vor Diagnose der EGPA und aggraviert oft 3-6 Monate im Voraus zu einem schweren, steroidabhängigen Asthma (ebd.).

Eine von Kim et al. (2007) durchgeführte Studie zu CT-Befunden umfasste 25 EGPA-Patienten, von denen alle eine Asthmakomponente aufwiesen: Am häufigsten waren kleine Rundherde (63%), gefolgt von Milchglastrübungen (53%) und bronchialen Wandverdickungen (53%), Konsolidierungen (42%) und verdickten interlobulären Septen (42%) sowie großen Rundherden (6%). Als spezielle radiologische Zeichen wurde zudem das Tree-in-Bud-Zeichen (42%) und eine Mosaikperfusion (47%) beschrieben.

Zusätzlich zu der CT-Untersuchung wurde bei neun Patienten eine LFD durchgeführt und die Ergebnisse miteinander verglichen: Von den fünf Patienten mit einem auffälligen Befund in der CT wiesen 60% eine reine Obstruktion in der LFD auf und 40% eine gemischte Störung. Eine Restriktion wurde bei 75% der entsprechend auffälligen CT-Befunde festgestellt.

### 1.7.5 Lungenfunktion

Eine pulmonale Beteiligung tritt bei allen ANCA-assoziierten Vaskulitiden regelmäßig auf. Inwiefern die Funktion der Lunge und daraus resultierend auch die Lebensqualität der AAV-Patienten beeinträchtigt ist, wurde bis jetzt nur in wenigen Studien untersucht. Im Folgenden werden drei davon vorgestellt und deren Kernaussagen zusammengetragen.

In der Studie von Newall et al. (2005) wurde bei 30 in Remission befindlichen GPA-/MPA-Patienten eine LFD durchgeführt. Die Hälfte wies bei Vorstellung eine Lungenmanifestation, definiert durch einen auffälligen Röntgen-Thorax-Befund, auf: Der Anteil an Patienten mit erniedrigten Ist-/Sollwerten lag für den TLCO bei 30% (9), für die FEV1 bei 26% (8) und für das Residualvolumen (RV) bei 17% (5). Die Größen TLC und KCO zeigten hingegen keine Auffälligkeiten. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne nachgewiesene Lungenbeteiligung war in Form von erniedrigten Werten bei Erstgenannten ausschließlich für den TLCO zu finden. Pathophysiologisch wurde hierfür eine durch die Vaskulitis hervorgerufene dauerhafte Schädigung des alveolären Kapillarbetts in Betracht gezogen.

Zwischen GPA- und MPA-Patienten zeigten sich keine Unterschiede und es konnte auch keine Korrelation zwischen den Lungenfunktionswerten und dem BVAS-Score bzw. dem ANCA-Titer nachgewiesen werden.

Eine restriktive Störung wurde ebenfalls nicht gefunden, jedoch war eine Obstruktion (relative Einsekundenkapazität (rFEV1) < 70%) bei 40% der Patienten vorhanden und stellte demnach zusammen mit der TLCO den am häufigsten beobachteten pathologischen LFD-Befund dar. Allerdings war die Obstruktion statistisch unabhängig von Diagnose, pulmonaler Manifestation und dem Raucherstatus, der im Übrigen auch bei keiner anderen Messgröße eine Rolle spielte.

Zusammenfassend wurde daraus geschlossen, dass weder Krankheitsaktivität noch das Vorhandensein einer Lungenbeteiligung bei Diagnosestellung in Zusammenhang mit einer beeinträchtigten Lungenfunktion stehen.

In einer weiteren Studie von Koldingsnes et al. (2005) wurde bei 41 GPA-Patienten nach fünfjähriger Krankheitsdauer ein Follow-Up mit LFD und CT durchgeführt. Ein Großteil (80%) wies eine mit der Vaskulitis assoziierte pulmonale Beteiligung (PLI) auf. Zwischen den Patienten mit und ohne PLI gab es in Bezug auf Krankheitsdauer, Anzahl an Rezidiven und Therapie keinen signifikanten Unterschied. Im CT waren bei vier von fünf der Patienten Auffälligkeiten zu erkennen, die allerdings in weniger als einem Drittel der Fälle über den Status eines milden Befundes hinausreichten.

Eine pathologische LFD wurde bei 13/37 Patienten der Kohorte registriert, wovon fast alle eine PLI aufwiesen. Die TLC als Marker für eine Restriktion war in drei Fällen (8%) vermindert und dabei zwar mit keiner der zum Diagnosezeitpunkt erhobenen Größen assoziiert, jedoch positiv korrelierend mit dem Auftreten von Rundherden und Infiltraten. Eine reduzierte rFEV1 als Ausdruck eines obstruktiven Musters hatten vier Patienten (11%) und diese Verminderung stand in Zusammenhang mit einer Atemwegsstenose sowie der Anzahl an pulmonalen Episoden seit Krankheitsbeginn.

Am häufigsten (24%) war in der LFD ein verminderter Transferkoeffizient (KCO) zu beobachten. Die Variable korrelierte mit Krankheitsdauer, Anzahl an Rezidiven und pulmonalen Episoden sowie dem Auftreten einer Emphysem-Komponente. Der Transferfaktor (TLCO) zeigte sich bei 19% (7) verringert.

Patienten mit Auffälligkeiten in der CT wiesen in 20-38% Einschränkungen in der LFD auf. Insgesamt korrelierten allerdings selbst schwerwiegende CT-Befunde nur mäßig mit den Ergebnissen der LFD, was bereits bei einigen Bindegewebserkrankungen so beschrieben wurde. Ein Grund könnte die hohe Sensitivität des CTs sein oder dessen frühzeitige Pathogenität im Vergleich zur LFD.

In einer dritten Studie von Rosenberg et al. (1980) erhielten 22 GPA-Patienten, von welchen nahezu jeder eine pulmonale Manifestation aufwies, eine LFD, um deren Relevanz in Bezug auf das klinische Vorgehen zu untersuchen. Am häufigsten eingeschränkt waren dabei die mittlere Atemstromstärke (63%), gefolgt von FEV1 (55%), rFEV1 (41%), FVC (41%) und dem TLCO (36%),

dessen Verminderung auf einen Verlust pulmonaler Kapillaren zurückgeführt wurde.

In der Röntgen-Thorax-Aufnahme fielen fokale Infiltrate (36%) am öftesten auf, gefolgt von diffusen interstitiellen Infiltraten (18%), Atelektasen (14%) und Raumforderungen/Kavernen (14%). Bei Betrachtung von Röntgen- und LFD-Befund ergaben sich zwischen Patienten mit einem Infiltrat oder einer Raumforderung signifikante Unterschiede für die Vitalkapazität (VC) und TLC im Vergleich zu Patienten mit Normalbefund in der Röntgendiagnostik. Für den TLCO hingegen wurde kein Korrelat gefunden. Die Einschränkungen im Atemfluss waren, unabhängig vom Raucherstatus, mit einer Verengung von Trachea oder Hauptbronchus assoziiert, die bei 37% der Patienten durch Bronchoskopie/CT diagnostiziert wurde.

Von den 22 Patienten erhielten 18 nach durchschnittlich  $21 \pm 3$  Monaten und unter entsprechender Therapie eine Follow-Up-Untersuchung, in der sich zeigte, dass der TLCO weiter abgenommen hatte, wohingegen sich die TLC und die rFEV1 häufiger besserten, anstatt verschlechterten.

Bei drei Patienten (14%), die eine Abnahme von rFEV1 und der mittleren maximalen expiratorischen Atemstromstärke (MMEF) in Folge einer subglottischen Stenose aufwiesen, wurde im Verlauf eine notfallmäßige Tracheostomie notwendig. Weitere drei Fälle (14%) der Studiengruppe mit Verminderung dieser Atemflussparameter entwickelten einen Lobärkollaps. Daraus wurde geschlossen, dass einer schwerwiegenden Obstruktion häufig eine Abnahme von rFEV1 und MMEF vorausgeht.

Zusammenfassend wurde in der LFD eine zusätzliche Möglichkeit gesehen, eine Lungenmanifestation der GPA nachzuweisen, die Effektivität der Therapie zu bewerten und sie als Instrument für die Verlaufsbeurteilung zu nutzen. Der Messung von VC und TLC war dabei dieselbe Sensitivität zur Beurteilung einer Lungenmanifestation zugeschrieben worden wie einem Röntgen-Thorax. Zusätzlich jedoch mit den Vorteilen der Quantifizierbarkeit, Non-Invasivität und einfacher Reproduzierbarkeit.

Unter Therapie mit Immunsuppressiva zeigten sich wesentliche Verbesserungen der Lungenvolumina und des Atemflusses. Eine gegenteilige Entwicklung war bei

der Diffusionskapazität erkennbar, was auf mangelhafter Wirkung der Therapie für diesen Aspekt der Erkrankung oder auf Medikamenten-Toxizität zurückgeführt wurde.

## **1.8 Fragestellung**

### **1.8.1. Begründung der Fragestellung**

Die Studie von Rosenberg et al. (1980) stellte eine der ersten Arbeiten dar, die sich mit der Lungenfunktionsdiagnostik bei AAV-Patienten beschäftigte und lieferte dadurch wichtige Erkenntnisse. Allerdings kann diese allein dem Zugewinn an Wissen über die Erkrankungen und den durch technischen Fortschritt erweiterten diagnostischen Möglichkeiten der letzten Jahrzehnte nicht mehr gerecht werden. Zudem umfasste die Kohorte lediglich 22 Probanden, die allesamt an GPA erkrankt waren.

Daneben setzte sich Newall et al. (2005) in einem Teil ihrer Arbeit mit der Lungenfunktion von GPA- und MPA-Patienten auseinander. Zwar ist die Studie wesentlich jünger, jedoch wurde wiederum nur eine kleine Kohorte von 30 Patienten untersucht, die sich zudem allesamt in Remission befanden.

Als weitere Veröffentlichung wäre die Arbeit von Koldingsnes et al. (2005) zu nennen, die ebenfalls jüngerer Ursprungs ist und sich mit dem Thema Lungenfunktionsdiagnostik und CT-Bildgebung bei AAV-Patienten beschäftigt. Allerdings befanden sich wiederum nur GPA-Patienten in der Kohorte und die Untersuchung wurde als einmaliges Follow-Up mit mehrjährigem Abstand zur Erstdiagnose durchgeführt.

Neben diesen drei groß angelegten Studien existieren noch eine Reihe weiterer Arbeiten, die das Thema Lungenfunktionsdiagnostik bei AAV-Patienten als Nebenaspekt anschnitten. Zusammenfassend gab es jedoch zum Zeitpunkt 2020 keine breit angelegte aktuelle Studie, die sich mit der Lungenfunktionsdiagnostik bei GPA, MPA und EGPA auseinandersetzte und dabei die einzelnen Subgruppen gesondert evaluierte.

Dadurch, dass die AAV-Patienten aufgrund ihrer Komplexität meist in Zentren betreut werden und die Aufbewahrung sämtlicher Befunde mittlerweile in elektronischen Archiven erfolgt, bot die Medius Klinik Kirchheim als Teil des

Vaskulitiszentrums Süd die Möglichkeit, auf einen für diese seltenen Erkrankungen beträchtlichen Patientenstamm zurückzugreifen. Diese Gegebenheiten ließen es sinnvoll erscheinen, sich dem Thema in größerem Umfang und mit aktuellen Daten in der vorliegenden Dissertation erneut zu widmen.

### **1.8.2 Hypothese**

Bisher ist der Lungenfunktionsprüfung bezüglich der Diagnostik bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden eher eine untergeordnete Rolle zuteilgeworden. Da sich diese Werte aber durch vergleichsweise einfache Untersuchungsmethoden erheben lassen und ihre quantitativen Eigenschaften eine gute Vergleichbarkeit gewährleisten, ist eine stärkere Fokussierung auf diese Art der Diagnostik in Zukunft durchaus vorstellbar. Die LFD könnte nicht nur bedeutsame Daten für Krankheitsaktivität, Prognose und Therapieplanung liefern, sondern auch eine Verringerung der medizinisch-diagnostischen Strahlendosis für den Patienten durch partiellen Ersatz der bildgebenden Verfahren mit sich bringen.

### **1.8.3. Ziele der Arbeit**

Zunächst sollte erfasst werden, welches Bild sich in Bezug auf etwaige Einschränkungen für die AAV-Patienten bei Betrachtung sämtlicher LFD-Parameter ergibt. Um zu bestimmen, inwieweit diese auf die Vaskulitis zurückführbar sind, wurden die Werte von Patienten mit und ohne pulmonale Beteiligung der AAV miteinander verglichen. Zudem fand eine Überprüfung wichtiger externer Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion statt. Auf Grundlage dessen wurde untersucht, ob die LFD-Parameter als Maßstab für die Aktivität der Erkrankung herangezogen werden könnten. Weiterhin erfolgte ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der LFD mit den Befunden bildgebender Verfahren und invasiver Diagnostik. Dadurch sollten Korrelationen herausgearbeitet und möglicherweise Optionen zur Verringerung radiologischer Untersuchungen aufgezeigt werden. Auch der zeitliche Verlauf der LFD-Werte wurde anhand von Follow-Up-Untersuchungen bei einem Teil der Patienten näher betrachtet, um

die Bedeutung der Lungenfunktion für die Prognose der Erkrankung zu evaluieren.



## **2. Methoden**

Für die Beantwortung der Fragestellungen wurde eine retrospektive, pseudonymisierte Diagnosestudie mit einer 156 AAV-Patienten umfassenden Kohorte durchgeführt, welche sich nach der Datenbereinigung auf 147 Fälle verkleinerte. Eingeschlossen waren Patienten ab Vollendung des 16. Lebensjahres, die im Beobachtungszeitraum zwischen 2008-2018 in der Rheumatologie der Medius Kliniken in Kirchheim/Teck, welche dem Vaskulitiszentrum Süd angehört, mit einer GPA, MPA oder EGPA vorstellig wurden und in diesem Rahmen eine Lungenfunktion erhalten hatten.

Die Studie ist Teil des Projekts mit dem Titel „Retrospektive, pseudonymisierte Untersuchung zu pulmonalen Manifestationen ANCA-assoziiierter Vaskulitiden“, welches im Rahmen einer weiteren Dissertation auch die CT-Thorax-Diagnostik bei AAV-Patienten umfasst. Eine Unbedenklichkeitserklärung bzgl. des Projektes mit der Nummer 732/2018BO2 seitens der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen wurde eingeholt. Hierin ist das Erfüllen der Voraussetzungen des LDSG-Anpassungsgesetzes in Verbindung mit der Datenschutz-Grundverordnung bestätigt.

### **2.1 Allgemeines Vorgehen und Datenerhebung**

Zu Beginn der Arbeit wurde mithilfe der hausintern verwendeten Klinik-Software Orbis und des jeweiligen ICD-Codes für jede AAV-Subgruppe eine Suchanfrage gestellt, um alle für die Studie relevanten Patienten auffindig zu machen. Beschränkte IT-Berechtigungen für den Zugriff auf privat abgerechnete Fälle und Patienten, die vor dem Umzug der Klinik von Plochingen nach Kirchheim im Jahr 2013 vorstellig wurden, erschwerten hierbei das Vorgehen und machten eine zusätzliche Abfrage der Controlling-Abteilung des Krankenhauses notwendig. In Kombination dieser beiden Verfahren konnte schließlich eine Liste mit 352 Patienten generiert werden, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2018 in der Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie der Medius Kliniken Kirchheim als AAV-Fälle nach ICD-Codierung behandelt wurden (*Tabelle 3*). Von diesen hatten wiederum 322 eine anhand der

Klassifikationskriterien der ACR von 1990 diagnostizierte AAV, wobei für die MPA grundsätzlich die Kriterien der GPA Anwendung fanden (Masi et al. 1990; Leavitt et al. 1990). Die Diskrepanz von 30 Patienten ergab sich dadurch, dass bei der Suche mittels ICD-Code auch Patienten aufgeführt waren, bei denen lediglich der Verdacht auf eine AAV bestanden hatte bzw. eine AAV differenzialdiagnostisch infrage gekommen war. Zusammenfassend überstieg die Anzahl von 322 Fällen diejenige einer intern geführten Liste mit AAV-Patienten, weshalb von einer erfolgreichen Patientenrekrutierung ausgegangen werden konnte.

Der nächste Schritt bestand darin, jeden Patientenfall in Orbis aufzurufen und in der Befundliste zu prüfen, ob eine Lungenfunktionsdiagnostik in Form von Bodyplethysmographie, Spirometrie und/oder Diffusionsmessung durchgeführt worden ist. Erschwert durchführbar war dieses Prozedere wiederum für den Zeitraum vor dem Umzug, da bis dato die Anordnung einer LFD nicht in der elektronischen Befundliste erfasst wurde. Deshalb mussten Patientenbriefe aus dieser Zeit einzeln nach einer LFD durchsucht werden.

Zusammenfassend konnten dadurch 156 von den 322 AAV-Patienten identifiziert werden, die mindestens eine gültige LFD erhalten hatten (*Tabelle 3*). Bei 106 (68%) Patienten wurde exakt eine LFD dokumentiert und mindestens zwei LFDs waren bei 50 (32%) Patienten vorhanden. Konnten mehr als zwei LFDs ausfindig gemacht werden, fanden die zeitlich am nächsten zur Erstdiagnose durchgeführten LFDs in der Arbeit Berücksichtigung.

**Tabelle 3: Ergebnis der Suchanfrage und Anzahl der vorhandenen LFDs.**

*In der Spalte „Suchanfrage“ sind alle Fälle aufgelistet, die eine entsprechende ICD-Kodierung aufwiesen. Eine „Eindeutige Diagnose“ wurde bei Erfüllung entsprechender ACR-Kriterien gestellt. Die Spalten „1 x LFD“ bzw. „2 x LFD“ geben an, wie viel Patienten exakt eine bzw. mindestens zwei LFDs erhalten hatten.*

	Such-anfrage	Eindeutige Diagnose	Eindeutige Diagnose und LFD vorhanden	1 x LFD	2 x LFD
<b>GPA</b>	194	179	86	64	22
<b>MPA</b>	90	79	39	23	16
<b>EGPA</b>	68	64	31	19	12
<b>Gesamt</b>	352	322	156	106	50

Mithilfe dieser Informationen wurden die originalen Ausdrücke der LFDs im elektronischen Archiv der Klinik herausgesucht und die Istwerte aller Parameter, deren Anzahl sich bei einer vollständig durchgeführten LFD auf 17 Werte belief,

in eine entsprechende Excel-Liste übertragen. Erschwerend kam dabei die teilweise fehlerhafte Ablage der LFDs im Archiv hinzu. Um Übertragungsfehlern zu minimieren, wurden gewisse Abläufe optimiert und die Nutzung des Ziffernblocks im 10-Finger-System angestrebt. Dieses Vorgehen stellte sich im Rahmen einer Stichprobenkontrolle, bei der kein Übertragungsfehler ausgemacht werden konnte, als erfolgreich heraus.

Nicht im elektronischen Archiv auffindbare Befunde wurden direkt am Bodyplethysmografen ausgedruckt, der allerdings erst nach dem Umzug der Klinik angeschafft worden war und deshalb keine LFDs aus der Zeit davor gespeichert hatte. In diesen Fällen war lediglich die Extraktion aller in den Arztbrief aufgenommenen Istwerten des Spirometrie-Befundes möglich.

Neben den LFD-Werten wurden eine Reihe weiterer relevanter Merkmale aus den Arztbriefen und zugehörigen Befunden erfasst, welche zur Charakterisierung des Patientenkollektivs beitrugen. Teilweise waren diese auch für die Auswertung in Bezug auf Korrelationen zu den LFD-Werten relevant. Nach vollständiger Erfassung der Daten und physischer Sicherung der Zuordnung zwischen Identifikationsnummer und Name erfolgte eine Anonymisierung der Listen durch Löschung von Name, Vorname und Geburtsdatum.

Im Laufe der Arbeit kam es zu einer Vielzahl von Änderungen durch Hinzufügen, Zusammenfügen oder Entfernen von Merkmalen sowie Umkodierung und Vereinheitlichung. Diese Prozesse wurden durch regelmäßige, stichprobenartige Vergleiche mit früheren Versionen der Listen auf Durchführungsfehler kontrolliert und ggf. berichtigt. Insbesondere nach Abschluss der Erfassung der Istwerte und anschließender Berechnung der Ist-/Sollwerte anhand gängiger Formeln erfolgte ein umfassender Vergleich der neu berechneten Werte mit den Werten der originalen LFD-Ausdrucke, um etwaige Unstimmigkeiten aufzudecken.

Nach vollständiger Erfassung der Daten wurde eine Bereinigung des Datensatzes und im Anschluss daran die deskriptive sowie schließende statistische Auswertung vorgenommen.

## 2.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Durchführung der LFD erfolgte größtenteils mit dem Ganshorn PowerCube LF8.5F Release 4 unter der Aufsicht von medizinisch technischen Assistenten (MTA), welche auch die Beurteilung der Mitarbeit des Patienten vornahmen. Da vor Umzug der Klinik noch kein Bodyplethysmograf vorhanden war, konnte für diesen Zeitraum ausschließlich auf Spirometrien zurückgegriffen werden. Dies betraf mit 6 von 226 Fällen allerdings weniger als 3% aller vorhandenen LFDs. Jedoch war auch für die Zeit nach dem Umzug nicht bei jedem Patienten die LFD vollständig vorhanden gewesen: Von 156 Patienten hatte bei der 1. LFD jeder eine Spirometrie, 136 Personen eine Bodyplethysmographie und 137 Patienten eine Diffusionsmessung erhalten.

Im Rahmen der Studie wurden bis auf das Alveolarvolumen (VA) sämtliche Parameter der LFD verwendet. Bei der Spirometrie handelte es sich um die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC<sub>ex</sub>), die Einsekundenkapazität bzw. das forcierte expiratorische Volumen innerhalb einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>), die relative Einsekundenkapazität (rFEV<sub>1</sub>), welche das Verhältnis von FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>ex</sub> ausdrückt und den Peak Expiratory Flow (PEF). Zur Berechnung der rFEV<sub>1</sub> wurde die FVC<sub>ex</sub> genutzt, da diese aus demselben Manöver heraus erhoben worden ist und demnach die gleichen Messvoraussetzungen gegeben sind.

Zu den relevanten bodyplethysmographisch bestimmten Werten gehörten die inspiratorische Vitalkapazität (VC<sub>in</sub>), der totale Atemwegswiderstand (RAW<sub>tot</sub>), der spezifische totale Atemwegswiderstand (sRAW<sub>tot</sub>), die totale Lungenkapazität (TLC), das thorakale Gasvolumen (TGV) und das Residualvolumen (RV).

Die Messungen des Gastransfers wurden anhand der Single-Breath-Methode durchgeführt und lieferten den Transferfaktor (TLCO) sowie den Transferkoeffizient bzw. Krogh-Faktor (KCO). Weiterhin wurden in diesem Rahmen mittels Helium-Verdünnungsmethode sowohl die TLC, die funktionelle Residualkapazität (FRC) und das RV, als auch die inspiratorische Vitalkapazität (V<sub>in</sub>) ermittelt.

Aufgrund der klinisch gebräuchlichen Bezeichnung als Diffusion fand dieser Begriff stellvertretend für den Gastransfer auch in der vorliegenden Arbeit

Verwendung. Streng genommen beschreibt die Diffusionskapazität jedoch lediglich den Übertritt von Gas in Abhängigkeit von Austauschfläche, Membrandicke und Diffusionsquotienten. Der TLCO hängt hingegen zusätzlich von der Perfusion der Lunge und der Hb-Affinität ab.

### **2.2.1 Erfassung der Istwerte**

Anstatt die vorhandenen Ist-/Sollwerte des Ganshorn Power Cubes zu übernehmen, wurden zunächst die Istwerte und weitere notwendige Parameter erfasst, um daraus die Ist-/Sollwerte anhand einschlägiger Formeln zu berechnen. Für dieses Vorgehen sprachen mehrere Gründe: Zunächst einmal sollten die spirometrischen Messgrößen auf den neuen Referenzwerten der Global Lung Function Initiative (GLI) 2012 basieren. Weiterhin hatte der Bodyplethysmograf die rFEV1 unter Verwendung der VCin berechnet, was aber in der Studie aus oben genannten Gründen mittels FVCex geschehen sollte. Zudem wurden für die Beurteilung der Resistance andere Grenzwerte verwendet und bei Messung des Gasaustausches fand keine Hb-spezifische Korrektur der entsprechenden Parameter statt. Eine weitere Fehlerquelle war die in seltenen Fällen aufgetretene falsche Eingabe des Patientengeschlechts durch die MTA bei Durchführung der LFD, was sich entsprechend auf alle Sollwerte auswirkte. Insgesamt konnte durch die Erfassung der Istwerte und separate Berechnung der Sollwerte somit eine deutliche Aufwertung der Daten gegenüber der Ausgabe des Bodyplethysmografen erzielt werden.

### **2.2.2 Sollwerte der Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung**

Sowohl die Formeln zur Berechnung der Sollwerte als auch die residuale Standardabweichung (RSD) zur Angabe des Lower Limits of Normal (LLN) und des Upper Limits of Normal (ULN) finden sich für die Variablen VCin bzw. Vin, TLC, FRC bzw. TGV sowie RV in Quanjer et al. (1993).

Für den Atemwegswiderstand RAWtot existiert ein geschlechtsunabhängiger, fixer Sollwert von 0,3 (kPa\*s/l) (Quanjer 1983). Hieraus ergibt sich wiederum auch der Sollwert für sRAWtot durch Multiplikation des konstanten Wertes von RAWtot mit dem individuellen Sollwert der FRC (Matthys 2008).

Die Formel für den Sollwert der TLCO sowie die dazugehörige RSD sind ebenfalls in der Publikation von Quanjer (1983) zu finden. Darauf aufbauend ist eine Berechnung des Sollwerts für KCO durch die Division der beiden Sollwerte von TLCO und TLC möglich (Love und Seaton 1990).

### **2.2.3 Sollwerte der Spirometrie**

Eine Task Force der European Respiratory Society (ERS), welche aus der seit 2008 bestehenden GLI heraus entstanden ist, hat in einer ca. 98.000 gesunde Probanden umfassenden Multi-Center-Studie neue Sollwertformeln und altersabhängige RSDs für die Spirometrie bestimmt, die auf eine Vielzahl ethnischer Gruppen und Personen im Alter von 3-95 Jahren angewendet werden können (Quanjer et al. 2012). Bei dem Vergleich der GLI-Sollwerte mit den Referenzwerten der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl (EGKS) aus dem Jahr 1993 ergeben sich in bestimmten Altersgruppen für die Größen FVCex und FEV1 Unterschiede von bis zu 10%. Auch die Werte der RSD sind qualitativ hochwertiger, da durch die GLI berücksichtigt ist, dass sich diese ab dem 45. Lebensjahr vergrößern (Criée et al. 2015).

Aufgrund dieser Vorteile wurde für die Größen FVCex, FEV1, rFEV1 und PEF eine von der GLI frei zur Verfügung gestellte Software verwendet, die anhand der Istwerte und weiteren Angaben wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und Ethnie die Generierung der Sollwerte und der LLNs/ULNs auf Grundlage der neuen Referenzwerte ermöglichte.

### **2.2.4 Festlegung pathologischer Grenzwerte**

Weit verbreitet in der Auswertung der Lungenfunktionsdiagnostik ist die Verwendung eines fixen Cutoffs des Ist-/Sollwertes für die Beurteilung, ob ein individueller Messwert als pathologisch eingestuft wird oder nicht. Dieses Vorgehen kann zu Fehlinterpretationen führen, da sich die Streuung der LFD-Werte bei Erwachsenen nicht proportional zur Lungenfunktion mit ihren Volumina entwickelt (Quanjer et al. 1993). Deshalb sollte die Verwendung von LLN/ULN bzw. der entsprechenden Perzentile, die sich mit Hilfe der RSD berechnen lassen, gegenüber einem fixen Cutoff vorgezogen werden (ebd.). Dadurch kann

u.a. das Risiko einer Unterdiagnostik bei jungen und einer Überdiagnostik bei älteren Patienten verringert werden.

Die Sollwertformeln und auch die RSDs basieren auf den normalverteilten LFD-Werten eines gesunden Patientenkollektivs, wonach die 5. Perzentile als die Grenze betrachtet werden kann, unterhalb derer sich nur 5% der normalen Bevölkerung befinden und es sich umgekehrt in 95% der Fälle um einen pathologischen Wert handelt (Criée et al. 2015). Demnach sind diese Werte unterhalb der 5. Perzentile für sämtliche LFD-Größen als pathologisch zu betrachten (Pellegrino et al. 2005). Dasselbe Prinzip gilt für Messungen, die sich oberhalb der 95. Perzentile befinden, sofern es sich um LFD-Größen handelt, die pathologisch erhöht sein können, wie dies u.a. bei TLC, RV und TLCO der Fall ist (ebd.). Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Studie mittels der 5. (LLN) bzw. 95. (ULN) Perzentile über eine mögliche Pathologie einzelner LFD-Werte entschieden. Da für KCO aufgrund der nicht vorhandenen RSD der Allgemeinbevölkerung kein LLN/ULN berechnet werden konnte, wurde in diesem Fall ersatzweise die Anzahl an Fällen ober- und unterhalb der 100%-Marke dargestellt.

### **2.2.5 Schweregradeinteilung von Ventilationsstörungen**

Neben einzelnen LFD-Größen wurden auch übergeordnete Störungen der Lungenfunktion untersucht, die i.d.R. durch einen entsprechenden Wert unterhalb des LLNs definiert sind und anhand von fixen Ist-/Sollwerten in Schweregrade eingeteilt werden (*Tabelle 4*). Die Obstruktion ist dabei definiert durch eine  $rFEV1 < LLN$  und das Ausmaß der Einschränkung wird anhand der FEV1 (Ist-/Sollwert) kategorisiert, wobei zu beachten ist, dass unter Verwendung der neuen GLI-Sollwerte eine dreistufig anstatt der üblichen fünfstufigen Einteilung genutzt werden sollte (Criée et al. 2015).

Die Restriktion definiert sich über eine  $TLC < 5.$  Perzentile und wird zur Beurteilung der Schwere mittels VC ebenfalls in ein dreistufiges Raster eingeordnet (Criée et al. 2015). Hierfür wurde in dieser Arbeit die FVCex der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) vorgezogen, da sie auf den Ergebnissen der GLI-Studie von 2012 beruht und damit eine höhere Qualität aufweist.

Neben den isolierten Ventilationsstörungen der Obstruktion und Restriktion sind auch kombinierte Beeinträchtigungen möglich, welche sich analog durch entsprechende Werte unterhalb der 5. Perzentile auszeichnen.

Die Überblähung der Lunge kann anhand einer TLC > 120 (Ist-/Sollwert) definiert und mittels RV, TGV oder TLC einem Schweregrad zugeordnet werden, wobei ein Anstieg des RVs meist am frühesten zu beobachten ist und deshalb nach Empfehlung von Criée et al. (2009) Verwendung finden sollte (O'Donnell und Laveneziana 2006).

Zur Definition einer Diffusionsstörung dient ein TLCO < 5. Perzentile und auch die Schweregradeinteilung erfolgt anhand dieser Messgröße (Pellegrino et al. 2005). Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zwischen Kohlenmonoxid und Hämoglobin ist es sinnvoll, den Sollwert um den beim Patienten vorliegenden Hb-Wert zu korrigieren, wofür in dieser Arbeit die Formel von Graham et al. (2017) verwendet wurde.

Das Verhältnis von FEV1/PEF (ml/l\*min<sup>-1</sup>) stellt eine Maßzahl dar, um zu beurteilen, ob eine obere Atemwegsobstruktion vorliegen könnte (Empey 1972). Liegt dieser Wert über 10 und wird aus klinischer Sicht bereits eine Stenose vermutet, so verhärtet sich dadurch der Verdacht, wobei größere Werte einen höheren Schweregrad darstellen (ebd.).

**Tabelle 4: Schweregradeinteilung verschiedener Funktionsstörungen der Lunge.**  
Angabe als Ist-/Sollwert (in %).

Definition	Diffusions- störung: TLCO < LLN	Obstruktion: rFEV1 < LLN	Restriktion: TLC < LLN	Überblähung: TLC > 120%
<b>Schweregrad</b>	TLCO	FEV1	VC	RV
<b>Leicht</b>	>60%	>60%	>60%	>140%
<b>Moderat</b>	40-60%	40-60%	40-60%	140-170%
<b>Schwer</b>	<40%	<40%	<40%	> 170%

### 2.2.6 Qualitätskontrolle der LFD

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt und demnach kein Einfluss auf die Durchführung der LFD genommen werden konnte, wurde die Qualität der Diagnostik mittels verschiedener Parameter quantifiziert. Dafür diente bei der



Spirometrie eine Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurve in Hinblick auf Artefakte, der Geschlossenheit der Kurve und der Verlaufsform des PEFs. Zudem fand eine Kontrolle der Messung des Gastransfers durch Überprüfung des Volumen-Zeit-Diagramms bzgl. der Länge des Atemstopps und möglicher Volumenschwankungen statt. Die Qualität der Werte, welche aus der Bodyplethysmographie hervorgingen, wurde in erster Linie anhand der TGV-Messung beurteilt. Weiterhin bewertete der ausführende MTA routinemäßig die Patientenmitarbeit. Die Ergebnisse hiervon wurden ebenfalls erfasst.

### **2.2.7 Follow-Up-Untersuchung**

Um Aussagen über den Verlauf möglicher Einschränkungen in der Lungenfunktion treffen zu können, wurde, sofern mehrere LFDs vorhanden waren, die zeitlich am nächsten bei der Erstdiagnose liegende auswertbare Folgeuntersuchung in die Studie miteinbezogen. Eine detaillierte Auflistung über die vorhandene Anzahl findet sich in *Tabelle 3*. Der zeitliche Abstand zwischen erster LFD und Follow-Up betrug im Median 7 Monate. Im Rahmen dieses Follow-Ups wurden neben sämtlichen LFD-Parametern und obligaten Größen zur Berechnung der Sollwerte auch der Aktivitätsstatus und der BVAS erneut aufgenommen.

### **2.3 Merkmale zur Beschreibung der Kohorte**

Neben den Variablen der LFD, die im Zentrum der Arbeit standen, wurde eine Reihe weiterer Kennwerte erfasst, um die Kohorte näher beschreiben und etwaige Verknüpfungen bilden zu können. Eine Auflistung dieser Größen mit ausführlicher Erläuterung findet sich in *Anhang 1*, *Anhang 2* und *Anhang 3*.

Grundlegende Variablen waren Identifikationsnummer, Name, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BMI, Zeitpunkt der Erstmanifestation/Erstdiagnose, Anzahl an LFDs und die Spezifizierung der AAV. Während bei GPA und MPA ausschließlich Fälle mit eindeutig gestellten Diagnosen Beachtung fanden, stand bei einigen EGPA-Patienten differenzialdiagnostisch zusätzlich ein hyper-eosinophiles Syndrom (HES) im Raum.

Um mögliche negative Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion zu erkennen, die nicht in Zusammenhang mit der AAV standen, wurden die Patienten danach beurteilt, ob zum Zeitpunkt der LFD eine Begleiterkrankung, Übergewicht, eine positive Raucheranamnese oder anderweitige pulmonale Symptomatik vorlag. Hierbei fanden ausschließlich kardiale und pulmonale Erkrankungen Beachtung, die einen relevanten Einfluss auf die LFD gehabt haben könnten. Bezüglich des Raucherstatus wurden alle Patienten mit Nikotinabusus in der Vergangenheit oder bis zum Zeitpunkt der LFD andauernd zur Gruppe mit positiver Raucheranamnese hinzugerechnet. Zusätzlich erfolgte anhand des BMIs eine detaillierte Auswertung des Gewichtsstatus.

In Hinblick auf die Laborwerte stand die ANCA-Diagnostik im Vordergrund, wobei beachtet werden muss, dass eine Verallgemeinerung der Testergebnisse nicht ohne weiteres möglich war, da die Qualität der ELISA-Tests über den beobachteten Zeitraum hinweg wesentlich verbessert wurde. So hatte zu Beginn der Studie im Jahr 2008 das positive Testergebnis eines IFTs in Verbindung mit entsprechender Klinik ausgereicht, wohingegen mittlerweile der ELISA-Test als primäres laborchemisches Instrument zu betrachten ist (Csernok und Hellmich 2020a).

Weiterhin wurden Retentionsparameter der Niere, Entzündungsparameter, Thrombozyten, Hämoglobinwert, pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung und die Ergebnisse histologischer Befunde von Gewebsentnahmen festgehalten. Bei den EGPA-Patienten erfolgte zusätzlich die Erfassung von Parametern zur Diagnostik einer Eosinophilie sowie der Anwesenheit einer Asthma-Komponente mit entsprechender Medikation.

Von großer Relevanz waren auch Variablen zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, um mögliche Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der LFD beschreiben zu können. Dazu wurden Aktivitätsstatus, EUVAS-Stadium, FFS und BVAS erhoben.

Die Erfassung der Medikation und des entsprechenden Therapiestadiums sollte es ermöglichen, etwaige Unterschiede oder Korrelationen in Bezug auf die LFD feststellen zu können. Dabei fanden sämtliche in Anwendung befindliche Therapieschemata Berücksichtigung.

Weiterhin wurden Organmanifestationen der AAV durch Prüfung der Arztbriefe auf entsprechende Symptome dokumentiert. Dies geschah in Anlehnung an die Unterpunkte des BVAS-Scores, ohne allerdings den zeitlichen Bezug des Scores zu berücksichtigen. Die nahezu obligate Asthma-Komponente der EGPA wurde hingegen als fester Bestandteil der Erkrankung und nicht als gesonderte Lungenmanifestation gewertet.

Zu guter Letzt wurden bei durchgeführter Bildgebung in Form von Röntgen-Thorax oder CT-Thorax die entsprechenden Befunde erfasst und in eine der folgenden Kategorien eingeordnet: Fibrose, Rundherd, narbige Veränderungen, Verdichtung, Emphysem, Bronchialbeteiligung, subglottische Stenose, Hämorrhagie. Etwaige Anzeichen einer Fibrose fanden dabei nur Berücksichtigung, falls diese Diagnose bei dem Patienten auch tatsächlich gestellt war. Weiterhin musste die Diagnose der Stenose und der DAH durch eine endoskopische Untersuchung bestätigt werden, um Berücksichtigung zu finden.

## **2.4 Datenbereinigung**

### **2.4.1 Identifikation und Bewertung von Ausreißern**

Als Ausreißer definiert wurden Werte, die mehr als den 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQA) von dem ersten Quartil nach unten bzw. dem dritten Quartil nach oben entfernt lagen. Im Rahmen dieser Suche erfolgte auch eine Prüfung auf Normalverteilung einer jeden Größe sowie die Bestimmung von Maximum und Minimum.

Für den Großteil der zur Beschreibung der Kohorte erfassten quantitativen Merkmale wurde das jeweilige Boxplot der Gesamtkohorte zur Bestimmung möglicher Ausreißer verwendet. Lediglich bei der ANCA-Diagnostik, den Variablen zur Eosinophilie und den Nierenretentionsparameter wurden diagnosespezifische Boxplots genutzt, da aufgrund unterschiedlicher Krankheitsmanifestation der AAVs eine Betrachtung der Gesamtkohorte nicht zielführend gewesen wäre.

Insgesamt waren über die allgemeinen Merkmale hinweg 65 Ausreißer aufgefallen. Hiervon wurden 61 belassen und 3 fanden keine weitere Berücksichtigung (*Anhang 4*). Ein Fall musste vollständig entfernt werden, da das

Mindestalter zur Aufnahme in die Studie nicht erreicht war. Die Entscheidung zum Ausschluss aus der Studie beruhte im Wesentlichen auf einer Plausibilitätsprüfung bei Betrachtung des Wertes im Kontext zu entsprechenden Vorbefunden des Patienten sowie durch Einordnung in das Gesamtbild.

Zur Bestimmung der Ausreiser für die Größen der 1. LFD (*Anhang 5*) sowie des Follow-Ups (*Anhang 6*) wurde sowohl ein Boxplot der gesamten Kohorte als auch jeweils ein Boxplot nach Aufteilung in GPA, MPA und EGPA herangezogen. Dies war notwendig, da die Art der Lungenmanifestation für jede AAV spezifische Besonderheiten aufweist und demnach auch bei den LFD-Größen mit unterschiedlichen Beeinträchtigungen gerechnet werden musste.

Die Beurteilung eines Ausreisers erfolgte durch Betrachtung der gesamten LFD im Kontext von kardialen und pulmonalen Begleiterkrankungen, BMI, Alter, Qualität der Messvorgänge und Mitarbeit des Patienten während der Durchführung. Bei fehlender Plausibilität wurde die entsprechende Teil-Messung (Spirometrie, Bodyplethysmographie oder Diffusionsmessung mit Helium-Spirometrie) aus welcher der Wert stammte, entfernt. Die Ergebnisse dieses Vorganges finden sich in *Tabelle 5*.

**Tabelle 5: Datenbereinigung – Resultat der Überprüfung der LFD-Werte auf Ausreiser.**

Ausgeschlossene Untersuchung	LFD1 (n=156)	F1 (n=50)
<b>Vollständig</b>	1	0
<b>Spirometrie</b>	3	1
<b>Bodyplethysmographie</b>	8	3
<b>Spirometrie-He mit Diffusion</b>	7	2
<b>Belassen</b>	13	10

Neben diesen Fällen wurden alle Patienten mit einer akuten pulmonalen Erkrankung vollständig aus der Studie ausgeschlossen, um die Aussagekraft der späteren Ergebnisse zu erhöhen. Hierzu zählten insgesamt elf Patienten von LFD1 und F1, die zumeist unter einer Pneumonie oder akuten Bronchitis litten. Diese Patienten wiesen überproportional häufig Ausreiser auf, wohingegen sich Patienten mit chronischen kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen weitgehend in das Bild der Gesamtkohorte einreichten und deshalb in der Studie

belassen wurden. Jedoch erfolgte diesbezüglich eine Subgruppenanalyse, in welcher es zu einer Gegenüberstellung der LFD-Parameter von Patienten mit und ohne chronische Herz-Kreislaufkrankungen kam, um den Einfluss derselben auf die Gesamtergebnisse abschätzen zu können.

Im Zusammenhang mit der Suche nach Ausreißern wurden zusätzlich alle Patienten, die eine als schlecht oder mittelmäßig bewertete Mitarbeit aufwiesen, in Bezug auf die Durchführung der LFD untersucht. Von diesen 25 Fällen, die bereits größtenteils durch Ausreißer aufgefallen waren, konnten 13 unverändert belassen und bei 12 Fällen lediglich ein Teil der Messungen berücksichtigt werden.

#### **2.4.2 Diskrepanz zwischen Bodyplethysmographie und Helium-Verdünnungsmethode**

Bei Betrachtung der LFDs war aufgefallen, dass für einige Patienten deutliche Unterschiede zwischen den anhand der Bodyplethysmographie erhobenen Werten TLC-B, TGV-B und RV-B sowie den mittels Heliumdilution gewonnenen Größen TLC-He, FRC-He und RV-He aufgetreten waren. Während kleinere Abweichung zugunsten größerer Werte der Bodyplethysmographie pathophysiologisch möglich sind, ist der umgekehrte Fall nur durch Messungenauigkeiten erklärbar. Aus diesem Grund wurden alle Fälle ermittelt und überprüft, bei welchen die TLC-He über 15%-Punkte größer oder 30%-Punkte kleiner war als die TLC-B. Aufgrund des Auftretens allgemeiner Messungenauigkeiten fanden geringere Abweichungen keine Beachtung.

Um zu bestimmen, welche der Messungen zu verwerfen waren, wurden einige allgemeine Faktoren berücksichtigt. Hierzu gehörten u.a. Alter, Gewichtsstatus, Mitarbeit des Patienten während der Untersuchung, Vorerkrankungen, pulmonale Beteiligung im Rahmen der Vaskulitis, Befunde aus Bildgebungsverfahren und Befunde früherer LFDs.

Weiterhin lag ein besonderes Augenmerk auf den Kurven der jeweiligen Untersuchung: Die Qualität der Volumen-Zeit-Kurve der Diffusionsmessung wurde für gut befunden, wenn als Voraussetzung eine Atemhaltezeit von zehn Sekunden, eine Abwesenheit von nennenswerten Volumenschwankungen

während dieser Zeit und eine VCin-He von mindestens 90% der FVCex gegeben war (Köhler et al. 2010). Zudem sollten die Kurvenverläufe der He- und CO-Konzentration möglichst frei von Artefakten sein.

Bei der Bodyplethysmographie wiederum lag der Fokus auf einer validen TGV-Messung, die nach Wanger et al. (2005) insbesondere durch folgende Eigenschaften zu prüfen ist: Vor Beginn des Atemmanövers muss zunächst eine stabile Atmung mit konstantem endexpiratorischem Level vorliegen. Daraufhin wird der Shutter für drei Sekunden vorgeschaltet und nun sollte mit einer Frequenz von 30-60 Atemzügen pro Minute sowie einem Druck von etwa 1kPa regelmäßig aus- und eingeatmet werden. Optimalerweise ist eine Serie von 3-5 Messungen aufzuzeichnen, deren Minimum und Maximum sich nicht mehr als 5% voneinander unterscheiden.

In Zusammenschau dieser Kriterien wurde am Ende die Validität der jeweiligen Messungen eingeschätzt und über deren weiteren Verbleib in der Studie entschieden. In Einzelfällen war ein Ausschluss einer der beiden Messungen nicht ausreichend begründbar und beide wurden beibehalten. Die Ergebnisse der Diskrepanz-Prüfung sind in *Tabelle 6* aufgeführt.

**Tabelle 6: Datenbereinigung – Ergebnis der Diskrepanz-Prüfung zwischen Bodyplethysmographie und Heliumdilutionsmessung.**

*Es erfolgte eine Prüfung aller Werte mit einer Differenz > 30% von TLC-B – TLC-He und einer Differenz > 15% von TLC-He – TLC-B. B = Bodyplethysmographie, S = Spirometrie-He mit Diffusion.*

Ausgeschlossene Untersuchung	LFD1 (n=156)		F1 (n=50)	
	B < S	B > S	B < S	B > S
Spirometrie-He mit Diffusion	7	1	1	2
Bodyplethysmographie	20	3	10	0
Belassen	5	1	1	0

### 2.4.3 Qualitätsbeurteilung und Stichprobenumfang

Durch die Überprüfung der LFDs bezüglich Ausreiser, eingeschränkter Mitarbeit sowie hoher Diskrepanzen konnte bereits ein Großteil der nicht verwendbaren Messungen identifiziert werden. Um die Qualität des Datensatzes weiter zu erhöhen, wurden abschließend noch einmal alle LFDs überprüft, die bis dato kein Kontrollverfahren durchlaufen hatten. Dabei waren wiederum sämtliche Kriterien, die bereits für die Bewertung der Ausreiser sowie der Diskrepanzen Anwendung

fanden, maßgeblich. Über die 1. LFD und das Follow-Up verteilt waren bei dieser finalen Prüfung insgesamt zwei Spirometrien, neun Bodyplethysmographien, zwei Helium-Spirometrien und eine komplette LFD derart auffällig, dass sie in der Studie nicht berücksichtigt werden konnten.

Eine abschließende Zusammenfassung aller Messwerte, die von der Studie ausgeschlossen werden mussten, findet sich in *Tabelle 7*.

**Tabelle 7: Ergebnisübersicht über die Datenbereinigung der LFD.**

Zusammenfassung der Prüfung auf Ausreiser, Diskrepanz zwischen Bodyplethysmographie und Spirometrie-He, sowie der abschließenden Qualitätsbeurteilung.

Ausgeschlossene Untersuchung	LFD1 (n=156)	F1 (n=50)
<b>Vollständig</b>	9	7
<b>Spirometrie</b>	5	1
<b>Bodyplethysmographie</b>	33	13
<b>Spirometrie-He mit Diffusion</b>	12	4
<b>Belassen</b>	100	25

Es handelt sich hierbei nicht exakt um die Summe der vorherigen Prüfverfahren, da einige wenige Messungen sowohl als Ausreiser als auch durch ihre Diskrepanz aufgefallen waren. Zudem sollte erwähnt werden, dass die Fälle der vollständigen Löschung meist durch eine akute pulmonalen Erkrankung begründet gewesen waren und hingegen nur selten aufgrund fehlender Verwendbarkeit der Messung an sich.

Die nach Abschluss der Datenbereinigung aktualisierte Fallzahl der Studie beläuft sich auf 147 Patienten (*Tabelle 8*).

**Tabelle 8: Stichprobenumfang und verwertbare LFD-Untersuchungen nach Datenbereinigung.**

S=Spirometrie, B=Bodyplethysmographie, S-He=Spirometrie-Helium mit Diffusionsmessung.

	Stichprobenumfang		LFD1			F1		
	LFD1	F1	S	B	S-He	S	B	S-He
<b>GPA</b>	81	20	80	52	64	19	11	17
<b>MPA</b>	37	14	35	22	29	14	11	11
<b>EGPA</b>	29	9	27	17	25	9	7	7
<b>Gesamt</b>	147	43	142	91	118	42	29	35

## **2.5 Statistisches Vorgehen und verwendete Tests**

### **2.5.1 Allgemeines zur statistischen Herangehensweise**

Die Erfassung und Codierung der Daten erfolgte in Tabellen mit Hilfe von „Microsoft Excel 2019“. Nach Abschluss der Erfassung wurden die Daten in ein SPSS-Dateiformat zur weiteren Auswertung mit „IBM SPSS Statistics Version 27“ transformiert. Die Erhebung von Häufigkeiten und statistischer Kennzahlen sowie die Durchführung statistischer Tests fanden mit diesem Programm statt. Vor der eigentlichen Auswertung wurde ein entsprechendes Konzept hierfür erstellt. Auf Grundlage dessen folgte eine statistische Beratung durch Dr. You-Shan Feng aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (IKEAB) des Universitätsklinikums Tübingen.

Eine relative Anzahl in Prozent wurde auf eine Nachkommastelle gerundet, ebenso wie die Angaben zum Median mit entsprechendem Interquartilsabstand. Weitere allgemeine statistische Kennzahlen wurden auf zwei und die Ergebnisse statistischer Tests auf drei Nachkommastellen gerundet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte zur besseren Veranschaulichung in einigen Fällen mittels Streudiagramm.

Da einige der LFD-Größen sowohl pathologisch vermindert als auch erhöht sein können, wurde stets zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  getestet. Für grundlegende Fragestellungen fand eine Auswertung aller Variablen der Lungenfunktion statt. Spezifische Analysen wurden ausschließlich mit FVC<sub>ex</sub>, rFEV<sub>1</sub>, RAW<sub>tot</sub>, TLC und TLCO durchgeführt. Wie bereits in *Kapitel 2.2.4* erörtert, erfolgte die Einteilung der Werte in pathologisch/physiologisch anhand von LLN und ULN.

### **2.5.2 Prüfung auf Normalverteilung**

Eine Überprüfung der Verteilungsform wurde für die einzelnen Analysen in Hinblick auf die zu verwendenden Kennzahlen und die passende Testauswahl durchgeführt. Dafür kamen verschiedene Kennwerte wie Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, Perzentilen, Schiefe und Kurtosis, Stichprobengröße sowie grafische Elemente in Form von Histogramm und QQ-



Plot zum Einsatz. Zudem wurde ein Shapiro-Wilk-Test auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  ausgegeben und in die Beurteilung einbezogen. Die Beschreibung normalverteilter Variablen erfolgte durch Mittelwert und Standardabweichung, wohingegen bei anderen Verteilungen der Median mit dem Interquartilsabstand angegeben wurde.

### **2.5.3 Einstichproben-Test**

Der schließende Teil umfasste eine Reihe statistischer Auswertungen, beginnend mit der Prüfung auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz zwischen der gesunden Allgemeinbevölkerung, welche durch die Sollwerte repräsentiert ist, und der Studienkohorte. Es fanden zwei verschiedene Tests Anwendung, die je nach erfüllten Voraussetzungen verwendet wurden:

Für den Einstichproben-t-Test gehörten hierzu die Unverbundenheit der Messwerte, eine verhältnisskalierte Prüfgröße sowie eine Normalverteilung. Konnten diese Voraussetzungen nicht erfüllt werden, wurde der Einstichproben-Wilcoxon-Test eingesetzt, der lediglich eine Unverbundenheit der Messwerte sowie eine mindestens ordinalskalierte Messgröße verlangt. Demzufolge fand bei normalverteilten Größen die Untersuchung des Mittelwerts als zentrale Tendenz und bei nicht-normalverteilten Variablen des Medians statt.

Um die Bedeutung des Ergebnisses zu quantifizieren, wurde für den t-Test Cohen's d als Effektstärke berechnet. Bei Stichproben  $n < 20$  kam das durch Bessel-Korrektur angepasste Hedge's g zum Einsatz. Für Werte zwischen 0,2-0,5 besteht ein schwacher, zwischen 0,5-0,8 ein mittlerer und über 0,8 ein starker Zusammenhang. Die Effektstärke für den Wilcoxon-Test wurde mit Pearson's r angegeben, welches ab 0,1 einen schwachen, ab 0,3 einen mittleren und ab 0,5 einen starken Effekt nachweist.

### **2.5.4 Test auf Unterschied zweier unabhängiger Stichproben**

In mehreren Kapiteln war es aufgrund der Fragestellung notwendig, die zentrale Tendenz zweier Subgruppen miteinander zu vergleichen. Zur Anwendung kam hierbei der t-Test zweier unabhängiger Stichproben, sofern eine Unverbundenheit der Messwerte, eine abhängige verhältnisskalierte Variable,

eine unabhängige Variable zur Bildung der Gruppen, Varianzhomogenität sowie Normalverteilung vorlagen. Die Varianzhomogenität wurde dabei mithilfe des Levene-Tests geprüft. War keine Varianzhomogenität vorhanden, kam anstelle des t-Tests der modifizierte Welch-Test zum Einsatz.

Falls die Gruppen keine Normalverteilung aufwiesen, eignete sich als nicht-parametrisches Äquivalent zum t-Test der Mann-Whitney-U-Test. Dabei wurde für hinreichend große Stichproben ( $n_1 + n_2 > 30$ ) die asymptotische Signifikanz angegeben und für kleinere Stichproben die exakte Signifikanz.

Die Angabe der Effektstärke des t-Tests erfolgte i.d.R. anhand von Cohen's d. Mittels Bessel-Korrektur wurde Hedges g berechnet und verwendet, falls der Stichprobenumfang für mindestens eine Gruppe unter 20 lag. Die Effektstärke des Mann-Whitney-U-Tests wurde wiederum mit Pearson's r beziffert.

### **2.5.5 Multiple lineare Regression**

Eine lineare Regression fand Verwendung, um den Einfluss allgemeiner Beeinträchtigungen und auffälliger Befunde aus der Bildgebung auf die Lungenfunktion zu untersuchen.

Zur Überprüfung der Voraussetzungen gehörte zunächst die Untersuchung der abhängigen Variable auf Ausreißer und Verteilungsform. Ebenso wurden die standardisierten Residuen bzgl. Extremwerten sowie Normalverteilung anhand eines PP-Diagrammes geprüft. In diesem Zusammenhang erfolgte auch die Angabe der relativen Anzahl an Werten, die mehr als zwei Standardabweichungen vom arithmetischen Mittel entfernt lagen. Weiterhin fand für die standardisierten Residuen sowohl ein Test auf Autokorrelation mithilfe des Durbin-Watson-Wertes statt als auch eine Prüfung auf Linearität und Homoskedastizität mittels Streudiagramm. Zudem wurden die Prädiktoren anhand des Variance Inflation Factors (VIF) und des Konditionsindex auf Multikollinearität hin untersucht.

Zur Bestimmung der Güte des Modells kam der angepasste Korrelationskoeffizient  $|R^2|$  zum Einsatz, dessen Einteilung nach Cohen in schwach (0,02), moderat (0,13) und stark (0,26) erfolgte. Die dazugehörige F-Statistik beruhte auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$ .

Weitere wichtige Parameter zur Interpretation der Ergebnisse waren der Regressionskoeffizient  $B$  mit einem 95%-Konfidenzintervall und dessen standardisierter Koeffizient  $\beta$  mit entsprechendem Test auf Signifikanz ( $\alpha = 5\%$ ).

### **2.5.6 Test auf Unterschied zweier abhängiger Gruppen**

Zur Überprüfung der Lungenfunktion im zeitlichen Verlauf wurde auf einen Unterschied in der mittleren Differenz zwischen 1. LFD und Follow-Up hin geprüft. Dies geschah für normalverteilte Differenzen mittels t-Test zweier verbundener Stichproben. In Einzelfällen wurde der Test aufgrund seiner Robustheit gegenüber der Voraussetzung einer Normalverteilung auch bei deren Verletzung verwendet. Zudem erfolgte der Einsatz unabhängig von der Verteilung ab einem Stichprobenumfang von  $N > 30$ . Weitere Voraussetzungen für den Test waren eine Verbundenheit sowie Unabhängigkeit der Messungen, eine mindestens intervallskalierte abhängige Variable und eine unabhängige Variable.

### **2.5.7 Korrelationsanalyse**

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und der Lungenfunktion zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei vorliegender Normalverteilung der Variablen bzw. einem Stichprobenumfang von  $N > 30$  erfolgte die Auswertung nach Bravais-Pearson und in allen anderen Fällen nach Spearman. Notwendig hierfür waren eine Unabhängigkeit der Messwerte sowie mindestens intervallskalierte Variablen.

### **2.5.8 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)**

Um den Einfluss des Aktivitätsstatus auf die Lungenfunktion zu untersuchen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Notwendige Voraussetzungen waren die Unabhängigkeit der Messwerte, eine abhängige metrische sowie eine unabhängige nominal skalierte Variable, Normalverteilung der Subgruppen bzw. Stichprobenumfang von  $N > 30$  und Varianzhomogenität. Aufgrund der Robustheit der Methode gegenüber der Normalverteilungsannahme wurde in Einzelfällen eine Verletzung akzeptiert. Die Prüfung auf Varianzhomogenität erfolgte mittels Levene-Test. Bei Nichterfüllen

dieser Voraussetzung wurden die Ergebnisse der Welch-ANOVA und ggf. des Games-Howell post-hoc-Tests interpretiert.

Als Maß für die Effektgröße des Haupteffektes diente das Eta-Quadrat. Die Einteilung des Effekts orientierte sich an den Vorgaben von Cohen mit schwach (0,01- 0,06), moderat (0,06 – 0,14) und stark ( $> 0,14$ ).

Der post-hoc-Test wurde zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Aufgrund von  $\alpha$ -Fehlerkumulierung fand eine Korrektur der Ergebnisse nach Tukey statt.

### **3. Ergebnisse**

Der Ergebnisteil gliedert sich in mehrere Abschnitte, beginnend mit der deskriptiven Auswertung einer Reihe von Merkmalen, die neben den LFD-Werten erhoben wurden und die Kohorte beschreiben. Daraufhin folgt die Darstellung der LFD-Größen mittels Kennzahlen, wozu auch die Aufschlüsselung verschiedener Ventilationsstörung gehört. Als Übergang in den Teil der schließenden Statistik werden die zentralen Tendenzen einer jeden LFD-Größe auf Unterschiede zur gesunden Allgemeinbevölkerung geprüft und daraufhin die Ergebnisse der einzelnen AAVs miteinander verglichen. In den sich anschließenden Tests wird die Bedeutung einer pulmonalen Manifestation der AAV sowie zusätzlicher Faktoren, die sich auf die LFD auswirken können, untersucht. Es folgen weitere Subgruppenanalysen, eine Verlaufsbeobachtung, Tests auf einen Zusammenhang zu bildgebenden Verfahren und eine Prüfung auf Korrelation zu Variablen der Krankheitsaktivität. Je nach Analyse wurde hierbei lediglich eine Auswahl an LFD-Größen betrachtet.

Grundsätzlich sind Prozentangaben im Fließtext auf ganze Werte gerundet und etwaige Verhältnisangaben dienen als Orientierung ohne Anspruch auf mathematische Exaktheit. Weiterhin wird aufgrund der Leserlichkeit, wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln auf eine gendernormierte Schreibweise verzichtet.

#### **3.1 Allgemeine Merkmale zur Beschreibung der Kohorte**

Um ein erstes klinisches Bild der Studienpopulation zu vermitteln, wurde eine Vielzahl von allgemeinen sowie krankheitsspezifischen Parametern erfasst und im folgenden Kapitel in mehreren Tabellen veranschaulicht.

In *Tabelle 9* finden sich Diagnose, Geschlechtsverteilung und ANCA-Status sowie Merkmale zur Beschreibung der Aktivität der Vaskulitis. Etwa 2/3 aller Patienten waren weiblich. Mit 55% (81) stellte die GPA die häufigste AAV in der Kohorte dar, gefolgt von der MPA mit 25% (37) und der EGPA mit 20% (29).

Während die GPA-Patienten in 79% (64) der Fälle cANCAs aufwiesen, waren alle MPA-Patienten pANCA-positiv. Bei der EGPA-Kohorte wiederum war der ANCA-Status für 79% (23) negativ.

Das EUVAS-Stadium „generalisiert“ umfasste mit 61% (71) die meisten AAV-Patienten, wobei anzumerken ist, dass das Stadium „lokal“ nur für die GPA und alle anderen Stadien jeweils wiederum ausschließlich für GPA und MPA definiert sind.

**Tabelle 9: Diagnose, Geschlecht, ANCA-Status und Aktivitätsparameter der Vaskulitis.**

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Dia- gnose	GPA							81	55,1%
	MPA							37	25,2%
	EGPA							29	19,7%
	Gesamt							147	100%
Ge- schlecht	männlich	26	32,1%	11	29,7%	12	41,4%	49	33,3%
	weiblich	55	67,9%	26	70,3%	17	58,6%	98	66,7%
ANCA- Status	negativ	8	9,9%	0	0,0%	23	79,3%	31	21,1%
	cANCA-positiv	64	79,0%	0	0,0%	1	3,4%	65	44,2%
	pANCA-positiv	9	11,1%	37	100%	5	17,2%	51	34,7%
EUVAS	lokal	11	13,8%	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	11	9,4%
	frühsystemisch	22	27,5%	9	24,3%	n.a.	n.a.	31	26,5%
	generalisiert	44	55,0%	27	73,0%	n.a.	n.a.	71	60,7%
	schwer	1	1,3%	0	0,0%	n.a.	n.a.	1	0,9%
	refraktär	2	2,5%	1	2,7%	n.a.	n.a.	3	2,6%
FFS 2009	0	26	57,8%	5	22,7%	10	34,5%	41	42,7%
	1	12	26,7%	12	54,5%	10	34,5%	34	35,4%
	2	7	15,6%	4	18,2%	8	27,6%	19	19,8%
	3-5	0	0,0%	1	4,5%	1	3,4%	2	2,1%
Aktivitäts- -status	Erstmanifestation	24	29,6%	23	63,9%	8	27,6%	55	37,7%
	Rezidiv-major	6	7,4%	2	5,6%	0	0,0%	8	5,5%
	Rezidiv-minor	17	21,0%	4	11,1%	8	27,6%	29	19,9%
	Remission	26	32,1%	5	13,9%	10	34,5%	41	28,1%
	Refraktär	2	2,5%	1	2,8%	2	6,9%	5	3,4%
	Low Activity Disease State	6	7,4%	1	2,8%	1	3,4%	8	5,5%

Der FFS zur Prognoseeinschätzung betrug für die GPA in 58% (26) einen Wert von 0 und in ca. ¼ der Fälle einen Wert von 1, wohingegen diese Verhältnisse bei der MPA in etwa umgekehrt waren und bei der EGPA mit jeweils 35% (10) ausgeglichen. Der Aktivitätsstatus zum Zeitpunkt der LFD lautete mit 38% (55)

am häufigsten Erstmanifestation, an zweiter Stelle folgte die Remission mit 28% (41) und ein Rezidiv war bei 25% (37) der Aufnahmegrund.

Von der Gesamtkohorte wiesen 74% (108) mindestens ein Attribut auf, welches das Potenzial hatte, die Ergebnisse der LFD zu beeinflussen (*Tabelle 10*): So gaben 59% (30) der Patienten einen aktuellen oder vergangenen Nikotinabusus an, wobei allerdings auf die geringe Stichprobengröße hingewiesen sei. Unter einer kardialen oder pulmonalen Begleiterkrankung litten 27% (40), Übergewicht wiesen 54% (79) der Patienten auf und pulmonale Symptome zum Zeitpunkt der LFD waren bei 36% (53) vorhanden. Diese sind in *Tabelle 11* weiter aufgeschlüsselt. Eine detaillierte Auflistung aller Merkmale zur Beschreibung der Kohorte findet sich in *Anhang 1*, *Anhang 2* und *Anhang 3*.

**Tabelle 10: Faktoren mit potenziellem Einfluss auf die Lungenfunktionsdiagnostik.**

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Beeinträchtigung	Nein	22	27,2%	9	24,3%	8	27,6%	39	26,5%
	Ja	59	72,8%	28	75,7%	21	72,4%	108	73,5%
Raucherstatus	Nichtraucher	15	44,1%	4	40,0%	2	28,6%	21	41,2%
	Raucher	19	55,9%	6	60,0%	5	71,4%	30	58,8%
Begleiterkrankung	Keine	62	76,5%	21	56,8%	24	82,8%	107	72,8%
	Kardial	5	6,2%	8	21,6%	5	17,2%	18	12,2%
	Pulmonal	12	14,8%	6	16,2%	0	0,0%	18	12,2%
	Kombiniert	2	2,5%	2	5,4%	0	0,0%	4	2,7%
Gewichtszustand	Untergewicht	3	3,7%	0	0,0%	1	3,4%	4	2,7%
	Normalgewicht	33	40,7%	18	48,6%	13	44,8%	64	43,5%
	Präadipositas	24	29,6%	14	37,8%	7	24,1%	45	30,6%
	Adipositas Grad I	14	17,3%	1	2,7%	4	13,8%	19	12,9%
	Adipositas Grad II	7	8,6%	2	5,4%	1	3,4%	10	6,8%
	Adipositas Grad III	0	0,0%	2	5,4%	3	10,3%	5	3,4%
Pulmonale Symptomatik	Keine pulmonale Symptomatik	53	65,4%	23	62,2%	18	62,1%	94	63,9%
	Pulmonale Symptomatik anwesend	28	34,6%	14	37,8%	11	37,9%	53	36,1%

Die Auswertung zu Organmanifestationen umfasste zehn Kategorien, die in *Tabelle 12* dargestellt sind. Wie in *Kapitel 2.3* beschrieben, wurden die Manifestationen in Anlehnung an die Kategorien des BVAS erfasst, die kumulativ seit Krankheitsbeginn aufgetreten waren. Im Durchschnitt klagten 76% (112) aller Patienten über Allgemeinsymptome, was damit den häufigsten Symptomkomplex

darstellte. Dahinter folgte eine HNO-Beteiligung mit 67% (98), die bei GPA und EGPA über 80% und demgegenüber bei der MPA unter 20% lag.

**Tabelle 11: Pulmonale Symptome zum Zeitpunkt der Lungenfunktionsdiagnostik.**

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Dyspnoe	Nein	60	74.1%	27	73.0%	19	65.5%	106	72.1%
	Ja	21	25.9%	10	27.0%	10	34.5%	41	27.9%
Husten	Nein	66	81.5%	30	81.1%	20	69.0%	116	78.9%
	Ja	15	18.5%	7	18.9%	9	31.0%	31	21.1%
Stridor	Nein	77	95.1%	37	100%	25	86.2%	139	94.6%
	Ja	4	4,94%	0	0,00%	4	13.8%	8	5,44%
Schmerzen	Nein	76	93.8%	36	97.3%	29	100%	141	95.9%
	Ja	5	6,17%	1	2,70%	0	0,00%	6	4,08%

**Tabelle 12: Organmanifestation der AAVs in Anlehnung an den BVAS.**

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Allgemein-symptomatik	Nein	19	23,5%	6	16,2%	10	34,5%	35	23,8%
	Ja	62	76,5%	31	83,8%	19	65,5%	112	76,2%
Haut	Nein	63	77,8%	33	89,2%	21	72,4%	117	79,6%
	Ja	18	22,2%	4	10,8%	8	27,6%	30	20,4%
Augen und Schleimhäute	Nein	64	79,0%	35	94,6%	27	93,1%	126	85,7%
	Ja	17	21,0%	2	5,4%	2	6,9%	21	14,3%
HNO	Nein	14	17,3%	30	81,1%	5	17,2%	49	33,3%
	Ja	67	82,7%	7	18,9%	24	82,8%	98	66,7%
Herz	Nein	79	97,5%	34	91,9%	17	58,6%	130	88,4%
	Ja	2	2,5%	3	8,1%	12	41,4%	17	11,6%
Abdomen	Nein	78	96,3%	37	100%	26	89,7%	141	95,9%
	Ja	3	3,7%	0	0,0%	3	10,3%	6	4,1%
Renal	Nein	55	67,9%	19	51,4%	27	93,1%	101	68,7%
	Ja	26	32,1%	18	48,6%	2	6,9%	46	31,3%
PNS	Nein	61	75,3%	25	67,6%	15	51,7%	101	68,7%
	Ja	20	24,7%	12	32,4%	14	48,3%	46	31,3%
ZNS	Nein	74	91,4%	32	86,5%	28	96,6%	134	91,2%
	Ja	7	8,6%	5	13,5%	1	3,4%	13	8,8%
Pulmo	Nein	31	38,3%	17	45,9%	10	34,5%	58	39,5%
	Ja	50	61,7%	20	54,1%	19	65,5%	89	60,5%



Von einer pulmonalen Manifestation waren 61% (89) der Gesamtkohorte betroffen, wobei die annähernd obligate Asthma-Komponente bei den EGPA-Patienten in dieser Statistik keine Berücksichtigung fand. Die möglichen Formen der Lungenbeteiligung bei AAV-Patienten sind in *Kapitel 1.7* ausführlich beschrieben. Zur Differenzierung pulmonaler Manifestationen wurden radiologische Bildgebungsverfahren und Endoskopien erfasst, deren Häufigkeiten in *Tabelle 13* und die dazugehörigen Befunde in *Tabelle 14* dargestellt sind. Lediglich 17% (25) wiesen keinerlei Diagnostik auf, wohingegen sich zusammengefasst über die Hälfte der Patienten einer CT unterzogen hatte.

**Tabelle 13: Angewandte radiologische und invasive Diagnostik.**

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Unter- suchung	Keine	13	16,0%	3	8,1%	9	31,0%	25	17,0%
	CT	40	49,4%	22	59,5%	6	20,7%	68	46,3%
	Röntgen	21	25,9%	7	18,9%	11	37,9%	39	26,5%
	CT + Röntgen	3	3,7%	1	2,7%	1	3,4%	5	3,4%
	Radiologie + Bronchoskopie	4	4,9%	4	10,8%	2	6,9%	10	6,8%

Eine Lungenfibrose war ausschließlich bei MPA-Patienten und hier wiederum in 30% (11) der Fälle diagnostiziert worden. Rundherde fanden sich bei 34% (23) der GPA- und 10% (2) der EGPA-Patienten. Emphysem, Verdichtungen und narbige Veränderungen wurden für jeweils ca. 1/5 der AAV-Patienten festgestellt. Die Verdichtungen waren bei der EGPA mit 30% (6) über doppelt so häufig wie bei der GPA. Eine bronchiale Beteiligung und eine diffuse alveoläre Hämorrhagie wiesen überwiegend MPA-Patienten mit 24% (8) bzw. 12% (4) auf, wohingegen subglottische Stenosen mit 7% (5) nur bei GPA-Patienten zu finden waren.

Bei der GPA wurden 82 Biopsien durchgeführt, von denen 29% (24) ein negatives und 71% (58) ein positives Ergebnis aufwiesen (*Tabelle 15*). Innerhalb der AAV-Kohorte war das am häufigsten positiv biopsierte Gewebe die Niere mit 89% (32), gefolgt von der Haut und der Lunge mit 86% (6) bzw. 77% (24).

**Tabelle 14: Befunde radiologischer Untersuchungen und invasiver Diagnostik.**

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Lungenfibrose	Nein	81	100%	26	70,3%	29	100%	136	92,5%
	Ja	0	0,0%	11	29,7%	0	0,0%	11	7,5%
Rundherd	Nein	45	66,2%	32	100%	18	90,0%	95	79,2%
	Ja	23	33,8%	0	0,0%	2	10,0%	25	20,8%
Narbige Veränderung	Nein	52	76,5%	23	71,9%	19	95,0%	94	78,3%
	Ja	16	23,5%	9	28,1%	1	5,0%	26	21,7%
Verdichtung	Nein	59	86,8%	24	75,0%	14	70,0%	97	80,8%
	Ja	9	13,2%	8	25,0%	6	30,0%	23	19,2%
Emphysem	Nein	57	83,8%	24	75,0%	15	75,0%	96	80,0%
	Ja	11	16,2%	8	25,0%	5	25,0%	24	20,0%
Bronchialbeteiligung	Nein	66	97,1%	26	76,5%	20	100%	112	91,8%
	Ja	2	2,9%	8	23,5%	0	0,0%	10	8,2%
Subglottische Stenose	Nein	65	92,9%	34	100%	20	100%	119	96,0%
	Ja	5	7,1%	0	0,0%	0	0,0%	5	4,0%
Diffus alveoläre Hämorrhagie	Nein	67	98,5%	30	88,2%	20	100%	117	95,9%
	Ja	1	1,5%	4	11,8%	0	0,0%	5	4,1%

**Tabelle 15: Biopsie-Ergebnisse.**

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Biopsie Haut	negativ	0	0,0%	0	0,0%	1	20,0%	1	14,3%
	positiv	1	100%	1	100%	4	80,0%	6	85,7%
Biopsie Lunge	negativ	4	18,2%	1	100%	2	25,0%	7	22,6%
	positiv	18	81,8%	0	0,0%	6	75,0%	24	77,4%
Biopsie Nase	negativ	14	56,0%	0	0,0%	0	0,0%	14	56,0%
	positiv	11	44,0%	0	0,0%	0	0,0%	11	44,0%
Biopsie Niere	negativ	2	10,5%	1	6,3%	1	100%	4	11,1%
	positiv	17	89,5%	15	93,8%	0	0,0%	32	88,9%
Biopsie Andere	negativ	4	26,7%	1	11,1%	3	37,5%	8	25,0%
	positiv	11	73,3%	8	88,9%	5	62,5%	24	75,0%

Eine detaillierte Auflistung medikamentöser Maßnahmen vor Aufnahme und nach Entlassung der Patienten findet sich in *Tabelle 16*: Die zuletzt angewandte RI-Therapie vor der LFD bestand bei ca. einem Drittel aller AAV-Patienten aus GCS und CYC. Unmittelbar vor der Aufnahme wurden 24% (34) der Patienten nicht

behandelt. Eine Monotherapie mit GCS zeigte sich zu diesem Zeitpunkt bei MPA und EGPA mit 38% über doppelt so oft wie bei der GPA mit 18%.

**Tabelle 16: Medikamentöse Behandlung und Therapiestadien.**

RI=Remissionsinduktion, GCS=Glucocorticosteroide, CYC=Cyclophosphamid, RTX=Rituximab, MTX=Methotrexat, AZA=Azathioprin, LEF=Leflunomid

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Zuletzt angewandte RI-Medikation	Keine	23	31,1%	18	48,6%	8	32,0%	49	36,0%
	GCS + CYC	20	27,0%	11	29,7%	8	32,0%	39	28,7%
	GCS + RTX	15	20,3%	1	2,7%	0	0,0%	16	11,8%
	GCS + MTX	7	9,5%	2	5,4%	0	0,0%	9	6,6%
	Andere	9	12,2%	5	13,5%	9	36,0%	23	16,9%
Therapiestadium bei Aufnahme	Keines	28	35,9%	21	56,8%	7	24,1%	56	38,9%
	Remissionsinduktion	10	12,8%	7	18,9%	3	10,3%	20	13,9%
	Remissionserhaltung	40	51,3%	9	24,3%	19	65,5%	68	47,2%
Medikation bei Aufnahme	Keine	20	25,6%	10	27,0%	4	13,8%	34	23,6%
	GCS	14	17,9%	14	37,8%	11	37,9%	39	27,1%
	GCS + AZA	8	10,3%	6	16,2%	4	13,8%	18	12,5%
	GCS + CYC	3	3,8%	4	10,8%	1	3,4%	8	5,6%
	GCS + LEF	6	7,7%	0	0,0%	0	0,0%	6	4,2%
	GCS + MTX	10	12,8%	0	0,0%	5	17,2%	15	10,4%
	GCS + RTX	6	7,7%	1	2,7%	0	0,0%	7	4,9%
	Andere	11	14,1%	2	5,4%	4	13,8%	17	11,8%
Therapiestadium bei Entlassung	Keines	3	3,7%	1	2,7%	1	3,4%	5	3,4%
	Remissionsinduktion	54	66,7%	33	89,2%	17	58,6%	104	70,7%
	Remissionserhaltung	24	29,6%	3	8,1%	11	37,9%	38	25,9%
Medikation bei Entlassung	Keine	4	4,9%	1	2,7%	0	0,0%	5	3,4%
	GCS	6	7,4%	0	0,0%	1	3,6%	7	4,8%
	GCS + AZA	11	13,6%	5	13,5%	4	14,3%	20	13,7%
	GCS + CYC	5	6,2%	15	40,5%	5	17,9%	25	17,1%
	GCS + LEF	2	2,5%	1	2,7%	1	3,6%	4	2,7%
	GCS + MTX	18	22,2%	4	10,8%	14	50,0%	36	24,7%
	GCS + RTX	27	33,3%	11	29,7%	1	3,6%	39	26,7%
	Andere	8	9,9%	0	0,0%	2	7,1%	10	6,8%

Das geläufigste Therapiestadium nach Entlassung war die Remissionsinduktion (104; 71%). Bei den GPA-Patienten wurde am häufigsten eine Kombination von GCS + RTX (27; 33%) verordnet, gefolgt von GCS + MTX (18; 22%). Die Entlassung der MPA-Patienten hingegen erfolgte meist mit GCS + CYC (15;

41%) oder GCS + RTX (11; 30%). Demgegenüber wurde wiederum jeder zweite EGPA-Patient mit einer Kombination aus GCS + MTX entlassen.

In *Tabelle 17* sind speziell für die EGPA relevante Eigenschaften aufgeführt: So wurden bei ca. 2/3 der Patienten im Krankheitsverlauf extravaskuläre Eosinophilen-Infiltrate entdeckt. Ein eosinophiles Asthma war bis auf eine Ausnahme für alle Patienten vorhanden und etwa ¾ der Betroffenen nahm hierfür Medikamente ein. Am häufigsten setzten sich diese aus inhalativen Glucocorticoiden und einem Medikament der LABA-Gruppe zusammen.

**Tabelle 17: Eosinophilen-Infiltrate und Asthma-Symptomatik bei EGPA-Patienten.**

		Diagnose					
		GPA		MPA		EGPA	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
Eosinophilen-Infiltrate extravaskulär	Keine	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	9	31,0%
	Haut	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	5	17,2%
	Herz	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	3	10,3%
	Lunge	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	5	17,2%
	Andere	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	7	24,1%
Eosinophiles Asthma	Nein	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1	3,4%
	Ja	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	28	96,6%
Asthma-Therapie	Keine	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	7	26,9%
	ICS	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0	0,0%
	ICS + LABA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	11	42,3%
	ICS + LAMA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1	3,8%
	ICS + LAMA + LABA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	6	23,1%
	Andere	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1	3,8%

Neben diesen qualitativen Variablen wurde zudem eine Reihe quantitativer Merkmale zur Beschreibung der Kohorte erfasst. Auf Grundlage der Verteilung (*Anhang 7*) erfolgte bei normalverteilten Variablen die Beschreibung durch Mittelwert und Standardabweichung sowie bei allen anderen Größen durch Median und Interquartilsabstand. Die Ergebnisse finden sich in *Tabelle 18*.

Der Median des CRP-Wertes betrug im Durchschnitt  $6,2 \pm 32,1$  mg/l, wobei die MPA mit  $25,6 \pm 69,5$  mg/l den höchsten Wert aufwies. Für die BSG waren die Werte der MPA-Patienten ebenfalls am höchsten. Dieses Bild setzte sich bei den

Leukozyten mit einem Median für die Gesamtkohorte von  $9,6 \times 10^9/l \pm 5,0$  und für die MPA von  $11,2 \times 10^9/l \pm 5,7$  fort. Bei Betrachtung des Hb-Wertes wies die Gesamtkohorte einen Mittelwert von  $13,25 \text{ g/dl} \pm 1,67$  (männlich) bzw.  $12,42 \text{ g/dl} \pm 1,65$  (weiblich) auf. Hier waren wiederum die Werte der MPA für beide Geschlechter am niedrigsten.

**Tabelle 18: Laborparameter und allgemeine Merkmale zur Beschreibung der Kohorte**

Angabe des Mittelwerts  $\pm$  Standardabweichung (NV) oder des Medians  $\pm$  Interquartilsabstand (keine NV, kursiv gedruckt), m=männlich und w=weiblich, LFD1=1. Lungenfunktionsdiagnostik, F1=Follow-Up.

	GPA	MPA	EGPA	Gesamt
Hb-Wert (g/dl) (m.)	13,57 $\pm$ 1,31	12,02 $\pm$ 2,15	13,75 $\pm$ 1,38	13,25 $\pm$ 1,67
Hb-Wert (g/dl) (w.)	12,57 $\pm$ 1,76	11,86 $\pm$ 1,50	12,83 $\pm$ 1,33	12,42 $\pm$ 1,65
CRP (mg/l)	5,7 $\pm$ 22,4	25,6 $\pm$ 69,5	3,7 $\pm$ 6,5	6,2 $\pm$ 32,1
BSG (mm/h) (m.)	25,0 $\pm$ 42,0	56,0 $\pm$ 56,0	13,5 $\pm$ 7,5	22,0 $\pm$ 52,5
BSG (mm/h) (w.)	26,0 $\pm$ 37,0	45,0 $\pm$ 50,0	25,0 $\pm$ 30,5	28,5 $\pm$ 39,0
Leukozyten (10E9/l)	9,2 $\pm$ 4,4	11,2 $\pm$ 5,7	9,0 $\pm$ 4,3	9,6 $\pm$ 5,0
Thrombozyten (10E9/l)	291,0 $\pm$ 122,0	323,0 $\pm$ 124,0	308,0 $\pm$ 106,0	301,0 $\pm$ 118,0
Eosinophile (%)	n.a.	n.a.	5,5 $\pm$ 9,5	n.a.
Eosinophile (10E9/l)	n.a.	n.a.	505,0 $\pm$ 750,0	n.a.
Serumkreatinin (mg/dl) (m.)	1,15 $\pm$ 0,50	1,9 $\pm$ 2,8	1,2 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,5
Serumkreatinin (mg/dl) (w.)	0,9 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,9	0,9 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,4
GFR (ml/min.)	71,90 $\pm$ 28,34	49,14 $\pm$ 28,02	69,86 $\pm$ 22,03	65,77 $\pm$ 28,66
cANCA-Titer (IFT) (reziprok)	80,0 $\pm$ 150,0	0,0 $\pm$ 0,0	20,0 $\pm$ 40,0	n.a.
Anti-PR3 (U/ml)	20,3 $\pm$ 93,8	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	n.a.
pANCA-Titer (IFT) (reziprok)	0,0 $\pm$ 0,0	80,0 $\pm$ 280,0	0,0 $\pm$ 0,0	n.a.
Anti-MPO (U/ml)	0,0 $\pm$ 0,0	78,0 $\pm$ 201,1	0,0 $\pm$ 0,0	n.a.
BVAS	3,0 $\pm$ 8,0	7,5 $\pm$ 9,0	2,0 $\pm$ 6,0	4,0 $\pm$ 9,0
Größe (cm) (m.)	177,15 $\pm$ 7,89	174,36 $\pm$ 8,59	177,42 $\pm$ 6,04	176,59 $\pm$ 7,59
Größe (cm) (w.)	165,20 $\pm$ 7,37	164,00 $\pm$ 8,55	164,00 $\pm$ 6,32	164,67 $\pm$ 7,49
Gewicht (kg) (m.)	78,5 $\pm$ 27,0	80,0 $\pm$ 15,0	81,0 $\pm$ 20,5	79,0 $\pm$ 19,0
Gewicht (kg) (w.)	72,0 $\pm$ 24,0	66,5 $\pm$ 26,0	70,0 $\pm$ 22,0	71,0 $\pm$ 25,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (m.)	25,0 $\pm$ 5,5	25,7 $\pm$ 3,6	26,5 $\pm$ 4,4	25,7 $\pm$ 4,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (w.)	25,9 $\pm$ 9,1	23,95 $\pm$ 6,5	23,7 $\pm$ 9,3	25,4 $\pm$ 8,1
Alter	58,2 $\pm$ 24,1	73,2 $\pm$ 19,0	55,8 $\pm$ 20,8	59,5 $\pm$ 25,9
SpO2 (%)	97,0 $\pm$ 3,0	96,0 $\pm$ 2,0	96,0 $\pm$ 2,0	96,0 $\pm$ 2,0
Erkrankungsdauer (in Monaten)	34,0 $\pm$ 121,0	0,0 $\pm$ 16,0	8,0 $\pm$ 32,0	8,5 $\pm$ 66,0
LFD1 bis F1 (in Monaten)	9,5 $\pm$ 9,0	4,0 $\pm$ 6,0	5,0 $\pm$ 21,0	7,0 $\pm$ 11,0

Der Median der EGPA-Patienten für die absolute Anzahl an Eosinophilen lag bei  $505 \times 10^9/l \pm 750$  und für die relative Anzahl bei  $5,5 \% \pm 9,5$ , was jeweils einem physiologischen Wert entsprach.

Das Serumkreatinin wies für den Median der Gesamtkohorte  $1,2 \text{ mg/dl} \pm 0,5$  (männlich) sowie  $1,0 \text{ mg/dl} \pm 0,4$  (weiblich) auf und lag damit ebenfalls innerhalb der Normwertgrenzen. Die Werte für die MPA waren jedoch mit  $1,9 \text{ mg/dl} \pm 2,8$  (männlich) und  $1,2 \text{ mg/dl} \pm 0,9$  (weiblich) pathologisch erhöht. Ähnlich stellte sich die Situation der GFR mit einem Mittelwert von  $65,77 \pm 28,66 \text{ ml/min.}$  für die Gesamtkohorte und  $49,14 \text{ ml/min.} \pm 28,02$  für die MPA-Patienten dar.

Der Birmingham Vasculitis Activity Score erreichte in der MPA-Gruppe mit einem Median von  $7,5 \pm 9,0$  die höchste Punktzahl. Dahinter reihten sich die GPA mit  $3,0 \pm 8,0$  und die EGPA mit  $2,0 \pm 6,0$  ein.

Die EGPA-Patienten waren mit einem Median von  $55,8 \pm 20,8$  Jahren am jüngsten, gefolgt von der GPA ( $58,2 \pm 24,1$ ) und der MPA ( $73,2 \pm 19,0$ ). Der Median des BMIs betrug für die Gesamtkohorte  $25,7 \pm 4,4$  (männlich) bzw.  $25,4 \pm 8,1$  (weiblich).

Über alle Kohorten hinweg waren zwischen Diagnose der Erkrankung und der ersten Lungenfunktionsdiagnostik  $8,5 \pm 66,0$  Monate vergangen und wiederum  $7,0 \pm 11,0$  Monate zwischen der ersten Messung der Lungenfunktion und dem Follow-Up.

### **3.2 Einzelgrößen der Lungenfunktionsdiagnostik**

Je nach vorliegender Verteilung finden sich für die Größen der Lungenfunktionsdiagnostik in *Tabelle 19* entweder Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand. Bei den beschriebenen Größen handelt es sich um den in Prozent angegebenen Ist-/Sollwert der jeweiligen LFD-Variablen.

Zudem kann *Tabelle 20* die Anzahl pathologisch eingestufte Werte für eine jede LFD-Größe entnommen werden, i.d.R. definiert anhand von LLN und ULN. Lediglich bei den Atemwegswiderständen RAWtot und sRAWtot sowie dem Transferkoeffizienten KCO handelt es sich um fixe Sollwertgrenzen.

Die 147 Patienten der Gesamtkohorte teilen sich auf in 81 GPA-, 37 MPA- und 29 EGPA-Patienten. Eine Prüfung der LFD-Größen auf Normalverteilung ist in *Anhang 8* dargestellt.

**Tabelle 19: Zentrale Tendenz des Ist-/Sollwertes der LFD-Parameter.**

Angabe des Mittelwerts  $\pm$  Standardabweichung (NV) oder des Medians  $\pm$  Interquartilsabstand (keine NV, kursiv gedruckt). Stichprobenumfang *n* in Klammern.

<b>LFD1</b>	<b>GPA</b>	<b>MPA</b>	<b>EGPA</b>	<b>Gesamt</b>
<b>FVCex</b>	78,95 $\pm$ 15,47 (77)	64,5 $\pm$ 31,0 (34)	70,96 $\pm$ 16,12 (26)	75,20 $\pm$ 16,82 (137)
<b>FEV1</b>	79,58 $\pm$ 16,23 (78)	72,32 $\pm$ 18,75 (34)	70,59 $\pm$ 19,66 (27)	76,06 $\pm$ 17,189 (139)
<b>rFEV1</b>	100,32 $\pm$ 10,31 (79)	103,57 $\pm$ 13,78 (35)	96,65 $\pm$ 11,08 (26)	100,45 $\pm$ 11,55 (140)
<b>PEF</b>	70,40 $\pm$ 21,41 (77)	73,18 $\pm$ 22,62 (34)	75,0 $\pm$ 39,0 (26)	71,80 $\pm$ 21,95 (137)
<b>VCin</b>	90,20 $\pm$ 17,06 (61)	84,59 $\pm$ 24,16 (27)	87,0 $\pm$ 23,0 (18)	87,72 $\pm$ 19,08 (106)
<b>RAWtot</b>	101,5 $\pm$ 80,0 (50)	131,5 $\pm$ 67,0 (22)	133,5 $\pm$ 80,0 (18)	113,0 $\pm$ 87,0 (90)
<b>sRAWtot</b>	112,0 $\pm$ 76,0 (50)	126,0 $\pm$ 87,0 (22)	111,0 $\pm$ 122,0 (17)	121,0 $\pm$ 77,0 (89)
<b>TLC</b>	96,60 $\pm$ 14,95 (52)	85,82 $\pm$ 21,20 (22)	95,47 $\pm$ 15,41 (17)	93,78 $\pm$ 17,16 (91)
<b>TGV</b>	106,65 $\pm$ 24,36 (52)	96,09 $\pm$ 26,39 (22)	109,0 $\pm$ 35,0 (17)	103,95 $\pm$ 24,76 (91)
<b>RV</b>	121,46 $\pm$ 31,82 (52)	103,00 $\pm$ 31,27 (22)	119,0 $\pm$ 40,0 (17)	118,10 $\pm$ 32,79 (91)
<b>TLC-He</b>	95,55 $\pm$ 16,53 (64)	90,55 $\pm$ 15,40 (29)	94,0 $\pm$ 19,0 (25)	93,17 $\pm$ 15,83 (118)
<b>FRC-He</b>	95,5 $\pm$ 40,0 (64)	94,0 $\pm$ 36,0 (29)	84,0 $\pm$ 25,0 (25)	93,0 $\pm$ 35,0 (118)
<b>RV-He</b>	101,5 $\pm$ 52,0 (64)	99,0 $\pm$ 37,0 (29)	98,0 $\pm$ 30,0 (25)	100,5 $\pm$ 44,0 (118)
<b>TLCO</b>	91,19 $\pm$ 22,38 (62)	87,17 $\pm$ 29,11 (29)	87,0 $\pm$ 16,0 (23)	89,75 $\pm$ 23,40 (114)
<b>KCO</b>	98,45 $\pm$ 19,76 (62)	96,0 $\pm$ 42,0 (29)	100,0 $\pm$ 30,0 (23)	100,11 $\pm$ 23,56 (114)
<b>Vin</b>	90,27 $\pm$ 20,80 (64)	90,14 $\pm$ 23,15 (29)	84,52 $\pm$ 13,82 (25)	89,02 $\pm$ 20,15 (118)

Für die FVCex war eine Mehrheit von 53% (72) der Ist-/Sollwerte unterhalb des individuell berechneten LLNs angesiedelt und damit pathologisch, wobei dies auf die EGPA mit 65% (17) am häufigsten zutraf. Die zentrale Tendenz von FVCex lag für die GPA mit einem Mittelwert von 78,95%  $\pm$  15,47 am höchsten und am niedrigsten für die MPA mit einem Median von 64,5%  $\pm$  31.

**Tabelle 20: Anteil pathologischer Werte der einzelnen LFD-Parameter.**  
 LLN (Lower Limit of Normal), ULN (Upper Limit of Normal).

		Diagnose							
		GPA		MPA		EGPA		Gesamt	
		Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)	Anzahl (abs.)	Anzahl (%)
FVCex (LLN)	> LLN	43	55,8%	13	38,2%	9	34,6%	65	47,4%
	< LLN	34	44,2%	21	61,8%	17	65,4%	72	52,6%
FEV1 (LLN)	> LLN	47	60,3%	15	44,1%	13	48,1%	75	54,0%
	< LLN	31	39,7%	19	55,9%	14	51,9%	64	46,0%
rFEV1 (LLN)	> LLN	73	92,4%	33	94,3%	23	88,5%	129	92,1%
	< LLN	6	7,6%	2	5,7%	3	11,5%	11	7,9%
PEF (LLN)	> LLN	28	36,4%	16	47,1%	12	46,2%	56	40,9%
	< LLN	49	63,6%	18	52,9%	14	53,8%	81	59,1%
VCin (LLN)	> LLN	49	80,3%	19	70,4%	13	72,2%	81	76,4%
	< LLN	12	19,7%	8	29,6%	5	27,8%	25	23,6%
RAWtot (LLN)	< 0,3	25	50,0%	7	31,8%	5	27,8%	37	41,1%
	> 0,3	25	50,0%	15	68,2%	13	72,2%	53	58,9%
sRAWtot (LLN)	< 100	23	46,0%	9	40,9%	7	41,2%	39	43,8%
	> 100	27	54,0%	13	59,1%	10	58,8%	50	56,2%
LN-Ranking TLC	< LLN	10	19,2%	8	36,4%	3	17,6%	21	23,1%
	normal	38	73,1%	13	59,1%	13	76,5%	64	70,3%
	> ULN	4	7,7%	1	4,5%	1	5,9%	6	6,6%
LN-Ranking TGV	< LLN	4	7,7%	4	18,2%	2	11,8%	10	11,0%
	normal	39	75,0%	15	68,2%	13	76,5%	67	73,6%
	> ULN	9	17,3%	3	13,6%	2	11,8%	14	15,4%
LN-Ranking RV	< LLN	2	3,8%	3	13,6%	1	5,9%	6	6,6%
	normal	32	61,5%	14	63,6%	5	29,4%	51	56,0%
	> ULN	18	34,6%	5	22,7%	11	64,7%	34	37,4%
LN-Ranking TLC-He	< LLN	13	20,3%	8	27,6%	8	32,0%	29	24,6%
	normal	44	68,8%	20	69,0%	17	68,0%	81	68,6%
	> ULN	7	10,9%	1	3,4%	0	0,0%	8	6,8%
LN-Ranking FRC-He	< LLN	8	12,5%	5	17,2%	6	24,0%	19	16,1%
	normal	46	71,9%	22	75,9%	18	72,0%	86	72,9%
	> ULN	10	15,6%	2	6,9%	1	4,0%	13	11,0%
LN-Ranking RV-He	< LLN	5	7,8%	4	13,8%	3	12,0%	12	10,2%
	normal	40	62,5%	20	69,0%	19	76,0%	79	66,9%
	> ULN	19	29,7%	5	17,2%	3	12,0%	27	22,9%
TLCO (LLN)	> LLN	48	77,4%	20	69,0%	20	87,0%	88	77,2%
	< LLN	14	22,6%	9	31,0%	3	13,0%	26	22,8%
KCO (LLN)	> 100%	25	40,3%	14	48,3%	12	52,2%	51	44,7%
	< 100%	37	59,7%	15	51,7%	11	47,8%	63	55,3%
V <sub>in</sub> (LLN)	> LLN	34	69,4%	16	76,2%	10	66,7%	60	70,6%
	< LLN	15	30,6%	5	23,8%	5	33,3%	25	29,4%

Bei der FEV1 waren mit 54% (75) mehr Werte der Gesamtkohorte oberhalb des LLNs angesiedelt, wobei diejenigen der MPA mit 56% (19) häufiger darunter lagen. Den niedrigsten Mittelwert besaß die EGPA-Kohorte (70,59% ± 19,66), gefolgt von der MPA (72,32% ± 18,75).

Mit 8% (11) der Gesamtkohorte lagen für die rFEV1 im Vergleich zu den anderen Spirometrie-Größen am wenigsten Werte unterhalb der 5. Perzentile. Der Mittelwert war für die MPA (103,57% ± 13,78) am höchsten und für die EGPA (96,65% ± 11,08) am niedrigsten.



Der PEF lag bei 59% (81) unterhalb des LLNs und stellte die einzige Größe der Spirometrie dar, in der die GPA-Kohorte den niedrigsten Mittelwert ( $70,40\% \pm 21,41$ ) aufwies.

Für die VCin befanden sich 24% (25) der Gesamtkohorte im pathologischen Bereich. Der Mittelwert notierte dabei für die GPA ( $90,20\% \pm 17,06$ ) am höchsten und am niedrigsten für die MPA ( $84,59\% \pm 24,16$ ).

Der Atemwegwiderstand RAWtot lag für 59% (53) der Studienpopulation außerhalb der physiologischen Grenze, wobei dies mit 72% (13) am häufigsten bei der EGPA-Gruppe der Fall gewesen ist. Auch in Bezug auf den Median war die EGPA mit  $133,5\% \pm 80,0$  an der Spitze. Für den sRAWtot wurden 56% (50) aller Werte als pathologisch beziffert bei einem Median von  $121,0\% \pm 77,0$ .

Die TLC lag in 7% (6) über der 95. Perzentile und in 23% (21) der Fälle unter der 5. Perzentile, wobei dies für die MPA mit 36% (8) am häufigsten eingetreten war und sich auch im kleinsten Mittelwert ( $85,82\% \pm 21,20$ ) widerspiegelte, welcher in der Gesamtkohorte hingegen  $93,78\% \pm 17,16$  betrug.

Bei der TGV waren 11% (10) der Werte unterhalb des LLNs und 15% (14) oberhalb des ULNs angesiedelt. Der Mittelwert der Gesamtkohorte ( $103,95\% \pm 24,76$ ) lag höher als der Sollwert, wohingegen sich derjenige der MPA ( $96,09\% \pm 26,39$ ) darunter befand.

Für das RV notierte der Mittelwert der Studienpopulation bei  $118,10\% \pm 32,79$  und es waren mit 37% (34) mehr Patienten oberhalb der 95. Perzentile als mit 7% (6) unterhalb der 5. Perzentile angesiedelt. Auch hier wies der Mittelwert für die MPA ( $103,00 \pm 31,27$ ) den niedrigsten Wert auf.

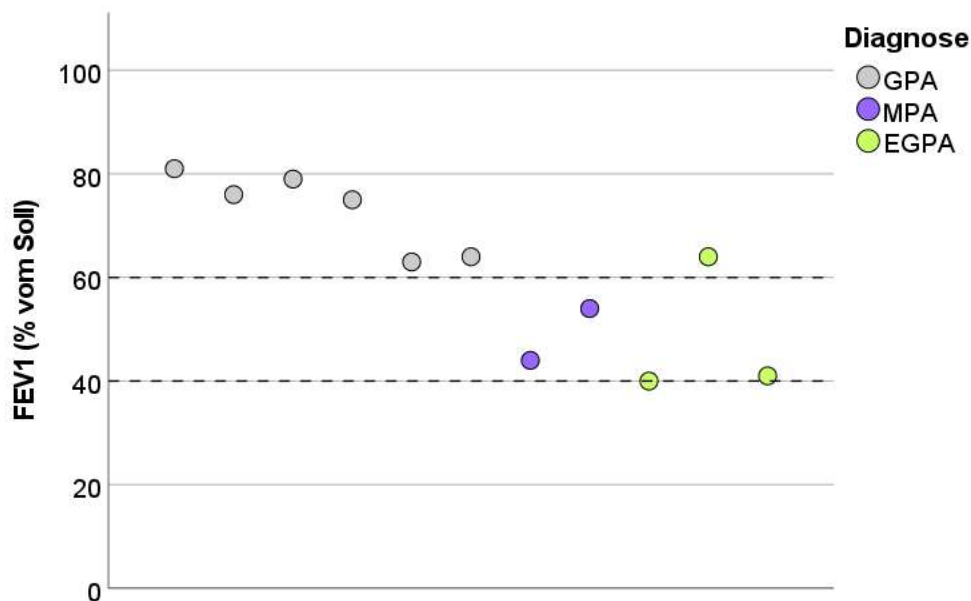
Die TLC-He erreichte für die Gesamtkohorte einen Mittelwert von  $93,17\% \pm 15,83$ , wovon 7% (8) oberhalb des ULNs und 25% (29) unterhalb des LLNs lagen. Bei der FRC-He wiederum waren 16% (19) im erniedrigten und 11% (13) im pathologisch erhöhten Bereich angesiedelt mit einem durchschnittlichen Median von  $93,0\% \pm 35,0$ . Die Werte des RV-He lagen zu 10% (12) unterhalb der 5. Perzentile und zu 23% (27) oberhalb der 95. Perzentile, wobei der Median  $100,5\% \pm 44,0$  betrug.

Die TLCO war bei der EGPA mit 87% am häufigsten und bei der MPA mit 69% am seltensten im physiologischen Bereich. Hier belief sich der Mittelwert der Gesamtkohorte auf  $89,75\% \pm 23,40$ , wohingegen er für den KCO bei  $100,11\% \pm 23,56$  lag.

Für die Vin bezifferte sich der Anteil physiologischer Werte auf 71% (60) und der Mittelwert für die Gesamtkohorte betrug  $89,02\% \pm 20,15$ .

### 3.3 Ventilations- und Diffusionsstörungen

Neben der isolierten Betrachtung einzelner Parameter können diese in Kombination miteinander dazu dienen, unterschiedliche Störungen zu diagnostizieren und zu klassifizieren, wie bereits in *Kapitel 2.2.5* beschrieben wurde. In *Abbildung 1* sind die Fälle mit Obstruktion, welche durch eine rFEV1 unterhalb der 5. Perzentile definiert ist, anhand der FEV1 in Schweregrade eingeteilt. Von insgesamt 137 ausgewerteten Messwertpaaren befanden sich 8% (11) unterhalb des LLNs: Am höchsten lag dieses Verhältnis bei der EGPA mit 12% (3/26), gefolgt von der GPA (8%; 6/78) und der MPA (6%; 2/34).

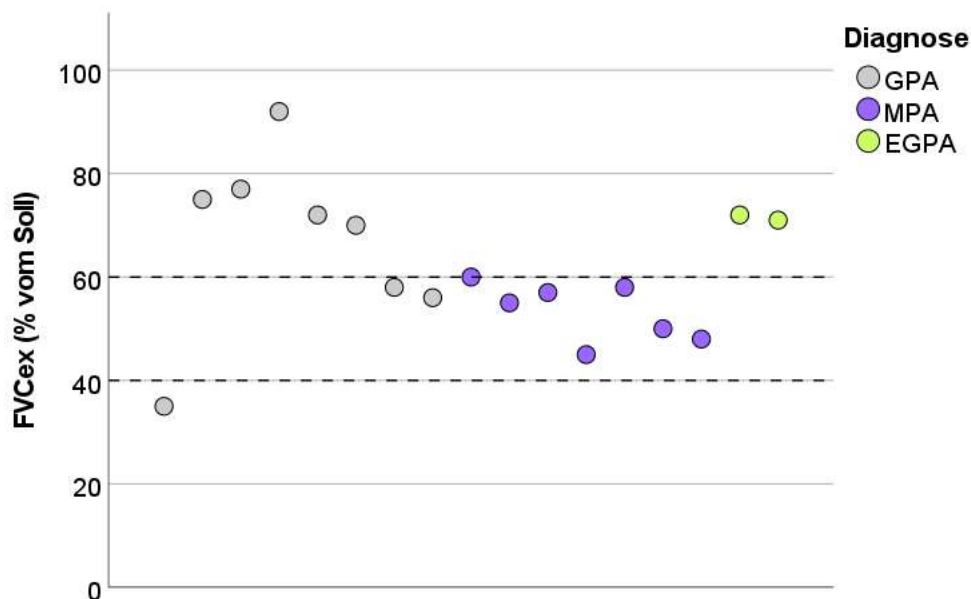


**Abbildung 1: Schweregradeinteilung der Obstruktion.**

Eine obstruktive Ventilationsstörung ist durch ein rFEV1 unterhalb der 5. Perzentile definiert und wird anhand von FEV1 (% vom Soll) in Schweregrade eingeteilt. Diese umfassen die Kategorien leicht (>60%), moderat (40-60%) und schwer (<40%). Die x-Achse ist dimensionslos.

Eine Restriktion wiesen 17 von 87 Patienten (*Abbildung 2*) auf. Diese wird durch eine TLC unterhalb der 5. Perzentile definiert und mittels Vitalkapazität in Schweregrade eingeteilt. Am häufigsten war die Störung für die MPA (35%; 7/20) zu beobachten gewesen. Dahinter folgten die GPA (16%; 8/51) und die EGPA (13%; 2/16). Bei der GPA- und EGPA-Kohorte waren bis auf drei Ausnahme lediglich Restriktionen leichter Ausprägung vorgefunden worden.

Insgesamt hatten elf Patienten, alle aus der MPA-Gruppe stammend, eine sicher diagnostizierte Lungenfibrose. Allerdings besaßen nur sieben hiervon einen vollständigen Datensatz mit TLC und FVCex für die Untersuchung auf eine Restriktion. Ebenfalls wurden wiederum sieben mittelschwere Restriktionen bei den MPA-Patienten diagnostiziert, wobei jeweils zwei der MPA-Patienten eine Fibrose ohne Restriktion bzw. eine Restriktion ohne Fibrose hatten.

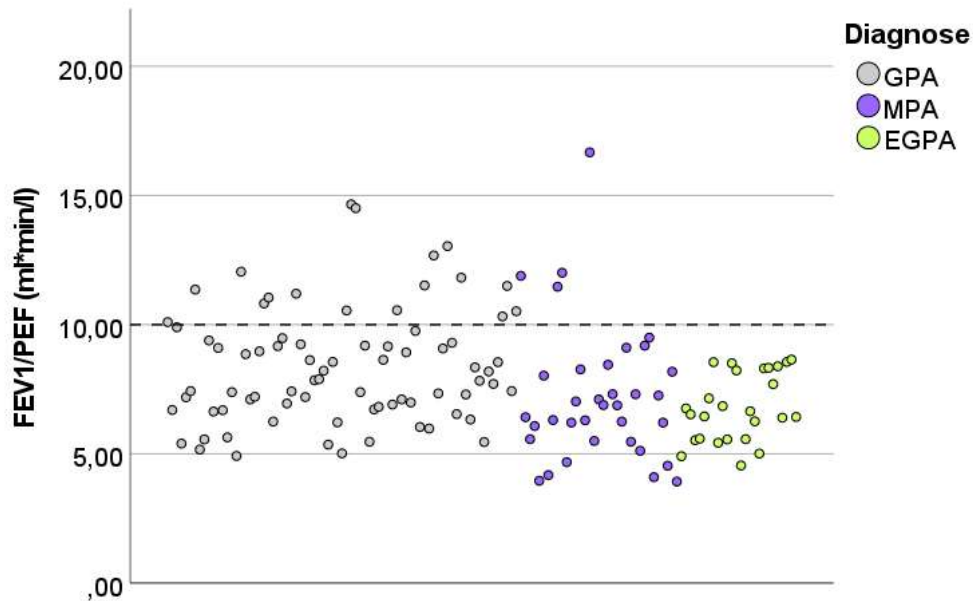


**Abbildung 2: Schweregradeinteilung der Restriktion.**

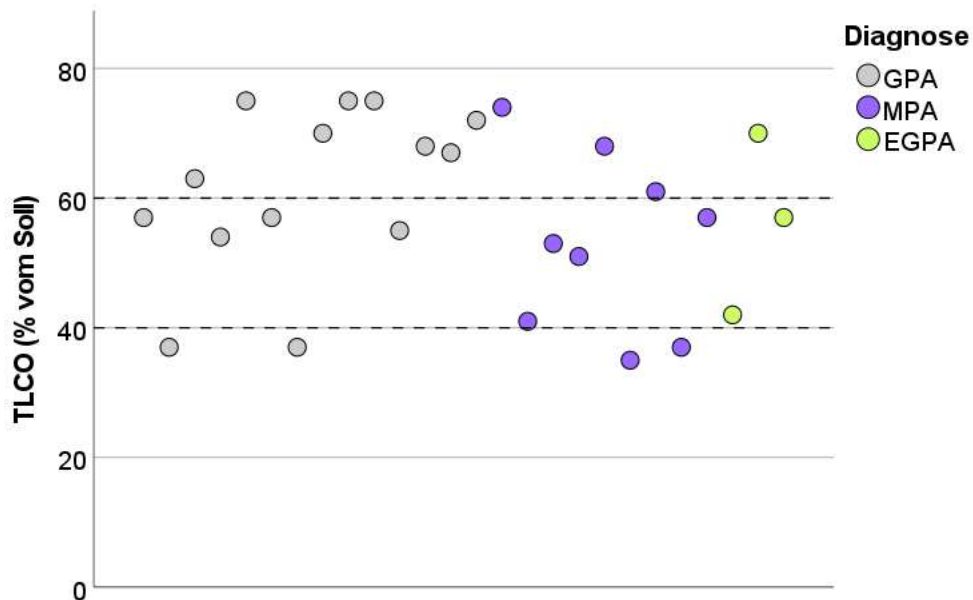
Eine restriktive Ventilationsstörung ist durch eine TLC unterhalb der 5. Perzentile definiert und wird anhand von FVCex (% vom Soll) in Schweregrade eingeteilt. Diese umfassen die Kategorien leicht (>60%), moderat (40-60%) und schwer (<40%). Die x-Achse ist dimensionslos.

Bei Betrachtung des Quotienten aus FEV1 und PEF von 137 Patienten zur Beurteilung einer möglichen oberen Atemwegsobstruktion wurden 21 Patienten identifiziert, bei denen dieser Quotient über 10 lag und damit auffällig erhöht war (*Abbildung 3*). Bis auf vier MPA-Patienten bestand diese Gruppe ausschließlich

aus GPA-Patienten, deren Risiko für einen erhöhten Wert damit bei 22% (17/77) lag und für die MPA bei 12% (4/34).



**Abbildung 3: FEV1/PEF als Kriterium für das Vorliegen einer oberen Atemwegsobstruktion.**  
 Definition des Screening-Parameters für das Vorliegen einer oberen Atemwegsobstruktion anhand des Quotienten aus FEV1/PEF. Werte > 10,0 (ml\*min/l) werden als auffällig betrachtet. Die x-Achse ist dimensionslos.



**Abbildung 4: Schweregradeinteilung der Diffusionsstörung.**  
 Eine Diffusionsstörung ist durch ein TLCO unterhalb der 5. Perzentile definiert und wird auch anhand von TLCO (% vom Soll) in Schweregrade eingeteilt. Diese umfassen die Kategorien leicht (>60%), moderat (40-60%) und schwer (<40%). Die x-Achse ist dimensionslos.

Die Untersuchung des Diffusionsparameters TLCO ergab von insgesamt 114 ausgewerteten Messungen 26 (23%) auffällige Befunde. Damit waren 14/62 (23%) der GPA-, 9/29 (31%) der MPA- und 3/23 (13%) der EGPA-Patienten von einer Diffusionsstörung betroffen (*Abbildung 4*).

Eine Überblähung definiert durch TLC und RV, wurde lediglich bei zwei Patienten von 91 auswertbaren Fällen festgestellt. Diese befanden sich beide in der GPA-Kohorte und waren leichtgradig bzw. schwergradig ausgeprägt.

### **3.4 Vergleich der Lungenfunktion von AAV-Patienten und der gesunden Allgemeinbevölkerung**

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit es bzgl. der LFD-Messungen Unterschiede zwischen der Studienkohorte und der gesunden Allgemeinbevölkerung, deren Ist-/Sollwert definitionsgemäß 100% beträgt, gab. Die Hypothesen hierzu, nachfolgend beispielhaft an der FVCex der GPA-Kohorte formuliert, lauteten:

H0: Der Mittelwert von FVCex der GPA-Kohorte unterscheidet sich nicht von demjenigen der gesunden Allgemeinbevölkerung.

H1: Der Mittelwert von FVCex der GPA-Kohorte weicht von dem Mittelwert der Allgemeinbevölkerung ab.

Bei vorliegender Normalverteilung kam für einen Mittelwertvergleich der t-Test einer Stichprobe zum Einsatz und in allen anderen Fällen ein Median-Vergleich mittels Wilcoxon-Einstichprobentest. Es wurde jeweils zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  getestet. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 21* dargestellt. Eine umfangreiche Ausgabe statistische Parameter dieser Auswertung findet sich in *Anhang 9 (GPA)*, *Anhang 10 (MPA)*, *Anhang 11 (EGPA)*, *Anhang 12 (Gesamtkohorte)*.

Für die GPA lag bis auf die Widerstandsparameter, die FRC-He und das RV-He bei allen Größen eine Normalverteilung vor. Die Gruppengröße schwankte zwischen 50-79 untersuchten Patienten. Bei 9/16 LFD-Variablen unterschied sich die zentrale Tendenz signifikant von der Allgemeinbevölkerung. Während die

beiden Residualvolumina erhöht waren, wurde bei den anderen Variablen eine Verminderung beobachtet. Die Spirometrie-Größen FVCex, FEV1 und PEF wiesen einen starken Effekt auf, das bodyplethysmographisch bestimmte RV sowie die VCin einen mittleren und die restlichen auffälligen Variablen einen schwachen Effekt.

**Tabelle 21: Vergleich der LFD zwischen der AAV-Kohorte und der gesunden Allgemeinbevölkerung.** NV = Normalverteilung. Bei vorliegender NV erfolgte Einstichproben-t-Test des Mittelwertes und bei fehlender NV der Wilcoxon-Einstichprobentest des Medians (kursiv). Zweiseitiger Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

	GPA	MPA	EGPA	AAV gesamt
FVCex	78,95 ± 15,47 <b>p &lt; 0,001*</b>	64,5 ± 32,0 <b>p &lt; 0,001*</b>	70,96 ± 16,12 <b>p &lt; 0,001*</b>	75,20 ± 16,82 <b>p &lt; 0,001*</b>
FEV1	79,58 ± 16,23 <b>p &lt; 0,001*</b>	72,32 ± 18,75 <b>p &lt; 0,001*</b>	70,59 ± 19,66 <b>p &lt; 0,001*</b>	76,06 ± 17,89 <b>p &lt; 0,001*</b>
rFEV1	100,32 ± 10,31 p = 0,786	103,57 ± 13,78 p = 0,135	96,65 ± 11,08 p = 0,136	100,45 ± 11,55 p = 0,645
PEF	70,40 ± 21,41 <b>p &lt; 0,001*</b>	73,18 ± 22,62 <b>p &lt; 0,001*</b>	75,0 ± 40,0 <b>p &lt; 0,001*</b>	71,80 ± 21,95 <b>p &lt; 0,001*</b>
VCin	90,20 ± 17,06 <b>p &lt; 0,001*</b>	84,59 ± 24,16 <b>p = 0,003*</b>	87,0 ± 25,0 <b>p = 0,001*</b>	87,72 ± 19,08 <b>p &lt; 0,001*</b>
RAWtot	101,5 ± 84,0 p = 0,252	131,5 ± 75,0 <b>p = 0,016*</b>	133,5 ± 88,0 <b>p = 0,024*</b>	113,0 ± 87,0 <b>p = 0,001*</b>
sRAWtot	112,0 ± 76,0 p = 0,079	126,0 ± 87,0 p = 0,071	111,0 ± 132,0 p = 0,118	121,0 ± 77,0 <b>p = 0,002*</b>
TLC	96,60 ± 14,95 p = 0,107	85,82 ± 21,20 <b>p = 0,005*</b>	95,47 ± 15,41 p = 0,243	93,78 ± 17,16 <b>p &lt; 0,001*</b>
TGV	106,65 ± 24,36 p = 0,054	96,09 ± 26,39 p = 0,495	109,0 ± 39,0 p = 0,209	103,95 ± 24,76 p = 0,132
RV	121,46 ± 31,82 <b>p &lt; 0,001*</b>	103,00 ± 31,27 p = 0,657	137,0 ± 49,0 <b>p = 0,009*</b>	118,10 ± 32,79 <b>p &lt; 0,001*</b>
TLC-He	95,55 ± 16,53 <b>p = 0,035*</b>	90,55 ± 15,40 <b>p = 0,003*</b>	94,0 ± 21,0 <b>p = 0,003*</b>	93,17 ± 15,83 <b>p &lt; 0,001*</b>
FRC-He	95,5 ± 40,0 p = 0,234	94,0 ± 37,0 p = 0,155	84,0 ± 28,0 <b>p = 0,032*</b>	93,0 ± 35,0 <b>p = 0,024*</b>
RV-He	101,5 ± 52,0 <b>p = 0,033*</b>	99,0 ± 44,0 p = 0,657	98,0 ± 32,0 p = 0,861	100,5 ± 44,0 p = 0,119
TLCO	91,19 ± 22,38 <b>p = 0,003*</b>	87,17 ± 29,11 <b>p = 0,025*</b>	87,0 ± 16,0 <b>p = 0,014*</b>	89,75 ± 23,40 <b>p &lt; 0,001*</b>
KCO	98,45 ± 19,76 p = 0,540	96,0 ± 52,0 p = 0,888	100,0 ± 30,0 p = 0,408	100,11 ± 23,56 p = 0,959
Vin	90,27 ± 20,80 <b>p &lt; 0,001*</b>	90,14 ± 23,15 <b>p = 0,030*</b>	84,52 ± 13,82 <b>p &lt; 0,001*</b>	89,02 ± 20,15 <b>p &lt; 0,001*</b>

Bei der MPA ergab sich für die Verteilungsform ein heterogenes Bild und die Gruppengröße schwankte zwischen 22-35 untersuchten Patienten. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung war bei 9/16 Größen zu beobachten. Bis auf die RAWtot handelte es sich in allen Fällen um eine Erniedrigung. Die Spirometrie-Größen FVCex, FEV1 und PEF sowie RAWtot wiesen einen starken Effekt auf. Bei der VCin und den totalen Lungenkapazitäten war ein mittlerer sowie bei der TLCO und Vin ein schwacher Effekt vorhanden.

Für die EGPA-Kohorte wies bei Gruppengrößen zwischen 17-27 Patienten lediglich eine Minderheit der untersuchten Größen eine Normalverteilung auf. Ein signifikanter Unterschied in der zentralen Tendenz war für 10/16 Größen beobachtet worden. Hiervon zeigten FEV1, PEF, RV, TLC-He und TLCO sowie alle Messvarianten der Vitalkapazität eine Verminderung mit starkem Effekt, wohingegen RAWtot entsprechend überhöht war.

Bei Betrachtung der Gesamtkohorte zeigten sich die Variablen meist normalverteilt und die Gruppengröße schwankte zwischen 89-140 untersuchten Patienten. Für 12/16 Größen wurde eine signifikante Abweichung der zentralen Tendenz von der Allgemeinbevölkerung festgestellt. Eine Ausnahme bildeten lediglich rFEV1, TGV, RV-He und KCO. Bis auf die Widerstandsparameter äußerte sich der Unterschied durch eine Verminderung. Von den signifikanten Ergebnissen wiesen die Größen der Spirometrie einen starken Effekt und die Widerstände sowie das bodyplethysmographisch bestimmte RV einen mittleren Effekt auf. Alle weiteren signifikanten Ergebnisse waren mit einem schwachen Effekt behaftet.

### **3.5 Einfluss einer pulmonalen Manifestation auf die Lungenfunktion**

Im vorangegangenen Kapitel zeigte sich bei der Mehrheit der LFD-Größen ein signifikanter Unterschied zwischen der AAV-Kohorte und der Allgemeinbevölkerung (100% Sollwert). Um genauere Angaben über die Ursache dieser Einschränkungen machen zu können, wurde ein Vergleich von Patienten mit und ohne pulmonale Vaskulitis-Manifestation durchgeführt. Dadurch sollte bestimmt werden, für welchen Anteil der Veränderungen die jeweilige AAV

verantwortlich war. Um auch eine Auswertung der EGPA-Kohorte zu ermöglichen, wurde die obligate Asthma-Komponente dieser Patienten grundsätzlich nicht als pulmonale Manifestation der AAV gewertet. Die Hypothesen lauteten am Beispiel von FVCex (Ist-/Sollwert) der GPA-Kohorte:

H0: Die zentrale Tendenz von FVCex der GPA-Patienten mit pulmonaler Manifestation entspricht derjenigen ohne pulmonale Beteiligung.

H1: Die zentrale Tendenz von FVCex der GPA-Patienten unterscheidet sich zwischen denjenigen mit und ohne pulmonale Manifestation.

Sofern für beide Stichproben eine Normalverteilung (*Anhang 13*) vorlag, wurde der t-Test zweier unabhängiger Stichproben verwendet, wohingegen in allen anderen Fällen der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz kam. Das Testen erfolgte stets zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$ . Eine Ergebnisübersicht findet sich in *Tabelle 22*. Detaillierte statistische Parameter sind jeweils in *Anhang 14 (GPA)*, *Anhang 15 (MPA)* und *Anhang 16 (EGPA)* hinterlegt.

Für die GPA bestand bei keiner der LFD-Größen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne pulmonale Manifestation der Vaskulitis. Bei 12 von 16 untersuchten Variablen wich die zentrale Tendenz maximal um 6% voneinander ab. Für die Patienten mit Lungenbeteiligung waren jedoch alle Größen bis auf PEF, Vin sowie die Widerstandsparameter in der zentralen Tendenz kleiner als bei Patienten ohne pulmonale Beteiligung. Eine Differenz  $>6\%$  war für die TGV ( $\Delta = 8\%$ ), die FRC-He ( $\Delta = 15\%$ ), das RV-He ( $\Delta = 20\%$ ) und die TLCO ( $\Delta = 9\%$ ) jeweils mit höheren Werten für die Patienten ohne pulmonale Manifestation beobachtet worden.

Bei der MPA zeigten sich die Werte der Patienten mit pulmonaler AAV-Beteiligung in 10 von 16 Fällen signifikant vermindert. Hiervon wiesen RV, TLC-He und TLCO einen mittleren Effekt auf. Bei sämtlichen Vitalkapazitäten und der FEV1 sowie sRAWtot, TLC und TGV war ein starker Effekt erkennbar.



**Tabelle 22: Vergleich der LFD in Abhängigkeit einer pulmonalen AAV-Manifestation.**

Angabe der Mittelwerte (NV) oder der Mediane (keine NV, kursiv gedruckt) für Patienten ohne (Zeile 1) und mit (Zeile 2) pulmonaler Manifestation. Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes und bei fehlender NV der Mann-Whitney-U-Test des Medians. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

LF-Parameter	GPA ohne/mit Pulmo	MPA ohne/mit Pulmo	EGPA ohne/mit Pulmo
FVCex	79,79 ± 15,63	87,0 ± 23,0	70,5 ± 34,0
	78,44 ± 15,52 p = 0,712	57,0 ± 11,0 <b>p &lt; 0,001*</b>	72,0 ± 27,0 p = 0,605
FEV1	82,80 ± 18,35	90,0 ± 25,0	74,0 ± 34,0
	77,56 ± 14,60 p = 0,167	58,0 ± 17,0 <b>p &lt; 0,001*</b>	75,0 ± 35,0 p = 0,549
rFEV1	102,13 ± 10,68	98,5 ± 12,0	100,0 ± 17,0
	99,20 ± 10,03 p = 0,223	106,0 ± 17,0 p = 0,220	96,0 ± 13,0 p = 0,724
PEF	69,90 ± 21,94	75,0 ± 24,0	62,0 ± 49,0
	70,71 ± 21,31 p = 0,873	70,0 ± 37,0 p = 0,742	76,5 ± 39,0 p = 0,935
VCin	92,14 ± 17,18	103,5 ± 26,0	88,0 ± 15,0
	89,10 ± 17,13 p = 0,509	67,0 ± 29,0 <b>p &lt; 0,001*</b>	86,0 ± 32,0 p = 0,930
RAWtot	95,0 ± 85,0	140,0 ± 93,0	147,0 ± 67,0
	101,5 ± 89,0 p = 0,871	117,0 ± 87,0 p = 0,110	110,0 ± 110,0 p = 0,479
sRAWtot	112,0 ± 74,0	172,0 ± 100,0	111,0 ± 110,0
	117,5 ± 17,0 p = 0,785	94,0 ± 89,0 <b>p = 0,014*</b>	105,0 ± 151,0 p = 0,475
TLC	98,89 ± 15,01	106,0 ± 13,0	92,0 ± 32,0
	95,38 ± 15,00 p = 0,427	73,0 ± 29,0 <b>p &lt; 0,001*</b>	98,5 ± 21,0 p = 0,364
TGV	111,0 ± 24,0	112,0 ± 32,0	91,0 ± 46,0
	102,5 ± 33,0 p = 0,624	81,0 ± 36,0 <b>p = 0,017*</b>	114,0 ± 24,0 p = 0,270
RV	121,0 ± 30,0	118,0 ± 29,0	104,0 ± 53,0
	118,5 ± 39,0 p = 0,825	84,0 ± 53,0 <b>p = 0,025*</b>	141,0 ± 31,0 p = 0,055
TLC-He	98,13 ± 14,81	94,0 ± 19,0	82,0 ± 21,0
	94,00 ± 17,48 p = 0,338	83,0 ± 27,0 <b>p = 0,013*</b>	96,0 ± 18,0 p = 0,169
FRC-He	104,0 ± 45,0	97,5 ± 34,0	91,0 ± 37,0
	89,0 ± 32,0 p = 0,204	93,0 ± 40,0 p = 0,308	83,5 ± 26,0 p = 0,978
RV-He	121,0 ± 54,0	99,5 ± 24,0	96,0 ± 35,0
	101,0 ± 39,0 p = 0,192	95,0 ± 60,0 p = 0,559	101,0 ± 33,0 p = 0,890
TLCO	97,00 ± 23,32	93,5 ± 28,0	86,0 ± 24,0
	87,53 ± 21,26 p = 0,105	76,0 ± 42,0 <b>p = 0,022*</b>	87,0 ± 15,0 p = 0,728
KCO	101,63 ± 20,23	104,5 ± 60,0	106,5 ± 28,0
	96,45 ± 19,46 p = 0,319	96,0 ± 53,0 p = 0,531	93,0 ± 32,0 p = 0,325
Vin	89,54 ± 22,44	96,5 ± 33,0	76,0 ± 24,0
	90,70 ± 20,04 p = 0,831	70,0 ± 23,0 <b>p &lt; 0,001*</b>	88,0 ± 18,0 p = 0,251

Für die restlichen Größen zeigte sich keine Signifikanz, jedoch waren sie meist ebenfalls vermindert. Lediglich das rFEV1 lag im Mittel 7,5% höher für MPA-Patienten mit pulmonaler Beteiligung.

Für die Auswertung der EGPA sei nochmals erwähnt, dass ein eosinophiles Asthma in dieser Fragestellung nicht als pulmonale Beteiligung gewertet wurde. Wie auch bei der GPA konnte zwischen Patienten ohne und mit pulmonaler Manifestation kein signifikanter Unterschied innerhalb der EGPA-Kohorte festgestellt werden. Darüber hinaus war bei 10/16 Größen der Median für Patienten mit pulmonaler Beteiligung höher als in der Vergleichsgruppe.

### **3.6 Vergleich der Lungenfunktion zwischen den AAV-Subtypen**

Dieser Abschnitt der statistischen Auswertung befasst sich mit der Untersuchung von Unterschieden in der zentralen Tendenz zwischen den einzelnen AAV-Subtypen. Entsprechend lauteten die Hypothesen beispielhaft:

H0: Die zentrale Tendenz von FVCex der GPA-Kohorte entspricht derjenigen der MPA-Kohorte.

H1: Die zentrale Tendenz von FVCex der GPA- und MPA-Kohorte unterscheidet sich.

Bei Vorliegen einer Normalverteilung in beiden zu untersuchenden Stichproben kam für den Mittelwertvergleich der t-Test zweier unabhängiger Stichproben zum Einsatz. War diese Voraussetzung nicht erfüllt, wurde stattdessen ein Vergleich der Mediane mit dem Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung finden sich in *Anhang 8*. Sämtliche Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in *Tabelle 23* und eine detaillierte Auflistung aller relevanter statistischer Parameter jeweils in *Anhang 17 (GPA vs. MPA)*, *Anhang 18 (GPA vs. EGPA)* und *Anhang 19 (MPA vs. EGPA)* zu finden.

Im Vergleich zwischen GPA und MPA zeigten die zentralen Tendenzen der Variablen FVCex, FEV1, TLC und RV eine signifikante Verminderung bei den MPA-Patienten.

**Tabelle 23: Vergleich der LFD zwischen den einzelnen AAV-Subtypen.**

Angabe der Mittelwerte (NV) oder der Mediane (keine NV, kursiv gedruckt) für Patienten mit GPA (G), MPA (M) und EGPA (E). Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes und bei fehlender NV der Mann-Whitney-U-Test des Medians. Angabe des p-Wertes unter getesteten Kennzahlen. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

LFD-Parameter	GPA / MPA	GPA / EGPA	MPA / EGPA
<b>FVCex</b>	80,0 ± 21,0 (G) 64,5 ± 32,0 (M) <b>p = 0,015*</b>	78,95 ± 15,47 (G) 70,96 ± 16,12 (E) <b>p = 0,027*</b>	64,5 ± 31,0 (M) 71,5 ± 25,0 (E) p = 0,748
<b>FEV1</b>	79,58 ± 16,23 (G) 72,32 ± 18,75 (M) <b>p = 0,041*</b>	79,58 ± 16,23 (G) 70,59 ± 19,66 (E) <b>p = 0,021*</b>	72,32 ± 18,75 (M) 70,59 ± 19,66 (E) p = 0,727
<b>rFEV1</b>	100,32 ± 10,31 (G) 103,57 ± 13,78 (M) p = 0,165	100,32 ± 10,31 (G) 96,65 ± 11,08 (E) p = 0,126	103,57 ± 13,78 (M) 96,65 ± 11,08 (E) <b>p = 0,040*</b>
<b>PEF</b>	70,40 ± 21,41 (G) 73,18 ± 22,62 (M) p = 0,538	71,0 ± 29,0 (G) 75,0 ± 40,0 (E) p = 0,464	73,5 ± 36,0 (M) 75,0 ± 40,0 (E) p = 0,988
<b>VCin</b>	90,20 ± 17,06 (G) 84,59 ± 24,16 (M) p = 0,282	90,0 ± 25,0 (G) 87,0 ± 25,0 (E) p = 0,215	87,0 ± 40,0 (M) 87,0 ± 25,0 (E) p = 0,991
<b>RAWtot</b>	101,5 ± 84,0 (G) 131,5 ± 75,0 (M) p = 0,116	101,5 ± 84,0 (G) 133,5 ± 84,0 (E) p = 0,114	131,5 ± 75,0 (M) 133,5 ± 88,0 (E) p = 0,924
<b>sRAWtot</b>	112,0 ± 76,0 (G) 126,0 ± 94,0 (M) p = 0,490	112,0 ± 76,0 (G) 111,0 ± 132,0 (E) p = 0,387	126,0 ± 87,0 (M) 111,0 ± 122,0 (E) p = 0,769
<b>TLC</b>	96,60 ± 14,95 (G) 85,82 ± 21,20 (M) <b>p = 0,038*</b>	96,60 ± 14,95 (G) 95,47 ± 15,41 (E) p = 0,790	85,82 ± 21,20 (M) 95,47 ± 15,41 (E) p = 0,123
<b>TGV</b>	106,65 ± 24,36 (G) 96,09 ± 26,39 (M) p = 0,101	103,5 ± 29,0 (G) 109,0 ± 39,0 (E) p = 0,646	94,5 ± 39,0 (M) 109,0 ± 39,0 (E) p = 0,218
<b>RV</b>	121,46 ± 31,82 (G) 103,00 ± 31,28 (M) <b>p = 0,025*</b>	119,0 ± 36,0 (G) 137,0 ± 49,0 (E) p = 0,193	102,0 ± 42,0 (M) 137,0 ± 49,0 (E) <b>p = 0,022*</b>
<b>TLC-He</b>	95,55 ± 16,53 (G) 90,55 ± 15,40 (M) p = 0,172	95,0 ± 23,0 (G) 94,0 ± 21,0 (E) p = 0,164	92,0 ± 21,0 (M) 94,0 ± 21,0 (E) p = 0,924
<b>FRC-He</b>	95,5 ± 41,0 (G) 94,0 ± 37,0 (M) p = 0,496	95,5 ± 41,0 (G) 84,0 ± 28,0 (E) p = 0,193	94,0 ± 37,0 (M) 84,0 ± 28,0 (E) p = 0,579
<b>RV-He</b>	101,5 ± 53,0 (G) 99,0 ± 44,0 (M) p = 0,379	101,5 ± 53,0 (G) 98,0 ± 32,0 (E) p = 0,283	99,0 ± 44,0 (M) 98,0 ± 32,0 (E) p = 0,842
<b>TLCO</b>	91,19 ± 22,38 (G) 87,17 ± 29,11 (M) p = 0,471	91,5 ± 29,0 (G) 87,0 ± 16,0 (E) p = 0,597	91,0 ± 43,0 (M) 87,0 ± 16,0 (E) p = 0,912
<b>KCO</b>	97,0 ± 30,0 (G) 96,0 ± 52,0 (M) p = 0,633	97,0 ± 30,0 (G) 100,0 ± 30,0 (E) p = 0,398	96,0 ± 52,0 (M) 100,0 ± 30,0 (E) p = 0,761
<b>Vin</b>	90,27 ± 20,80 (G) 90,14 ± 23,15 (M) p = 0,979	90,27 ± 20,80 (G) 84,52 ± 13,82 (E) p = 0,206	90,14 ± 23,15 (M) 84,52 ± 13,82 (E) p = 0,277

Für die TLC sowie das RV war der Effekt dabei mittelstark und für die restlichen Größen schwach ausgeprägt. Weitere signifikante Unterschiede lagen nicht vor, jedoch waren alle Größen bis auf rFEV1, PEF und die Atemwegswiderstände für die MPA ebenfalls geringer ausgefallen.

Die Gegenüberstellung der Werte von GPA und EGPA ergab sowohl für die FVCex als auch für die FEV1 der EGPA-Patienten eine signifikante Erniedrigung bei mittlerer Effektstärke. Die rFEV1 war zwar ebenfalls erniedrigt, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,126$ ). Ebenso wenig wurde ein statistischer Unterschied bei den Widerständen festgestellt, wenngleich der Median für RAWtot ( $p = 0,114$ ) bei den EGPA-Patienten über 30% höher lag.

Bei dem Vergleich zwischen MPA und EGPA ergaben sich zwei signifikante Ergebnisse: Die MPA hatte einen erhöhten Wert für die rFEV1 und einen erniedrigten für das RV, wobei beide Effekte mittelstark ausgeprägt waren. Die Vitalkapazitäten lieferten bei fehlender Signifikanz ein gemischtes Bild mit einer für die MPA erniedrigten FVCex, nahezu identischer VCin und einer erhöhten Vin. Zudem war die bodyplethysmographisch bestimmte TLC der MPA um ca. 10% niedriger ( $p=0,123$ ) und die Diffusionsparameter lagen jeweils 4% voneinander entfernt.

### **3.7 Einfluss von Beeinträchtigungen auf die Lungenfunktion**

In diesem Abschnitt sollte untersucht werden, inwiefern sich etwaige Beeinträchtigungen auf die Lungenfunktion ausgewirkt haben könnten. Die Auswertung der Gesamtkohorte erfolgte mithilfe einer multiplen linearen Regression. Zu den Prädiktoren gehörten eine vorliegende kardiale oder pulmonale Begleiterkrankung (BE), pulmonale Symptome (PS) sowie Übergewicht (GS) definiert als  $BMI \geq 25,0$ . Unter dem Begriff der pulmonalen Symptomatik wurden dabei Dyspnoe, Husten, Stridor und atemabhängige Schmerzen unabhängig von ihrer Genese zusammengefasst. Die abhängige Variable war jeweils durch eine der LFD-Größen FVCex, rFEV1, RAWtot, TLC, RV und TLCO vertreten. Benötigte Kennzahlen zur Überprüfung der Voraussetzungen finden sich in *Anhang 20*. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in *Tabelle 24* dargestellt.

Von den untersuchten abhängigen Variablen wiesen die TLC (p=0,012) und das RV (p=0,002) eine Gesamtsignifikanz auf. Die Güte dieser beiden Modelle war jeweils schwach ausgeprägt. Für die Variablen FVCex (p=0,055) und TLCO (p=0,053) wurde ebenfalls eine schwache Korrelation festgestellt.

**Tabelle 24: Einfluss unterschiedlicher Beeinträchtigungen auf die Lungenfunktion.**

Untersuchte Faktoren umfassen Konstante (K), Begleiterkrankung (BE), pulmonale Symptomatik (PS) und Gewichtsstatus (GS). B = Regressionskoeffizient auf 95%-KI,  $\beta$  = standardisierter Koeffizient, n = Anzahl standardisierter Residuen,  $R^2$  = angepasster Korrelationskoeffizient, F-Wert = Gesamtsignifikanz des Modells. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

		B [95%-KI]	$\beta$	p-Wert	n	$R^2$	F-Wert
FVC <sub>ex</sub>	K	79,346 [74,758; 83,933]	n.a.	n.a.	137	0,034	0,055
	BE	-5,664 [-11,918; 0,590]	-0,153	0,076			
	PS	-5,192 [-11,148; 0,763]	-0,149	0,087			
	GS	-1,225 [-6,949; 4,499]	-0,036	0,673			
rFEV1	K	98,391 [95,237; 101,546]	n.a.	n.a.	140	0,009	0,234
	BE	-1,189 [-5,489; 3,110]	-0,047	0,585			
	PS	1,160 [-2,935; 5,254]	0,048	0,576			
	GS	3,685 [-0,250; 7,620]	0,160	0,066			
RAW tot	K	112,773 [93,724; 131,832]	n.a.	n.a.	90	-0,005	0,468
	BE	17,994 [-7,992; 43,980]	0,148	0,172			
	PS	5,930 [-18,815; 30,675]	0,052	0,635			
	GS	3,479 [-20,304; 27,262]	0,032	0,772			
TLC	K	101,422 [95,808; 107,036]	n.a.	n.a.	91	0,087	<b>0,012*</b>
	BE	-4,801 [-12,460; 2,857]	-0,127	0,216			
	PS	-4,773 [-12,066; 2,519]	-0,134	0,197			
	GS	-8,465 [-15,473; -1,456]	-0,247	<b>0,019*</b>			
RV	K	133,279 [122,768; 143,791]	n.a.	n.a.	91	0,124	<b>0,002*</b>
	BE	0,452 [-13,886; 14,791]	0,006	0,950			
	PS	-7,827 [-21,481; 5,826]	-0,115	0,258			
	GS	-23,236 [-36,359; -10,114]	-0,355	<b>&lt;0,001*</b>			
TLCO	K	92,295 [85,311; 99,279]	n.a.	n.a.	114	0,042	0,053
	BE	-8,655 [-18,177; 0,868]	-0,168	0,074			
	PS	-8,400 [-17,468; 0,668]	-0,173	0,069			
	GS	5,494 [-3,222; 14,209]	0,117	0,214			

Der Prädiktor Begleiterkrankungen (BE) zeigte keine signifikanten Ergebnisse. Die zwei niedrigsten p-Werte des Regressionskoeffizienten B waren für FVCex-BE (p=0,076) und TLCO-BE (p=0,074) aufgetreten.

Für die pulmonale Symptomatik (PS) wurde ebenfalls kein statistisch relevanter p-Wert ermittelt, wobei hier wiederum FVCex-PS (0,087) und TLCO-PS (0,069)

den niedrigsten Wert aufwiesen. Der Punktschätzer für den Regressionskoeffizienten B schwankte bei diesen vier Kombinationen aus LFD-Größe und Prädiktor zwischen -5,192 und -8,655.

Der Faktor Gewichtsstatus wies mit TLC ( $p=0,019$ ) und RV ( $p<0,001$ ) zwei signifikante Ergebnisse auf. Die dazugehörigen Regressionskoeffizienten betragen  $B_{TLC,GS} = -8,465$  und  $B_{RV,GS} = -23,236$ . Demnach war bei Übergewichtigen die TLC durchschnittlich um 8% und die RV um 23% vermindert gegenüber den Werten von Normalgewichtigen.

### 3.8 Entwicklung der Lungenfunktion im Verlauf

Das folgende Kapitel behandelt die Fragestellung, wie sich die Lungenfunktion im Laufe der Erkrankung entwickelt. Dazu wurde für die Variablen FVCex, rFEV1, RAWtot, TLC, RV und TLCO geprüft, ob eine signifikante Differenz zwischen den Werten der ersten Lungenfunktionsdiagnostik und denjenigen des Follow-Ups vorlag. Der zeitliche Abstand zwischen LFD1 und F1 betrug im Median sieben Monate. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Messwerten für das Follow-Up wurde lediglich ein Vergleich für die Gesamtkohorte vorgenommen.

Bei Vorliegen einer Normalverteilung oder einem Stichprobenumfang von  $N > 30$  kam stets der t-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz. Eine Prüfung auf die Verteilungsform sowie weitere wichtige Kennzahlen findet sich in *Anhang 21*. Sämtliche Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Eine Übersicht der Ergebnisse findet sich in *Tabelle 25*.

**Tabelle 25: Vergleich der Lungenfunktion zwischen erster LFD und Follow-Up-Untersuchung.**  
Angabe der Mittelwerte von 1. Lungenfunktionsdiagnostik (LFD1) und Follow-Up. N=Stichprobenumfang. Durchführung mittels t-Test zweier verbundener Stichproben. Zweiseitiger Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

LFD-Parameter	Gesamtkohorte			
	N	LFD1	Follow-Up	p-Wert
<b>FVCex</b>	39	74,92 ± 16,21	73,21 ± 14,78	0,383
<b>rFEV1</b>	41	101,29 ± 12,12	102,29 ± 13,18	0,460
<b>RAWtot</b>	18	143,56 ± 65,81	153,72 ± 94,10	0,637
<b>TLC</b>	18	93,50 ± 15,424	93,72 ± 15,785	0,918
<b>RV</b>	18	113,94 ± 27,73	113,67 ± 30,94	0,967
<b>TLCO</b>	29	89,10 ± 24,70	87,62 ± 23,60	0,654

Die Hypothesen des t-Tests lauteten am Beispiel von FVCex wie folgt:

H0: Für die FVCex ist zwischen der ersten Lungenfunktionsdiagnostik und der Follow-Up-Untersuchung keine Änderung der mittleren Differenz für die Gesamtkohorte feststellbar.

H1: Die Werte der FVCex unterscheiden sich in ihrer mittleren Differenz zwischen erster LFD und dem Follow-Up für die Gesamtkohorte.

Bei Betrachtung der Gesamtkohorte wurde kein signifikanter Unterschied zwischen LFD1 und Follow-Up festgestellt. Die Differenz zwischen den Mittelwerten betrug für fünf von sechs Größen weniger als 2%. Dementsprechend lag auch die Effektstärke für alle Größen unter 0,2 und damit in einem nicht als Effekt definierten Bereich. Einzige Ausnahme war der Atemwegswiderstand RAWtot, der im Follow-Up durchschnittlich 10% höher lag, jedoch ebenfalls ohne Signifikanz und Effekt.

### **3.9 Zusammenhang zwischen Befunden bildgebender Verfahren/invasiver Diagnostik und der Lungenfunktion**

In diesem Kapitel wurde der Frage nachgegangen, ob gewisse Einschränkungen der Lungenfunktion mit Befunden der Bildgebung bzw. invasiven Diagnostik in Zusammenhang stehen könnten. Die Untersuchung erfolgte anhand einer multiplen linearen Regression. Als Prädiktoren wurden verschiedene Befunde verwendet. Hierzu gehörten eine diagnostizierte Lungenfibrose (LF), Rundherd (RH), narbige Veränderung (NA), Verdichtung (VD), Emphysem (EM), Bronchialbeteiligung (BB), subglottische Stenose (ST) und Hinweise auf eine diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH). Als abhängige Variablen dienten wiederum FVCex, rFEV1, RAWtot, TLC, RV und TLCO. Notwendige Parameter zur Überprüfung der Voraussetzungen finden sich in *Anhang 22* und die Ergebnisse der Auswertung in *Tabelle 26* sowie *Tabelle 27*.

Von den untersuchten Modellen, die je einer LFD-Größe entsprechen, waren alle bis auf RAWtot ( $p=0,118$ ) und rFEV1 ( $p=0,064$ ) signifikant. Dabei wiesen FVCex und TLC eine mittelstarke sowie RV und TLCO eine schwache Güte auf.

Anzeichen einer Lungenfibrose in der Bildgebung gingen mit signifikanten Änderungen für alle LFD-Größen bis auf RAWtot-LF einher. Die Ergebnisse des Regressionskoeffizient B implizierten für die Variablen FVCex-LF, TLC-LF, RV-LF und TLCO-LF eine Verminderung von 15,7% bis 38,9% bei Vorhandensein von Fibrose-Zeichen. Im Gegensatz dazu war die rFEV1-LF um 10,9% erhöht, wobei hier nochmals auf die fehlende Signifikanz des Gesamtmodells hingewiesen sei.

**Tabelle 26: Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Bildgebung und Lungenfunktion.** Untersuchte Faktoren umfassen Lungenfibrose (LF), Rundherd (RH), narbige Veränderung (NA), Verdichtung (VD), Emphysem (EM), Bronchialbeteiligung (BB), subglottische Stenose (ST) und Hinweise auf eine diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH). B = Regressionskoeffizient auf 95%-KI,  $\beta$  = standardisierter Koeffizient, n = Anzahl standardisierter Residuen,  $R^2$  = angepasster Korrelationskoeffizient, F-Wert = Gesamtsignifikanz des Modells. Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

		B [95%-KI]	$\beta$	p-Wert	n	$R^2$	F-Wert
FVCex	K	80,031 [75,826; 84,235]	n.a.	n.a.	110	0,171	<0,001*
	LF	-15,656 [-29,550; -1,761]	-0,246	<b>0,028*</b>			
	RH	1,125 [-6,290; 8,539]	0,027	0,764			
	NA	-9,764 [-17,459; -2,068]	-0,240	<b>0,013*</b>			
	VD	-9,861 [-18,248; -1,473]	-0,232	<b>0,022*</b>			
	EM	3,604 [-4,155; 11,364]	0,086	0,921			
	BB	-2,226 [-15,323; 10,870]	-0,036	0,737			
	ST	1,462 [-13,442; 16,366]	0,017	0,846			
DAH	-11,914 [-28,091; 4,262]	-0,141	0,147				
rFEV1	K	100,717 [97,688; 103,746]	n.a.	n.a.	113	0,062	0,064
	LF	10,949 [0,941; 20,957]	0,250	<b>0,032*</b>			
	RH	-1,628 [-6,969; 3,712]	-0,058	0,547			
	NA	0,804 [-4,739; 6,346]	0,029	0,774			
	VD	-1,288 [-7,329; 4,754]	-0,044	0,673			
	EM	-4,476 [-10,065; 1,113]	-0,156	0,115			
	BB	3,379 [-6,054; 12,812]	0,081	0,479			
	ST	-3,980 [-14,716; 6,755]	-0,068	0,464			
DAH	2,550 [-9,102; 14,202]	0,044	0,665				
RAWtot	K	126,966 [109,248; 144,684]	n.a.	n.a.	76	0,068	0,118
	LF	-37,394 [-96,001; 21,212]	-0,179	0,207			
	RH	-43,677 [-74,950; -12,404]	-0,323	<b>0,007*</b>			
	NA	27,325 [-5,133; 59,783]	0,205	0,098			
	VD	11,512 [-23,867; 46,890]	0,082	0,518			
	EM	-3,946 [-36,676; 28,784]	-0,029	0,811			
	BB	0,441 [-54,797; 55,680]	0,002	0,987			
	ST	43,473 [-19,390; 106,336]	0,156	0,172			
DAH	-55,471 [-123,703; 12,760]	-0,200	0,109				



**Tabelle 27: Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Bildgebung und Lungenfunktion (Fortsetzung von Tabelle 26).**

		B [95%-KI]	$\beta$	p-Wert	n	R <sup>2</sup>	F-Wert
TLC	K	100,002 [95,398; 104,607]	n.a.	n.a.	77	0,341	<0,001*
	LF	-26,478 [-41,709; -11,248]	-0,407	<0,001*			
	RH	-1,892 [-10,019; 6,235]	-0,045	0,644			
	NA	-6,799 [-15,234; 1,636]	-0,164	0,112			
	VD	-15,442 [-24,636; -6,249]	-0,356	<0,001*			
	EM	4,378 [-4,128; 12,884]	0,102	0,308			
	BB	-2,374 [-16,729; 11,981]	-0,038	0,742			
	ST	2,960 [-13,376; 19,297]	0,034	0,719			
	DAH	-5,225 [-22,956; 12,507]	-0,061	0,558			
RV	K	125,697 [115,580; 135,814]	n.a.	n.a.	77	0,129	0,024*
	LF	-38,919 [-72,382; -5,456]	-0,313	0,023*			
	RH	-4,231 [-22,087; 13,625]	-0,053	0,638			
	NA	1,525 [-17,008; 20,058]	0,019	0,870			
	VD	-10,786 [-30,986; 9,415]	-0,130	0,290			
	EM	-1,380 [-20,068; 17,308]	-0,017	0,883			
	BB	-19,496 [-51,036; 12,044]	-0,164	0,222			
	ST	1,452 [-34,441; 37,345]	0,009	0,936			
	DAH	-6,150 [-45,108; 32,809]	-0,037	0,754			
TLCO	K	96,928 [90,583; 103,274]	n.a.	n.a.	93	0,180	0,001*
	LF	-29,094 [-50,072; -8,117]	-0,328	0,007*			
	RH	2,507 [-8,687; 13,700]	0,044	0,657			
	NA	-13,387 [-25,005; -1,769]	-0,237	0,024*			
	VD	-9,065 [-21,729; 3,598]	-0,153	0,158			
	EM	-4,072 [-15,787; 7,643]	-0,070	0,491			
	BB	-4,664 [-24,436; 15,108]	-0,055	0,640			
	ST	-1,736 [-24,237; 20,765]	-0,015	0,878			
	DAH	9,195 [-15,228; 33,618]	0,078	0,456			

In Bezug auf diagnostizierte Rundherde in der Bildgebung war lediglich RAWtot-RH signifikant verändert, allerdings bei fehlender Gesamtsignifikanz des Modells. Narbige Veränderungen wiesen eine Korrelation zu den Größen FVCex-NA und TLCO-NA auf, die bei diesen Patienten signifikant um durchschnittlich 9,8% bzw. 13,4% vermindert waren. Anzeichen einer Verdichtung gingen wiederum mit einer durchschnittlichen Einschränkung von FVCex-VD um 9,9% und von TLC-VD um 15,4% einher.

Weitere Befunde der Bildgebung in Form von Bronchialbeteiligung, Emphysem, subglottischer Stenose oder diffuser alveolärer Hämorrhagie zeigten indes

keinen signifikanten Unterschied, was die Lungenfunktion anbelangt. Beachtet werden muss bei diesen Ergebnissen, dass insb. Stenosen und Hämorrhagien nur sehr selten auftraten.

### 3.10 Auswirkungen der Krankheitsaktivität auf die Lungenfunktion

In diesem Kapitel sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der Vaskulitiden und der Lungenfunktion besteht. Zunächst erfolgte hierfür eine Korrelationsanalyse zwischen ausgewählten LFD-Größen und dem BVAS, deren Ergebnisse in *Tabelle 28* aufgelistet sind. In Abhängigkeit von der Stichprobengröße und der Verteilung wurde dabei auf eine Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson oder eine Rangkorrelation nach Spearman zurückgegriffen. Die Tests fanden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  statt. Benötigte Angaben zu der Prüfung auf Normalverteilung finden sich in *Anhang 23* und detaillierte statistische Kennzahlen der Ergebnisse in *Anhang 24*. Die Hypothesen, welche im Rahmen dieser Analyse aufgestellt wurden, lauteten beispielhaft:

Hypothese H0: Die FVCex der GPA-Kohorte korreliert nicht mit dem BVAS-Score.

Hypothese H1: Für die GPA-Kohorte besteht ein Zusammenhang zwischen der FVCex und dem BVAS-Score.

**Tabelle 28: Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen LFD und BVAS.**

Bei vorliegender NV oder Stichprobengröße  $n > 30$  erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson ( $r$ ) und in allen anderen Fällen eine Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ). Zweiseitiger Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

		FVCex	rFEV1	RAWtot	TLC	RV	TLCO
<b>Gesamt</b>	$r / r_s$	0,044	0,130	-0,146	-0,004	0,094	0,062
	p-Wert	0,607	0,127	0,171	0,969	0,375	0,514
	n	136	139	90	91	91	113
<b>GPA</b>	$r / r_s$	-0,024	0,117	-0,248	-0,099	-0,208	0,115
	p-Wert	0,833	0,304	0,083	0,484	0,139	0,373
	n	77	79	50	52	52	62
<b>MPA</b>	$r / r_s$	0,192	0,078	-0,069	0,136	0,138	-0,032
	p-Wert	0,284	0,661	0,760	0,547	0,539	0,872
	n	33	34	22	22	22	28
<b>EGPA</b>	$r / r_s$	0,102	0,042	-0,023	0,405	0,388	0,181
	p-Wert	0,618	0,839	0,927	0,107	0,124	0,407
	n	26	26	18	17	17	23

Bei der Untersuchung auf eine Korrelation zwischen dem BVAS und der Lungenfunktion ist weder für die Gesamtkohorte noch für die einzelnen AAVs ein signifikanter Wert aufgetreten.

Weiterhin wurde ein Vergleich der Mittelwerte in Abhängigkeit des Aktivitätsstatus durchgeführt. Hierfür wurden aufgrund der teilweise geringen Fallzahlen die Aktivitätsstadien, die bereits in *Kapitel 1.5* vorgestellt worden waren, geringfügig modifiziert und lediglich die Gesamtkohorte betrachtet. Die Durchführung des Tests erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$ , deren Ergebnisse in *Tabelle 29* dargestellt sind. Ausführliche statistische Kennzahlen hierzu befinden sich in *Anhang 25*. Folgende Fragestellung sollte untersucht werden:

Hypothese H0: Der Mittelwert der Stichprobe von FVCex unterscheidet sich nicht in Bezug auf den jeweiligen Aktivitätsstatus der AAV-Patienten.

Hypothese H1: In der AAV-Kohorte zeigt sich ein signifikanter Unterschied für den Mittelwert von FVCex in Abhängigkeit vom Aktivitätsstatus.

**Tabelle 29: Betrachtung der LFD in Abhängigkeit von dem Aktivitätsstatus.**

Bei vorliegender NV aller Subgruppen oder Stichprobengrößen  $n > 30$  sowie in bestimmten Einzelfällen erfolgte eine ANOVA. In Abhängigkeit von der Varianzhomogenität ANOVA und Post-hoc-Test nach Tukey (Var-Ho. vorhanden) bzw. Welch-ANOVA und Post-hoc-Test nach Games-Howell (keine Var-Ho.). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

	FVCex	rFEV1	RAWtot	TLC	RV	TLCO
<b>Erstmanifestation</b>	76,22 ± 17,63	102,83 ± 13,02	115,19 ± 55,26	92,57 ± 17,89	114,29 ± 32,59	92,34 ± 29,98
	<b>Rezidiv</b>	74,57 ± 17,57	101,03 ± 8,10	116,20 ± 44,89	95,54 ± 16,59	120,58 ± 34,57
<b>Remission</b>	71,89 ± 15,79	98,50 ± 11,08	129,77 ± 63,74	89,00 ± 14,82	115,57 ± 31,23	85,00 ± 19,74
	<b>ANOVA p-Wert</b>	0,504	0,199	0,584	0,396	0,750

Bei dem Vergleich des Mittelwertes in Abhängigkeit vom Aktivitätsstatus wurde für keine der sechs untersuchten LFD-Größen ein signifikantes Ergebnis festgestellt. Aus deskriptiver Sicht lagen die Werte der Erstmanifestation für FVCex, rFEV1, TLC und TLCO über denjenigen der Remission. Insgesamt betragen die Differenzen zwischen den Mittelwerten weniger als 8%, wovon lediglich der RAWtot mit ca. 15% ausgenommen war. Dementsprechend wurde

auch im Vergleich der einzelnen Gruppen gegeneinander keine Signifikanz beobachtet, was aus den entsprechenden Post-Hoc-Tests in *Anhang 26* hervorgeht.

## 4. Diskussion

In diesem Kapitel werden zunächst die Merkmale, welche zur Charakterisierung der Kohorte erhoben wurden, zusammengefasst und bewertet. Anschließend erfolgt separat für jede AAV-Subgruppe eine Diskussion über die Ergebnisse aus dem Hauptteil der Arbeit und der spezifischen Fragestellungen. Nachfolgend werden die daraus gewonnenen Erkenntnisse mit Blick auf bereits vorhandene Studien zu dem Thema betrachtet. Gleichmaßen findet auch ein Vergleich mit anderen Erkrankungen wie der idiopathischen pulmonalen Fibrose und der Sarkoidose statt. Es schließt sich eine kritische Auseinandersetzung mit der angewandten Methodik an, welche die Beschreibung von Limitationen umfasst, die während des Erstellens der Studie aufgetreten sind. Daraufhin folgt ein kurzes Fazit.

### 4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

#### 4.1.1 Merkmale zur Beschreibung der Kohorte

##### Diagnose, Geschlecht und ANCA-Status (Tabelle 9):

Die Rangfolge der Häufigkeit, in welcher die jeweiligen AAVs in der Studie vertreten waren, erstreckte sich erwartungsgemäß von der GPA (81; 55%) über die MPA (37; 25%) hin zur EGPA (29; 20%). Im Gegensatz dazu ergab sich für die Geschlechterverteilung kein prognostiziertes, ausgeglichenes Bild, sondern ein Überhang an weiblichen Patienten (98; 67%).

Der ANCA-Status war sowohl für die GPA (73; 90%) als auch die MPA (37; 100%) meist positiv und im Gegensatz dazu bei der EGPA-Kohorte (6; 21%) überwiegend negativ. Auch die Art der ANCAs entsprach den Erwartungen mit fast durchgehend cANCAs für die GPA sowie pANCAs bei MPA und EGPA.

Die Auswertung des FFS zeigte, dass Patienten mit MPA (5; 23%) und EGPA (10; 35%) seltener einen Wert von 0 aufwiesen als GPA-Patienten (26; 58%) und damit eine schlechtere Prognose hatten bzw. schwerer erkrankt waren.

#### Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Werte der LFD (Tabelle 10):

Insgesamt wiesen 108 (74%) Patienten mindestens eine Beeinträchtigung (Rauchen, Begleiterkrankung, Übergewicht, pulmonale Symptome) auf. Ein beträchtlicher Anteil hiervon war allerdings der Adipositas geschuldet, welche bei über der Hälfte aller Patienten festgestellt wurde. Damit war die Adipositas etwa doppelt so häufig wie eine kardiale oder pulmonale Vorerkrankung.

#### Organmanifestationen der AAV (Tabelle 12):

Bemerkenswert, aber auch typisch für die Krankheitsform, war die niedrige HNO-Symptomatik bei MPA-Patienten mit nur 7 (19%) Fällen. Die anderen AAVs wiesen im Vergleich dazu Werte jenseits von 80% auf. Eine Beteiligung der Haut lag bei 12% (30) der Gesamtkohorte vor und wurde demnach bei allen AAVs etwas seltener festgestellt als vermutet. Die Involvierung der Lunge war für GPA sowie EGPA mit mehr als 60% erwartungsgemäß hoch und konnte zudem bei der MPA (20; 54%) häufiger nachgewiesen werden als angenommen. Eine renale Beteiligung hingegen zeigte sich bei der MPA (18; 49%) zwar am häufigsten, aber ebenso wie bei der GPA (26; 32%) seltener als in anderen Studien.

Das Herz schien bei der EGPA (12; 41%) oft betroffen zu sein, blieb jedoch im Gegensatz dazu bei der GPA (2; 3%) deutlich unter den Annahmen. Ebenso war die Involvierung des peripheren Nervensystems bei allen AAVs etwas unter den prognostizierten Werten, von der Rangfolge her aber kongruent, mit den meisten Fällen bei der EGPA (14; 48%) gefolgt von MPA (12; 32%) und GPA (20; 25%).

#### Radiologische und invasive Diagnostik (Tabelle 13, Tabelle 14):

Eine Lungenfibrose als gesicherte Diagnose war ausschließlich bei MPA-Patienten (11; 30%) zu finden und entsprach bzgl. der Prävalenz allgemeinen Erkenntnissen. Dasselbe galt für die Auftretenswahrscheinlichkeit von Rundherden als typische Pathologie der GPA (23; 34%) und EGPA (2; 10%). Auch die Häufigkeit von Verdichtungen im CT, welche bei der EGPA häufiger zu beobachten waren als bei den anderen AAVs, entsprach weitgehend den Ergebnissen anderer Studien. Gleiches konnte für die diffuse alveoläre

Hämorrhagie (DAH) und die ausschließlich in der GPA-Kohorte aufgetretene subglottische Stenose bestätigt werden. Eine große Abweichung hingegen zeigte sich bei der bronchialen Manifestation von EGPA-Patienten, die in der vorliegenden Kohorte nicht in Erscheinung trat. Demgegenüber war sie bei fast jedem vierten MPA-Patienten zu beobachten und entsprach hier den Erwartungen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass bei der EGPA häufiger ein Röntgen (11; 38%) als eine CT (6; 21%) durchgeführt wurde. Bei der MPA hingegen lag der Anteil an CTs bei 60% (22).

#### Biopsie-Ergebnisse (Tabelle 15):

In der Gesamtschau betrug die Positivrate der Gewebsentnahmen in allen Kategorien bis auf die Nasenbiopsie über 70%. Zu beachten ist bei dieser Zahl, dass diese Organsysteme meist bereits zuvor im klinischen Fokus standen und dementsprechend auch oft positive Ergebnisse lieferten.

#### Therapiestadium und Medikation (Tabelle 16):

Von der MPA-Kohorte hatte nahezu die Hälfte vor der ersten LFD keinerlei Medikation für eine Remissionsinduktion erhalten. Ein Blick auf den Aktivitätsstatus erklärt dies damit, dass es sich bei 23 (64%) der MPA-Patienten um Erstdiagnosen handelte. Die unmittelbar vor der stationären Aufnahme am häufigsten angewandte Medikation bei MPA (14) und EGPA (11) war mit jeweils 38% die GCS-Monotherapie. Diese Zahlen unterstützten die These, dass sich ein beträchtlicher Anteil dieser Patienten bereits vor Einweisung in niedergelassener Behandlung befunden hatte.

Mehr als 2/3 der Patienten (104) verließ das Krankenhaus mit einer Therapie zur Remissionsinduktion: Bei den MPA-Patienten wurde hier zumeist GCS + CYC (15; 41%) oder GCS + RTX (11; 30%) verordnet. Bei der GPA bestand die häufigste Kombination aus GCS + RTX (27; 33%) und bei der EGPA aus GCS + MTX (14; 50%). Dies lässt vermuten, dass die MPA-Patienten insgesamt schwerer erkrankt waren als GPA- und EGPA-Patienten.

### Eosinophilen-Infiltrate und asthmatische Komponente bei EGPA-Patienten (Tabelle 17):

Bei über 2/3 der EGPA-Patienten fanden sich extravaskuläre Eosinophilen-Infiltrate. Häufig betroffen waren mit jeweils 17% Haut (5) und Lunge (5) sowie das Herz (3; 10%). Ein eosinophiles Asthma, welches als fester Krankheitsbestandteil betrachtet wurde, wiesen alle EGPA-Patienten bis auf eine Ausnahme auf. Therapeutisch eingestellt waren hiervon 73% (19), was sicherlich auch in Bezug auf die Häufigkeit einer obstruktiven Komponente in der Lungenfunktion beachtet werden muss.

### Laborwerte und allgemeine Merkmale (Tabelle 18):

Der Mittelwert des Hb lag für beide Geschlechter der GPA und EGPA jeweils nahe der unteren Grenze. Bei der MPA war das Hämoglobin mit 12,02 g/dl (m) und 11,86 g/dl (w) vermindert. Weiterhin zeigten sich die Retentionsparameter der Niere in dieser Subgruppe am stärksten eingeschränkt, was in Einklang mit der häufigen Nierenbeteiligung im Rahmen der MPA steht. Zudem verzeichneten die Entzündungsparameter CRP, BSG und Leukozyten sowie der BVAS-Score ( $7,5 \pm 9,0$ ) die höchsten Werte innerhalb der Gesamtkohorte. Die gesteigerte Krankheitsaktivität deckte sich sowohl mit dem gehäuften Vorkommen generalisierter Verläufen bei der MPA (27; 73%) als auch den Ergebnissen des FFS, der in 17 (77%) Fällen mindestens 1 betrug und damit innerhalb der AAV-Kohorte den höchsten Wert einnahm. Zusammenfassend liefern diese Ergebnisse einen Hinweis für die Schwere der Erkrankung bei MPA-Patienten. Die Altersverteilung der Kohorte war weitgehend kongruent zum Krankheitsbeginn, wie er in anderen Studien angegeben wird, wobei zu beachten ist, dass es sich nicht ausschließlich um Erstmanifestationen handelte.

#### **4.1.2 Lungenfunktion bei der GPA**

Bei der GPA wies eine Mehrzahl der Parameter (9/16) einen signifikanten Unterschied zur Allgemeinbevölkerung (Tabelle 21) auf, der insbesondere bei den Spirometrie-Parametern teilweise sehr deutlich ausfiel. Allerdings konnten diese Einschränkungen statistisch nicht auf die AAV zurückgeführt werden, da



sich im Vergleich von Patienten mit und ohne pulmonale Manifestation (*Tabelle 22*) keine signifikanten Unterschiede ergeben hatten. Andererseits wiederum waren, die Widerstandsparameter ausgenommen, 12/14 Größen bei den Patienten mit pulmonaler Beteiligung stärker vermindert. Es ist demnach denkbar, dass die Einschränkungen zumindest partiell durch die GPA hervorgerufen wurden. Nichtsdestotrotz muss unter der Prämisse repräsentativer Sollwerte ein beträchtlicher Teil davon durch andere Faktoren als die GPA begünstigt worden sein. Dies ist für die klinische Praxis insofern von Relevanz, dass demnach Einschränkungen in der LFD bei GPA-Patienten nicht automatisch der Vaskulitis zugerechnet werden können.

Keine statistisch auffälligen Abweichungen im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung (*Tabelle 21*) waren u.a. für TLC-B, rFEV1 sowie die beiden Atemwegswiderständen zu erkennen, weshalb weder von einer nennenswerten restriktiven noch obstruktiven Komponente bei GPA-Patienten auszugehen ist. Bestätigt wird diese Annahme durch *Abbildung 1* und *Abbildung 2*, die nur wenige, meist mild ausgeprägte Ventilationsstörungen zeigen.

Eine gesonderte Position nimmt der PEF ein, da dessen Reduktion beispielsweise durch eine subglottische Stenose bedingt gewesen sein könnte und diese nicht als pulmonale Manifestation, sondern als HNO-Beteiligung gewertet wurde. Um eine obere Atemwegsobstruktion mit Hilfe der LFD zu identifizieren, kam der Quotient aus FEV1/PEF (*Abbildung 3*) zum Einsatz. Von insgesamt 21 (15%) auffälligen Fällen entstammten 17 (81 %) der GPA-Kohorte, die gleichzeitig auch den niedrigsten Mittelwert ( $70,40 \pm 21,41$ ) für den PEF aufwies. Zusammenfassend ist demnach eine Beeinträchtigung des PEFs durch obere Atemwegsstenosen im Rahmen der GPA denkbar. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Studie von Henes et al. (2018), welche einen Zusammenhang zwischen dem durch MRT oder Laryngoskopie ermittelten Schweregrad einer subglottischen Stenose und dem PEF nachweisen konnte.

Auch der TLCO erforderte aufgrund eines Mittelwerts von  $87,53 \pm 21,26$  für GPA-Patienten mit pulmonaler Beteiligung eine differenzierte Betrachtung (*Tabelle 22*). Der Wert lag damit nicht-signifikant ( $p=0,105$ ) um 9,5 % tiefer als in der Gruppe ohne Lungenmanifestation.

Zudem geht aus *Abbildung 4* hervor, dass ein beträchtlicher Teil (14; 23%) der GPA-Patienten per definitionem eine Diffusionsstörung aufwies. Weiterhin war zwischen GPA und MPA kein signifikanter Unterschied bzgl. der TLCO ( $p=0,471$ ) erkennbar, obwohl für die MPA eine Beeinträchtigung der Diffusion statistisch nachgewiesen wurde und auch klinisch begründbar war. Demzufolge sprechen einige Fakten für eine gewisse Beeinträchtigung der Diffusion bei GPA-Patienten, wenngleich kein eindeutiger Beleg hierfür geliefert werden konnte.

#### **4.1.3 Lungenfunktion bei der MPA**

Die Mehrzahl der LFD-Größen (9/16) wies einen signifikanten Unterschied zur Allgemeinbevölkerung auf (*Tabelle 21*). Hierzu gehörten u.a. alle Vitalkapazitäten, FEV<sub>1</sub>, TLC-B und TLCO. Demgegenüber lag das rFEV<sub>1</sub> im Normbereich.

Dieses Bild an Einschränkungen setzte sich im Vergleich zwischen Patienten ohne und mit pulmonaler Beteiligung (*Tabelle 22*) weitgehend fort: Die Differenz zwischen den Medianen belief sich zulasten der Gruppe mit Lungenbeteiligung auf 30% bei der FVC<sub>ex</sub> ( $p<0,001$ ), 33% bei der TLC-B ( $p<0,001$ ) und 17,5% für den TLCO ( $p=0,022$ ). Zudem waren für diese Gruppe VC<sub>in</sub>, V<sub>in</sub>, FEV<sub>1</sub>, TGV, RV und die TLC-He signifikant vermindert. Das rFEV<sub>1</sub> hingegen wies für Patienten mit Lungenbeteiligung einen Median von  $106,0 \pm 17,0$  auf und lag damit nicht-signifikant um 7,5% höher.

Insbesondere die Einschränkungen der VC und der TLC sprechen für eine restriktive Komponente, die aufgrund gravierender Unterschiede zwischen Patienten ohne und mit pulmonaler Beteiligung größtenteils der MPA zugeschrieben werden kann. Gestützt wird diese These zum einen durch *Abbildung 2*, welche für die MPA eine häufigere und stärker ausgeprägte Restriktion als bei den übrigen AAVs impliziert. Zum anderen zeigte der direkte Vergleich mit der GPA (*Tabelle 23*) ebenfalls signifikant verminderte Werte für FVC<sub>ex</sub>, FEV<sub>1</sub>, TLC-B und RV als Anzeichen einer gehäuften restriktiven Komponente bei der MPA.

Weiterhin sprach der bei MPA-Patienten mit Lungenbeteiligung signifikant eingeschränkte TLCO für eine Störung des Gastransfers, die primär der AAV

geschuldet sein dürfte. Bekräftigt wird diese Annahme durch *Abbildung 4*, aus der hervorgeht, dass die MPA-Kohorte mit fast 1/3 der Patienten öfter und schwerer von einer Diffusionsstörung betroffen war als die anderen Krankheitsentitäten.

In der Gesamtschau fügen sich die Restriktions- und Diffusionsstörung in das Krankheitsbild der MPA ein, welches bekanntlich mit einer Lungenfibrose einhergehen kann. In Einklang hierzu war das rFEV1 ( $p = 0,220$ ) erhöht, wodurch einerseits eine Obstruktion ausgeschlossen werden konnte und andererseits das Bild einer Restriktion bestärkt wurde. Grund hierfür sind gesteigerte Retraktionskräfte im Rahmen einer Fibrose, die häufig zu überdurchschnittlichen Werten bei der rFEV1 führen. In diesem Sinne waren auch die signifikant gesteigerten Werte für die rFEV1 der MPA-Kohorte im Vergleich zu der EGPA zu sehen, welche durch die asthmatische Komponente bedingt, eher zu einer Obstruktion tendiert. Eine weitere Erklärung für die erhöhten Werte der rFEV1 wären falsch niedrige Werte für die Vitalkapazität. Einerseits fällt FVCex generell etwas kleiner aus als VCin, andererseits ist ein messtechnisch bedingtes Problem bei der Bestimmung der FVCex denkbar.

#### **4.1.4 Lungenfunktion bei der EGPA**

Bei 10/16 Größen gab es für die EGPA statistisch auffällige Abweichungen von der Allgemeinbevölkerung (*Tabelle 21*). Hierzu gehörten die FVCex und das FEV1, die jeweils eine signifikante Verminderung von rund 30% aufwiesen. Als wichtige Kennzahlen zur Beurteilung einer möglichen Obstruktion waren zudem eine erniedrigte rFEV1 ( $p=0,136$ ) und ein erhöhter RAWtot ( $p=0,024$ ) gefunden worden. Während die TLC ( $p=0,243$ ) im Normbereich lag, verzeichnete das RV ( $p=0,009$ ) mit  $137,0 \pm 49,0$  den höchsten Median aller AAVs. Ebenfalls einen Spitzenwert innerhalb der AAVs nahm der normwertige KCO ( $p=0,408$ ) mit  $100,0 \pm 30,0$  ein, wohingegen wiederum der TLCO ( $p=0,014$ ) deutlich vermindert war. Die signifikante Abnahme von FEV1 und Erhöhung von RAWtot könnten in Zusammenschau mit der knapp nicht-signifikanten Verminderung der rFEV1 als Anzeichen einer obstruktiven Komponente gedeutet werden. Unterstützt wird diese These durch *Abbildung 1*, in der EGPA-Patienten (3; 12%) am häufigsten

eine definierte Obstruktion aufwiesen und diese auch stärker ausgeprägt war als bei den anderen AAVs. Zudem zeigte sich das rFEV1 der EGPA ( $96,65 \pm 11,08$ ) im Vergleich zur MPA ( $103,57 \pm 13,78$ ) signifikant erniedrigt: Während die Größe bei der EGPA durch Asthma beeinträchtigt sein könnte, wäre ein gegenteiliger Effekt bei der MPA durch Fibrose erklärbar. Da das rFEV1 der EGPA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung allerdings nicht signifikant erniedrigt war, bleibt ein statistischer Beleg für die These einer Obstruktion aus. Anzumerken wäre hierbei, dass die Berechnung der rFEV1 in der Studie anhand der FVC<sub>ex</sub> erfolgte. Diese fällt bei Patienten mit Obstruktion aufgrund von Verwirbelungen oft geringer aus als die VC<sub>in</sub>, was wiederum höhere Werte von rFEV1 zur Folge hat. Demnach könnten etwaige Einschränkungen der rFEV1 in gewissem Maße kaschiert worden sein. Unabhängig hiervon trat in Anbetracht der Tatsache, dass bei 28 (97%) EGPA-Patienten ein eosinophiles Asthma vorbekannt war, eine obstruktive Beeinträchtigung selten auf. Ein wesentlicher Grund hierfür könnte in der medikamentösen Einstellung eines Großteils (19; 73%) der Betroffenen liegen.

Der Vergleich zwischen Patienten ohne und mit pulmonaler Beteiligung ergab hinsichtlich einer Obstruktion zwar keinen wesentlichen Unterschied. Allerdings wurde die asthmatische Komponente bei der Einteilung bzgl. einer pulmonalen Manifestation nicht berücksichtigt, weshalb der Vergleich diesbezüglich auch nicht verwertet werden konnte. Der Grund hierfür war, dass lediglich ein EGPA-Patient kein Asthma aufwies und somit eine Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Sämtliche Messungen der Vitalkapazität ergaben eine Verminderung mit starkem Effekt. Durch ein normwertiges TLC-B wurde diesbezüglich jedoch eine restriktive Komponente ausgeschlossen. Im Kontext mit dem deutlich erhöhten RV-B könnte die verminderte VC als Resultat einer beginnenden Überblähung durch obstruktive Mechanismen des Asthmas interpretiert werden. Die Umwandlung von VC in RV hätte dabei zunächst keine Auswirkungen auf die TLC. Für derartige nicht-ventilierte Areale würden auch die deutlich niedrigeren Werte der Heliumdilutionsmethode im Vergleich zu den Messungen der Bodyplethysmographie sprechen. Widerlegt wird diese Theorie allerdings durch

die Untersuchung der Kohorte auf eine definitionsgemäße Überblähung: Hierbei wurden lediglich zwei Fälle identifiziert, die zudem beide nicht der EGPA-Kohorte entstammten. Zudem waren im Vergleich von Patienten mit und ohne pulmonale Manifestation keinerlei signifikante Unterschiede in diesem Zusammenhang erkennbar, wodurch die EGPA auch als Verursacher nicht infrage gekommen wäre. Eine ausgeprägte Obstruktion mit Überblähung und Emphysem-Komponente scheint in Hinblick auf die EGPA somit nicht vorzuliegen. Wahrscheinlicher für die Einschränkungen bei den Vitalkapazitäten und dem erhöhten Residualvolumen wäre, wie auch bei der GPA, eine altersbedingte Umwandlung von VC in RV. Weiterhin muss in diesem Zusammenhang an ein messtechnisch bedingtes Problem gedacht werden.

Die Verminderung der TLCO ist am ehesten auf eine eingeschränkte Belüftung zurückzuführen, da das volumenkorrigierte KCO normwertig war. Dies deckt sich auch mit dem Krankheitsbild des Asthmas, welches tendenziell eher sogar zu einer verbesserten Diffusion führt.

#### **4.1.5 Beeinträchtigungen**

Innerhalb der AAVs waren Begleiterkrankungen (*Tabelle 10*) bei MPA-Patienten (16; 43%) am häufigsten, gefolgt von GPA (19; 23%) und EGPA (5; 17%). Dieser Prädiktor lieferte zwar keine signifikanten Ergebnisse (*Tabelle 24*), jedoch waren die Kennzahlen für FVCex ( $B=-5,664$ ;  $p=0,076$ ) und TLCO ( $B=-8,655$ ;  $p=0,074$ ) grenzwertig auffällig. Die Vermutung besteht deshalb, dass eine kardiale oder pulmonale Begleiterkrankung zu niedrigeren Werten bei diesen Parametern führte und damit auch zum Teil mitverantwortlich war für die signifikanten Einschränkungen der AAV-Patienten im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung. Ein statistischer Beleg hierfür konnte jedoch nicht erbracht werden.

Der Faktor der pulmonalen Symptomatik wies ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse auf, jedoch waren wiederum FVCex ( $-5,192$ ;  $p=0,087$ ) und TLCO ( $-8,400$ ;  $p=0,069$ ) auffällig. Demnach könnte auch diesem Prädiktor ein gewisser Einfluss auf die LFD-Parameter zugeschrieben werden. Innerhalb der AAVs

bewegte sich die Häufigkeit mit der pulmonale Symptome zum Zeitpunkt der LFD auftraten zwischen 35-38%, womit keine der Subgruppen herausstach.

Der Gewichtsstatus hatte mit TLC (-8,465;  $p=0,019$ ) und RV (-23,236;  $p<0,001$ ) zwei signifikante Ergebnisse vorzuweisen. Demnach waren bei übergewichtigen AAV-Patienten die TLC um durchschnittlich 8% und das RV um 23% im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten vermindert. Folglich stellt das Übergewicht einen Prädiktor dar, welcher in der Kohorte zu einer maßgeblichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion geführt hatte. Dies sollte in Zusammenschau mit dem Vergleich der AAV-Kohorte zur gesunden Allgemeinbevölkerung und den dabei aufgetretenen signifikanten Einschränkungen der Lungenfunktion gesehen werden. Auch bei der Beurteilung der LFD eines AAV-Patienten in der klinischen Praxis sind die Ergebnisse bei entsprechendem Gewichtsstatus in diesem Kontext zu interpretieren. Die Zahl der Übergewichtigen schwankte innerhalb der AAVs zwischen 51-56%, wodurch der Einfluss wiederum alle Subgruppen gleichermaßen betraf.

Limitiert wurde die Auswertung bzgl. der Beeinträchtigungen durch die Tatsache, dass aufgrund des Stichprobenumfanges lediglich eine Überprüfung der Gesamtkohorte stattfinden konnte. Unterschiedliche Manifestationen und folglich LFD-Einschränkungen der AAV-Subgruppen blieben dadurch unberücksichtigt, was wiederum zu einer Abnahme der Aussagekraft führte.

#### **4.1.6 Zeitlicher Verlauf**

In der Auswertung der Gesamtkohorte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Lungenfunktion im zeitlichen Verlauf. Eine größere Abweichung war lediglich für den Atemwegswiderstand RAWtot mit einem Anstieg um 10% in der Folgeuntersuchung beobachtbar. Hingegen lagen die Mittelwerte der ersten LFD und des Follow-Ups für die Größen FVCex, rFEV1, TLC, RV und TLCO um weniger als 2% auseinander. Demnach konnte keine Veränderung im Verlauf identifiziert werden. Diese Feststellung ist bemerkenswert, da der Aktivitätsstatus von 92 (63%) Patienten bei der 1. LFD als Erstdiagnose oder Rezidiv deklariert worden war. Bei diesen wurde i.d.R. eine entsprechende Therapie zur Remissionsinduktion begonnen, worunter

üblicherweise die Beschwerdesymptomatik rückläufig ist. Im Rahmen des Follow-Ups wiesen hingegen nur noch 12 (28%) Patienten eine aktive Erkrankung auf, weshalb klinisch mit einer Verbesserung der Lungenfunktion zu rechnen gewesen wäre. Möglicherweise sprachen die Pathomechanismen, welche für die Verminderungen in der LFD verantwortlich waren, nicht auf die Therapie an, etwa weil die Erkrankung nicht ursächlich für die Einschränkungen gewesen ist oder eine irreversible Schädigung bestand. Letzteres scheint zumindest für die MPA-Patienten eine schlüssige Erklärung zu sein, die zu knapp 1/3 eine diagnostizierte Lungenfibrose aufwies. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen wären angebracht, um diesen Sachverhalt näher zu beleuchten. Wie bereits bei der Auswertung der Beeinträchtigungen wurde auch die Ergebnisqualität der Betrachtung des zeitlichen Verlaufes durch die fehlende Möglichkeit der separaten Aufschlüsselung nach AAV-Subgruppen beschränkt.

#### **4.1.7 Bildgebung**

Bei einer diagnostizierten Lungenfibrose mit entsprechenden Zeichen in der Bildgebung gab es eine signifikante Korrelation zu den Größen FVCex (-15,656;  $p=0,028$ ), rFEV1 (10,949;  $p=0,032$ ), TLC (-26,478;  $p<0,001$ ), RV (-38,919;  $p=0,023$ ) und TLCO (-29,094;  $p=0,007$ ) (*Tabelle 26*). Demzufolge war beispielsweise die FVCex bei Patienten mit Fibrose um durchschnittlich 15% und die TLC gar um 26% niedriger im Vergleich zu der restlichen Kohorte. Mit Ausnahme von RAWtot und rFEV1 lag dabei auch eine Gesamtsignifikanz der entsprechenden Modelle vor. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine pulmonale Fibrose mit ausgeprägten Beeinträchtigungen der Lungenfunktion assoziiert war. Dabei handelte es sich um eine restriktive Komponente, gepaart mit einer Diffusionsstörung. Zusätzlich schien der Atemwegswiderstand dieser Patienten etwas vermindert zu sein. In Anbetracht der Tatsache, dass eine Lungenfibrose ausschließlich bei MPA-Patienten (11; 30%) aufgetreten waren, sind die Ergebnisse für diese Subgruppe besonders relevant. Insgesamt steht das Resultat in Einklang zu den anderen Analysen bzgl. der MPA-Kohorte.

Waren in der Bildgebung narbige Veränderungen aufgefallen, so hatten diese Patienten signifikant eingeschränkte Werte für FVCex (-9,764;  $p=0,013$ ) und

TLCO (-13,387;  $p=0,024$ ). Demnach litten Patienten mit entsprechenden Befunden häufiger an einer Diffusionsstörung und zeigten Tendenzen für eine restriktive Komponente, wobei jedoch die Verminderung der TLC (-6,799;  $p=0,112$ ) nicht signifikant war. Derartige Narben wurden ausschließlich bei der GPA (16; 24%) sowie der MPA (9; 28%) beobachtet, weshalb die Ergebnisse auch nur für diese beiden Subgruppen relevant sind.

Als weiterer Bildgebungsbefund mit Korrelation zur Lungenfunktion waren Verdichtungen aufgefallen: Bei diesen Patienten zeigte sich eine signifikante Verminderung von FVCex (-9,861;  $p=0,022$ ) und TLC (-15,442;  $p<0,001$ ), was in der Zusammenschau als Restriktion aufgefasst werden kann. Am häufigsten betraf eine solche Pathologie die EGPA (6; 30%), gefolgt von MPA (8; 25%) und GPA (9; 13%).

Für die restlichen Befunde wie Emphysem, Bronchialbeteiligung, subglottische Stenose und Hämorrhagie konnte hingegen kein Zusammenhang mit einer Größe der Lungenfunktion nachgewiesen werden. Allerdings war ein Teil dieser Bildgebungsbefunde auch vergleichsweise selten diagnostiziert worden, wodurch eine statistische Signifikanz ohnehin schwer nachzuweisen ist. So traten eine DAH und Stenose nur jeweils bei fünf (4%) Patienten der gesamten Kohorte auf.

#### **4.1.8 Krankheitsaktivität**

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse legten keinen Zusammenhang zwischen dem BVAS und den Größen der Lungenfunktion nahe. Klinischen Überlegungen zufolge wäre es denkbar gewesen, dass für erhöhte BVAS-Werte und damit einer verstärkt aktiven AAV die Einschränkungen in der Lungenfunktion zugenommen hätten. Dies konnte jedoch durch die Analyse nicht gezeigt werden. Für die GPA ist das Ergebnis dadurch erklärbar, dass die Beeinträchtigungen in der Lungenfunktion insgesamt schwach ausgeprägt waren. Gleichermäßen fanden sich auch bei der EGPA keine eklatanten Einschränkungen. Eine Aussage zu der angedeuteten obstruktiven Komponente der EGPA ist in Kontext zu dem Score wegen des frühen Beginns des Asthmas in der Prodromalphase zudem nur schwer möglich.



Mit Blick auf die MPA könnten die Ergebnisse derart interpretiert werden, dass das Ausmaß der LFD-Einschränkungen aufgrund der Irreversibilität der Lungenfibrose unabhängig von der Krankheitsaktivität besteht.

Limitiert ist die Untersuchung dadurch, dass der BVAS lediglich die Gesamtaktivität der Erkrankung zum Zeitpunkt der LFD erfasste, ohne zu differenzieren, ob eine aktive Lungenbeteiligung vorgelegen hatte. Nur in diesem Fall wären Einschränkungen in der LFD zu erwarten gewesen.

Bei der Prüfung auf eine Abhängigkeit zwischen den Aktivitätsstadien und den LFD-Parametern waren ebenfalls sämtliche statistische Tests ohne Signifikanz. Demnach scheint auch kein Zusammenhang zwischen Aktivitätsstatus und Lungenfunktion zu existieren, was sich mit den Ergebnissen bzgl. des BVAS und der Verlaufsbeobachtung weitgehend deckt.

Allerdings waren, bei fehlender Signifikanz, die Werte von Patienten in Remission für FVC<sub>ex</sub>, rFEV<sub>1</sub>, TLC und TLCO niedriger sowie für RAW<sub>tot</sub> und RV höher als diejenigen der Patienten mit Erstmanifestation. Demzufolge würde sich die Lungenfunktion von der Erstmanifestation hin zur Remission tendenziell gar verschlechtern. Dies scheint zunächst unerwartet, jedoch kann bei MPA-Patienten durchaus von einem Fortschreiten der Lungenfibrose und damit einer zunehmenden Einschränkung der Lungenfunktion ausgegangen werden.

Zur Untersuchung dieser Frage und für statistisch signifikante Ergebnisse sind weitere Studien mit größeren Kohorten für MPA und EGPA sowie eine detaillierte Erhebung der Krankheitsaktivität erforderlich. Insbesondere die tatsächliche Lungenaktivität der AAV zum Zeitpunkt der LFD spielt in diesem Zusammenhang eine große Rolle. Die Tatsache, dass alle Patienten, nicht nur diejenigen mit pulmonaler Manifestation, einbezogen worden waren, schmälerte die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung.

## **4.2 Ergebnisse in Hinblick auf vorhandenes Wissen**

### **4.2.1 Vergleich mit anderen Studien**

Die Studie von Newall et al. (2005) (*Kapitel 1.7.5*) untersuchte eine Kohorte, bestehend aus 14 GPA- und 16 MPA-Patienten bezüglich der Lungenfunktion.

Dabei zeigten sich zwar Zeichen einer Obstruktion, jedoch keine restriktive Komponente. Auch ein Unterschied zwischen den beiden Entitäten konnte nicht ausgemacht werden. Ebenso wenig schienen sich der ANCA-Status, Nikotinabusus oder BVAS-Score auf die LFD ausgewirkt zu haben. In Bezug auf eine pulmonale Beteiligung der AAV war lediglich für die TLCO ein Unterschied in Form einer Verminderung bei Anwesenheit festgestellt worden. Anzumerken ist, dass durch die Zusammenfassung von GPA und MPA der nachfolgende Vergleich mit unserer Studie erschwert wurde.

Bezüglich der hiesigen GPA-Kohorte war die Anzahl pathologisch verminderter Werte von Newall et al. (2005) für TLCO (30%; +7%) ähnlich, für rFEV1 (40%; +32%) deutlich höher und für die TLC (0%; -19%) wesentlich niedriger ausgefallen. Das Ergebnis für die TLCO unterstützt die Hypothese einer gewissen Beeinträchtigung der Diffusionskapazität, die bei uns jedoch statistisch nicht eindeutig belegbar war. Der große Anteil an Obstruktionen konnte hingegen nicht bestätigt werden. Wenig übereinstimmend waren auch die Resultate von Newall et al. (2005) im Vergleich zu den Ergebnissen unserer MPA-Kohorte: Der Anteil pathologischer Werte lag im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit für TLCO (30%; -1%) zwar auf einem ähnlichen Niveau, für die rFEV1 (40%; +34%) aber deutlich höher und für die TLC (0%; -36%) sehr viel niedriger. Im Gegensatz zu der Studie von Newall et al. (2005) hatten sich bei uns keine Anzeichen einer Obstruktion ergeben, sondern von der Tendenz her sogar überdurchschnittlich gute Werte für die rFEV1. Zudem war eine erhebliche restriktive Komponente beobachtet worden, in deren Zusammenhang deutliche Unterschiede zwischen GPA und MPA sowie den MPA-Patienten mit und ohne Lungenbeteiligung aufgetreten waren.

Die Studie von Koldingsnes et al. (2005) (*Kapitel 1.7.5*) unterzog 41 GPA-Patienten einem Follow-Up mit LFD und CT nach 5 Jahren Krankheitsaktivität. Der Anteil pathologischer Werte war für die TLC (8%; -11%) noch etwas geringer als in unserer GPA-Kohorte und lieferte demnach ebenfalls keinen Hinweis auf eine ausgeprägte, restriktive Komponente. Allerdings zeigte sich eine Assoziation von verminderter TLC zu einem gehäuftem Auftreten von

Rundherden und Infiltraten im CT. Bezüglich der Verdichtungen konnte dies in unserer Arbeit bestätigt werden.

Eine Reduktion der rFEV1 (11%; +3%) als Zeichen einer Obstruktion war bei Koldingsnes et al. (2005) minimal häufiger und stand dort in Zusammenhang mit einer Atemwegsstenose. Diese Verringerung der rFEV1 wurde von uns jedoch nicht als generelle, obstruktive Störung bei GPA-Patienten gewertet.

Einer der meist verminderten Parameter bei Koldingsnes et al. (2005) war der TLCO (19%; -3%). Die vergleichbaren Werte dieser Größe sind ein weiteres Indiz für unsere unbestätigte Annahme, dass GPA-Patienten gehäuft unter einer Diffusionsstörung leiden. In Bezug auf die Gesamtkohorte war es uns im Gegensatz zu dieser Vergleichsstudie auch möglich, gewisse Parallelen zwischen LFD und Bildgebung zu ziehen. So konnte u.a. für die Beeinträchtigung der TLCO eine Assoziation mit Lungenfibrose und narbigen Veränderungen im CT hergestellt werden.

In der Arbeit von Rosenberg et al. (1980) (*Kapitel 1.7.5*) wurde die LFD von 22 GPA-Patienten untersucht. Dabei war im Vergleich zu unserer Studie der Anteil pathologischer Werte für rFEV1 (41%; +33%), TLC (36%; +17%) sowie TLCO (36%; +13%) größer und derjenige der FVCex (41%; -3%) nahezu identisch. Vor allem die Anzeichen einer deutlichen obstruktiven Komponente konnten so nicht bestätigt werden, wohingegen die verminderten Werte für TLCO unsere Vermutung über eine Einschränkung in der Diffusionskapazität unterstützten.

Die Verknüpfung von LFD und Bildgebung zeigte bei Rosenberg et al. (1980) signifikante Einschränkungen der Vitalkapazität und totalen Lungenkapazität, sofern Infiltrate oder Raumforderungen vorhanden waren. Dies deckt sich weitgehend mit unseren Ergebnissen, wobei wir für AAV-Patienten zudem noch eine Assoziation zwischen vermindertem TLCO und dem Auftreten von Lungenfibrose bzw. narbigen Veränderungen ausmachen konnten.

Während Rosenberg et al. (1980) für die GPA im zeitlichen Verlauf eine weitere Abnahme von TLCO sowie eine Verbesserung von TLC und rFEV1 aufzeigen konnte, waren bei uns für die Gesamtkohorte keine signifikanten Veränderungen über die Zeit erkennbar.

#### 4.2.2 Lungenfunktion bei anderen Erkrankungen

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine der häufigsten interstitiellen Lungenerkrankungen und stellt sich in der Lungenfunktion typischer Weise mit einem restriktiven Muster dar (Casan Clarà et al. 2016). Zur Quantifizierung der Wirksamkeit neuer Medikamenten werden meist FVC und TLCO herangezogen, während aus pathophysiologischer Sicht aber auch die TLC eine essenzielle Rolle bei der Beurteilung einnimmt (ebd.). Im Rahmen der INSIGHTS-IPF-Multicenterstudie von Behr et al. (2015) waren 502 Patienten mit diagnostizierter Lungenfibrose einer LFD unterzogen worden. Es wurden u.a. die Ist-/Sollwerte von FVC ( $72,2 \pm 20,6$ ), rFEV1 ( $112,3 \pm 11,9$ ), TLC ( $70,2 \pm 21,1$ ) und TLCO ( $35,5 \pm 15,5$ ) erfasst, wobei die mittlere Erkrankungsdauer  $2,3 \pm 3,5$  Jahre betrug.

Die AAV-Patienten unserer Studie wiesen nur geringfügig bessere Werte für die FVCex ( $75,20 \pm 16,82$ ) auf, allerdings lag die TLC ( $93,78 \pm 17,16$ ) wesentlich höher. Demnach ist eine Restriktion bei der AAV-Gesamtkohorte deutlich seltener zu beobachten gewesen als bei Patienten mit IPF. Die MPA-Subgruppe hingegen stand bei Betrachtung von FVCex ( $64,5 \pm 31,0$ ) und TLC ( $85,82 \pm 21,20$ ) in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Restriktion zwischen der AAV-Gesamtkohorte und den IPF-Patienten. In Hinblick auf die regelmäßig auftretende interstitielle Lungenbeteiligung bei MPA-Patienten ist dieses Ergebnis auch so zu erwarten gewesen.

Die rFEV1 zeigte sich in der vorliegenden Studienkohorte mit  $100,45 \pm 11,55$  normwertig, wohingegen bei den IPF-Patienten eine deutliche Erhöhung, vermutlich aufgrund gesteigerter Retraktionskräfte, zu sehen war. Ein ähnliches Phänomen konnte auch für die Subgruppe der MPA-Patienten mit Fibrose nachgewiesen werden, deren rFEV1 im Median bei  $113,0 \pm 18,0$  lag.

Ein deutlicher Unterschied ergab sich in Bezug auf den TLCO, welcher bei den AAV-Subgruppen mit Durchschnittswerten zwischen 87-91% nur mäßig vermindert war.

Für MPA-Patienten, die eine Fibrose aufwiesen, zeigte sich die FVCex ( $57,0 \pm 13,0$ ) stärker, die TLC ( $67,0 \pm 24,0$ ) in etwa gleich stark und der TLCO ( $52,0 \pm 22,0$ ) schwächer eingeschränkt als bei den IPF-Patienten. Allerdings ist dieses

Ergebnis bei einem Stichprobenumfang von sechs MPA-Patienten mit Fibrose und gleichzeitig vorliegender TLCO-Messung sicherlich nur begrenzt auswertbar.

Für einen weiteren Vergleich diente die Sarkoidose, welche bekanntermaßen ebenfalls häufig mit einer Lungenmanifestation und Granulomen einhergeht. In der 321 Patienten umfassenden Studie von Kouranos et al. (2015) wurden die Ist-/Sollwerte von FVCex ( $96,1 \pm 18,4$ ), rFEV1 ( $80,9 \pm 7,7$ ), TLC ( $84,8 \pm 15,8$ ) und TLCO ( $78,9 \pm 18,4$ ) erhoben. Während für die AAV-Kohorte die FVCex ( $75,20 \pm 16,82$ ) deutlich niedriger ausfiel, war die TLC ( $93,78 \pm 17,16$ ) höher angesiedelt und damit die restriktive Komponente seltener. Auch die rFEV1 ( $100,45 \pm 11,55$ ) und die TLCO ( $89,75 \pm 23,40$ ) zeigten bei den AAV-Patienten weniger starke Einschränkungen. Zusammenfassend scheint die Sarkoidose die Lungenfunktion der Patienten demnach mehr zu beeinträchtigen, als dies bei der AAV-Gesamtkohorte der Fall war.

### **4.3 Limitationen der Arbeit**

#### **4.3.1 Studiendesign**

Die Durchführung einer LFD war für den Einschluss in die Studie zwar obligat, aber gleichzeitig kein fester Bestandteil der AAV-Routinediagnostik. Deshalb muss von einem Indication-Bias ausgegangen werden, der daraus entstand, dass AAV-Patienten mit pulmonaler Manifestation im Verhältnis vermutlich etwas häufiger eine LFD erhielten. Da die Zahlen zur pulmonalen Beteiligung der Studienkohorte weitgehend mit allgemeinen Literaturangaben übereinstimmen, scheint dieser allerdings nur schwach ausgeprägt gewesen zu sein. Weiterhin wurden nicht bei jedem Patienten alle Einzeluntersuchungen bestehend aus Spirometrie, Bodyplethysmographie und CO-Diffusionskapazität durchgeführt. Wesentlich größer noch war die Anzahl fehlender Werte in Bezug auf die Verlaufsbeurteilung. Zudem sollte davon ausgegangen werden, dass sich die Verlaufsform der Erkrankung bei den Studienteilnehmern häufiger schwerwiegend darstellte, als dies für die Grundgesamtheit zu erwarten wäre. Die Ursache hierfür liegt in dem Status der Medius Kliniken als Zentrum für

ANCA-assoziierte Vaskulitiden, wodurch fulminante Manifestationen tendenziell überrepräsentiert sind.

Allgemein ist bei der händischen Erfassung derart großer Datenmengen das Auftreten von Eingabefehlern unvermeidlich. Um diesen bestmöglich zu begegnen, wurden feste Schemata angewandt und regelmäßig stichprobenartige Kontrollen sowie Tests auf Ausreiser durchgeführt. Dadurch konnten systematische Übertragungsfehler erkannt und verbessert sowie die Anzahl isolierter Eingabefehler, welche sich auf sehr niedrigem Niveau bewegten, abgeschätzt werden.

Die Seltenheit der AAVs erschweren groß angelegte, prospektive Studien. Trotz der Möglichkeit, auf einen beträchtlichen Patientenstamm zurückzugreifen, war der Stichprobenumfang für eine Auswertung nicht ausreichend groß, um separate Untersuchungen für die einzelnen AAVs durchführen zu können. Da diese sich jedoch teilweise erheblich in ihrer Ausprägung der Lungenmanifestation und damit auch in den Einschränkungen der Lungenfunktion unterscheiden, sind kumulierte Auswertungen der Gesamtkohorte nur von begrenzter Aussagekraft.

#### **4.3.2 Qualität der LFD**

Zum Zeitpunkt der Durchführung der LFD verfügte die Medius Klinik Kirchheim noch nicht über die im Jahr 2022 eingerichtete pneumologische Sektion. Dementsprechend erfolgte die LFD auch nicht durch pneumologische Fach-Assistenten, sondern wurde durch MTAs der Kliniken für Innere Medizin begleitet. Folglich ist davon auszugehen, dass die Qualität der in unserer Studie verwendeten LFDs nicht in jedem Fall an die einer Lungenfachklinik heranreicht. Auch deshalb war die umfassende Kontrolle der Einzelwerte auf Messgenauigkeit und Plausibilität im Gesamtkontext einer jeden LFD von großer Bedeutung. Durch die mehrstufige Überprüfung von Ausreisern und diskrepanten Werten konnte die Qualität des Datensatzes erheblich verbessert werden.

Auffällig war die gesteigerte Rate an nicht verwertbaren Bodyplethysmographien. Nach Rücksprache mit dem Hersteller des verwendeten Gerätes wurde dies insbesondere auf mangelhafte TGV-Messungen zurückgeführt. Die hohen

Ansprüche an die Mitarbeit des Patienten und die medizinische Fachkraft sollten bei dieser, technisch durch eine Verschlussdruckmessung erhobenen Größe, nicht unterschätzt werden. Generell wird die Bodyplethysmographie im Vergleich zu der Heliumdilutionsmethode allerdings als weniger fehleranfällig betrachtet. Da zudem eine bessere Beurteilungsmöglichkeit der Validität besteht, wurde der Fokus auf die Ergebnisse dieser Untersuchungstechnik gerichtet.

Eine bedeutende Feststellung war die teilweise erhebliche Diskrepanz (*Kapitel 2.4.2*) der beiden Methoden zwischen den Messungen ein und derselben LFD-Variable. Anhand von Plausibilitäts- und Qualitätskontrollen wurde versucht, dieser Problematik entgegenzutreten. Vollständig eliminiert werden konnte der Fehlerwert jedoch nicht. So lag beispielsweise die durchschnittliche TLC-He bei der MPA-Kohorte nach wie vor rund 5% höher als die TLC-B, wofür es aus physiologischer Sicht keine Erklärung gibt.

Eine weitere Diskrepanz in der LFD war der teils erhebliche Unterschied zwischen der forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVC<sub>ex</sub>) und der inspiratorischen Vitalkapazität (VC<sub>in</sub>). Es ist nicht auszuschließen, dass dieser messtechnisch begründet ist. Während bei der TGV-Messung eine mangelhafte Mitarbeit eher auffällt, ist die Beurteilung dergleichen bei der FVC<sub>ex</sub> schwierig.

Neben den eigentlichen Messungen war auch die Weiterverarbeitung der Istwerte von Bedeutung für die Qualität der letztendlich verwendeten Daten. Um diese möglichst hochzuhalten, wurden die Ist-/Sollwerte nicht direkt übernommen, sondern separat mit den entsprechenden Formeln berechnet. Für die Spirometrie kamen hierfür die aktuellen Sollwertformeln von Quanjer et al. (2012) zum Einsatz. Jedoch wurde aufgrund fehlender Angaben zur Ethnie, die zur Berechnung dieser Spirometrie-Werte notwendig gewesen wären, einheitlich mit einem Wert für Kaukasier gerechnet. Diese Gruppe stellte vermutlich auch den mit Abstand größten Anteil in der Kohorte dar, war aber sicher nicht in allen Fällen zutreffend.

#### **4.3.3 Erfassung allgemeiner Merkmale**

Die Erfassung von FFS, EUVAS und BVAS erfolgte in erster Linie durch direkte Übernahmen der Werte aus den entsprechenden Arztbriefen. Falls sich hierzu

keine Angaben fanden, wurde bei ausreichender Datenlage der Score im Nachhinein berechnet. Insbesondere für den komplexen BVAS waren die Ergebnisse in diesen Fällen von eingeschränkter Qualität.

Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, den Einfluss von anderen Faktoren neben der AAV auf die Lungenfunktion abzuschätzen. Aufgrund einer Vielzahl an Möglichkeiten wurden lediglich diejenigen näher beleuchtet, die aus unserer Sicht die größte Relevanz aufwiesen. Hierzu gehörten bedeutsame Vorerkrankungen, pulmonale Symptome, Übergewicht und der Raucherstatus, der jedoch nur bei knapp 1/3 der Kohorte bestimmt werden konnte. Als wichtiger Einflussfaktor in Bezug auf die Lungenfunktion blieb der Nikotinabusus demnach in der Studie weitgehend unberücksichtigt. Gleiches gilt für eine Vielzahl anderer Faktoren, die allerdings aufgrund ihrer Seltenheit nur eine untergeordnete Rolle gespielt haben dürften. In diesem Zusammenhang sei beispielsweise auf die Lungentoxizität von Cyclophosphamid verwiesen (Malik et al. 1996).

Auch in Bezug auf die Bildgebung gab es gewisse Umstände, die zu Qualitätseinschränkungen führten. Hier wäre insbesondere die Tatsache zu nennen, dass bei rund 1/3 der Patienten lediglich ein Röntgen-Thorax zur Verfügung stand. Da sich einige der genannten Bildgebungsbefunde auf dessen Grundlage wesentlich schwieriger diagnostizieren lassen als in einer CT-Aufnahme, ist davon auszugehen, dass die Zahlen für die radiologischen Merkmale tendenziell zu niedrig ausgefallen sind. Weiterhin gestaltete sich die Diagnose einer subglottischen Stenose aufgrund von Schluckartefakten und oftmals fehlender Abbildung selbst in der CT schwierig, weshalb nur endoskopisch gesicherte Stenosen berücksichtigt wurden. Da eine invasive Diagnostik jedoch selten stattfand, könnte die tatsächliche Zahl an Verengungen der Trachea deutlich über den ermittelten Angaben liegen. Ähnliches gilt für die alveoläre Hämorrhagie, welche sich nur mittels invasiver Diagnostik bestätigen lässt und deshalb ausschließlich bei Vorliegen einer Bronchoskopie erfasst wurde.



## 5. Zusammenfassung der Arbeit

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden mit ihren drei Ausprägungen GPA, MPA und EGPA werden zu dem Formenkreis der systemischen Gefäßentzündungen gerechnet. Im Verlauf der Erkrankungen kommt es häufig zu einer pulmonalen Beteiligung. Eine sich daraus ergebende Beeinträchtigung der Lungenfunktion wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Das Ziel dieser Arbeit lag deshalb zunächst darin, die Werte der Lungenfunktion für GPA, MPA und EGPA getrennt darzustellen und zu eruieren, ob sich etwaige Einschränkungen auf die Vaskulitiden zurückführen lassen. Darüber hinaus wurden diese Ergebnisse in Bezug auf eine mögliche Korrelation mit der Krankheitsaktivität und den Befunden bildgebender Verfahren untersucht. Weiterhin fand eine Beobachtung der Lungenfunktion im Krankheitsverlauf statt, um daraus auf etwaige Hinweise bzgl. Prognose und Therapieplanung zu schließen.

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst 81 GPA-, 37 MPA- und 29 EGPA-Patienten, welche zwischen 2008-2018 mindestens eine LFD durchlaufen hatten und zu diesem Zeitpunkt keine akut-pulmonale Erkrankung aufwiesen. Nach Akquirierung entsprechender Fälle wurden die Istwerte von 16 LFD-Größen sowie weitere Variablen zur Charakterisierung der Kohorte aus archivierten Befunden und Arztbriefen erhoben. Für die anschließende Berechnung der Sollwerte kamen gängige Formeln zum Einsatz. Es folgte eine umfassende Datenbereinigung bzgl. Ausreißern und Qualität der LFD-Messungen. Die statistische Auswertung geschah mithilfe des Programmes SPSS 27 von IBM. Für die Beantwortung der Fragestellungen wurden je nach Eigenschaften der Stichprobe entsprechende statistische Tests zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt.

Die grundlegenden Merkmale der Studienkohorte in Form von Inzidenz, Alter, Laborwerten und ANCA-Status waren repräsentativ für das Spektrum der AAV. Lediglich der Anteil weiblicher Patienten lag im Vergleich zu anderen Kohorten etwas höher.

Für alle AAV-Subgruppen konnten signifikante Einschränkungen der Lungenfunktion im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgestellt werden. Bei

der GPA handelte es sich diesbezüglich um 9/16 Größen, wobei jedoch statistische Belege um diese Auffälligkeiten der Vaskulitis zuzurechnen ausblieben. Allerdings waren 12/14 LFD-Größen bei Patienten mit pulmonaler Manifestation stärker eingeschränkt, womit eine gewisse Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch die GPA dennoch in Betracht zu ziehen ist. Während es keinerlei Hinweise für eine Restriktion oder Obstruktion der unteren Atemwege gegeben hatte, sprachen einige Anzeichen für einen eingeschränkten Gastransfer. Zudem wurden die verminderten Werte für den PEF als Resultat des Auftretens oberer Atemwegsstenosen bei GPA-Patienten interpretiert.

Bei der MPA waren ebenfalls 9/16 Größen signifikant eingeschränkt. Im Gegensatz zu der GPA ließen sich allerdings einige Auffälligkeiten direkt mit der AAV verknüpfen. Dazu gehörten erniedrigte Werte für die totale Lungenkapazität und die Vitalkapazität als Zeichen einer Restriktion. In Einklang mit dem Muster einer interstitiellen Lungenerkrankung zeigten sich zudem eine verminderte Diffusionskapazität und eine gesteigerte rFEV1.

Für die EGPA ergab sich bei 10/16 Größen eine signifikante Abweichung von den Sollwerten der Allgemeinbevölkerung. Mit einer verminderten FEV1 und einem erhöhten Atemwegswiderstand sowie der größten relativen Anzahl definierter Obstruktionen innerhalb der Gesamtkohorte sprachen die Befunde für ein obstruktives Muster. Die rFEV1 war zwar ebenfalls eingeschränkt, jedoch nicht signifikant, weshalb der statistische Beleg hierfür im Endeffekt ausblieb. Mit dem Hintergrund, dass 97% der EGPA-Patienten eine asthmatische Komponente aufwiesen, wäre sicherlich ein eindeutigeres Bild zu erwarten gewesen, auch wenn das Asthma bei einem Großteil medikamentös behandelt wurde.

Von den weiteren Faktoren mit potenziellem Einfluss auf die LFD konnte lediglich für das Übergewicht, welches etwa jeden Zweiten der Gesamtkohorte betraf, ein statistisch relevanter Einfluss nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten zeigte sich eine durchschnittliche Verminderung der TLC um 8% und des RVs um 23%. Neben dem Gewichtsstatus schienen auch Begleiterkrankungen sowie pulmonale Symptome mit Einschränkungen der LFD in Verbindung zu stehen.

Insbesondere die FVCex und die TLCO waren bei besagten Patienten stärker eingeschränkt, jedoch ohne Signifikanz.

In der Verlaufsbeobachtung wurde für keine Größe ein wesentlicher Unterschied zwischen der primären LFD und den Werten des Follow-Ups festgestellt, obwohl bei der ersten Messung über doppelt so viele Patienten eine aktive Erkrankung aufwiesen als zum Folgezeitpunkt. Dies deutet darauf hin, dass die AAVs entweder nicht ursächlich für die Einschränkungen waren oder aber irreversible Schäden hervorgerufen hatten, wie sie beispielsweise durch fibrotische Veränderungen bei der MPA entstehen können. Gestützt wird diese Vermutung durch eine fehlende Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und Lungenfunktion. Darüber hinaus waren bei der Auswertung der LFD-Größen in Abhängigkeit des Aktivitätsstatus einige der Parameter für die in Remission befindlichen Patienten stärker eingeschränkt als in der Gruppe der Erstmanifestationen. Auch wenn diese Resultate keine Signifikanz aufwiesen, wären sie durch eine Progredienz irreversibler Umbauprozesse im Rahmen einer interstitiellen Beteiligung erklärbar. Zusammenfassend konnte auf Grundlage der aufgeführten Ergebnisse kein Nutzen der LFD-Parameter für die Einschätzung der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden.

Bei dem Vergleich der LFD-Werte mit Ergebnissen aus der Bildgebung zeigten sich für Patienten mit Lungenfibrose deutliche Anzeichen einer Restriktion und einer Diffusionsstörung, während gleichzeitig der Atemwegswiderstand vermindert war. Auch narbige Veränderungen und Verdichtungen, deren Auftreten bei GPA und MPA zwischen 13-28% lag, gingen mit signifikanten Einschränkungen einher. Dabei waren eine deutliche Diffusionsstörung bei Narben sowie eine Tendenz zu einer Restriktion bei Konsolidierungen erkennbar. Für weitere Befunde wie Emphysem, Bronchialbeteiligung, subglottische Stenosen oder Hämorrhagie konnte indes kein statistischer Beleg eines Zusammenhangs gefunden werden.

Der Vergleich mit weiteren Studien, welche ebenfalls den Einfluss der AAVs auf die Lungenfunktion untersuchten, ergab einige Gemeinsamkeiten, aber auch deutliche Unterschiede: Die von Newall et al. (2005) beschriebene Obstruktion

für GPA- und MPA-Patienten konnte nicht bestätigt werden, wohingegen Zeichen einer Diffusionsstörung, insbesondere bei MPA-Patienten, auch in der hiesigen Studie zum Vorschein kamen. Andererseits wiederum zeigten sich bei uns im Gegensatz zu Newall et al. (2005) deutliche Unterschiede in der Lungenfunktion zwischen GPA und MPA, allen voran, was die restriktive Komponente betraf.

Bei der Studie von Koldingsnes et al. (2005), die sich ausschließlich mit der GPA befasste, wurden u.a. Einschränkungen in der TLCO beschrieben. Dies bekräftigte unsere unbestätigte Annahme einer gewissen Störung der Diffusion für jene Patientengruppe.

In der Kohorte von Rosenberg et al. (1980) wurden für die GPA wiederum eine deutliche Obstruktion und Einschränkungen der TLCO festgestellt, die sich teilweise im Verlauf der Erkrankung besserten. Eine Obstruktion war in unserer Studie für die GPA nicht entdeckt worden, allerdings gab es ebenfalls Anzeichen für eine Diffusionsstörung, die jedoch keine Veränderungen im Verlauf aufwies. Bei der Betrachtung, inwiefern sich andere Erkrankungen im Vergleich zu den AAVs auf die Lungenfunktion auswirken, gab es zwischen den MPA-Patienten und der IPF-Kohorte von Behr et al. (2015) Gemeinsamkeiten in Form einer Restriktion und Diffusionsstörung. Die Sarkoidose-Patienten von Kouranos et al. (2015) schienen im Vergleich zu der AAV-Kohorte insgesamt stärker eingeschränkt zu sein, was Restriktion, Obstruktion und die Diffusion anbelangt.

Insbesondere das retrospektive Design der Studie limitierte deren Aussagekraft in gewissen Bereichen. Erschwerend kam der für einen Teil der Fragestellungen geringe Stichprobenumfang hinzu. Während ein Indication-Bias bezüglich der LFD-Anordnung und eine Überrepräsentation schwerer Fälle zu kleineren Verzerrungen geführt haben könnten, gab es auch gewisse Herausforderungen, was die Qualität und Vollständigkeit der LFD anbelangte. Trotz dieser methodischen Limitationen geben einige der Ergebnisse Anlass dazu, sich den entsprechenden Fragestellungen nochmals mit prospektiven Studien zu nähern, um vorhandene Erkenntnisse zu bestärken und weitere neue Entdeckungen zu machen.

## Literaturverzeichnis

Abril, Andy (2011): Churg-strauss syndrome: an update. In: *Current rheumatology reports* 13 (6), S. 489–495. DOI: 10.1007/s11926-011-0205-7.

Behr, Jürgen; Kreuter, Michael; Hoepfer, Marius M.; Wirtz, Hubert; Klotsche, Jens; Koschel, Dirk et al. (2015): Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. In: *The European respiratory journal* 46 (1), S. 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.

Bittmann, I.; Holl-Ulrich, K. (2009): Histomorphologie interstitieller Lungengerüstveränderungen und pulmonaler Vaskulitiden. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 68 (8), 639, 641-6, 648-9. DOI: 10.1007/s00393-009-0481-z.

Cartin-Ceba, Rodrigo; Diaz-Caballero, Luis; Al-Qadi, Mazen O.; Tryfon, Stavros; Fervenza, Fernando C.; Ytterberg, Steven R.; Specks, Ulrich (2016): Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. In: *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68 (6), S. 1467–1476. DOI: 10.1002/art.39562.

Casan Clarà, Pere; Martínez González, Cristina; Ancochea, Julio (2016): Lung Function Testing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: More Than Just Spirometry? In: *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 52 (9), S. 457–458. DOI: 10.1016/j.arbr.2016.07.009.

Cottin, Vincent; Bel, Elisabeth; Bottero, Paolo; Dalhoff, Klaus; Humbert, Marc; Lazor, Romain et al. (2016): Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). In: *The European respiratory journal* 48 (5), S. 1429–1441. DOI: 10.1183/13993003.00097-2016.

Criée, Carl-Peter; Berdel, Dietrich; Heise, Dieter; Jörres, Rudolf; Kardos, Peter; Köhler, Dieter et al. (2009): Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. München, Orlando, Fla.: Dustri-Verl. Feistle (Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin).

Criée, C-P; Baur, X.; Berdel, D.; Bösch, D.; Gappa, M.; Haidl, P. et al. (2015): Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 69 (3), S. 147–164. DOI: 10.1055/s-0034-1391345.

Csernok, E.; Hellmich, B. (2020a): ANCA-Diagnostik bei Vaskulitiden. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 79 (7), S. 669–678. DOI: 10.1007/s00393-020-00805-3.

Csernok, Elena; Hellmich, Bernhard (2020b): Usefulness of vasculitis biomarkers in the era of the personalized medicine. In: *Autoimmunity reviews* 19 (5), S. 102584. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102514.

- DeCato, Thomas W.; Hegewald, Matthew J. (2016): Breathing Red: Physiology of an Elevated Single-Breath Diffusing Capacity of Carbon Monoxide. In: *Annals of the American Thoracic Society* 13 (11), S. 2087–2092. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201605-355CC.
- Empey, D. W. (1972): Assessment of upper airways obstruction. In: *British medical journal* 3 (5825), S. 503–505. DOI: 10.1136/bmj.3.5825.503.
- Eschun, Gregg M.; Mink, Steven N.; Sharma, Sat (2003): Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. In: *Chest* 123 (1), S. 297–301. DOI: 10.1378/chest.123.1.297.
- Flores-Suárez, Luis Felipe; Alba, Marco A.; Mateos-Toledo, Heidegger; Ruiz, Natllely (2017): Pulmonary Involvement in Systemic Vasculitis. In: *Current rheumatology reports* 19 (9), S. 56. DOI: 10.1007/s11926-017-0682-4.
- Gaudin, P. B.; Askin, F. B.; Falk, R. J.; Jennette, J. C. (1995): The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase. In: *American journal of clinical pathology* 104 (1), S. 7–16. DOI: 10.1093/ajcp/104.1.7.
- Gocho, Kyoko; Sugino, Keishi; Sato, Keita; Hasegawa, Chikako; Uekusa, Toshimasa; Homma, Sakae (2015): Microscopic polyangiitis preceded by combined pulmonary fibrosis and emphysema. In: *Respiratory medicine case reports* 15, S. 128–132. DOI: 10.1016/j.rmcr.2015.02.004.
- Gottschlich, S.; Ambrosch, P.; Gross, W. L.; Hellmich, B. (2004): Morbus Wegener im Kopf-Hals-Bereich. In: *HNO* 52 (10), 935-45; quiz 946-7. DOI: 10.1007/s00106-004-1118-9.
- Gottschlich, S.; Ambrosch, P.; Kramkowski, D.; Laudien, M.; Buchelt, T.; Gross, W. L.; Hellmich, B. (2006): Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. In: *Rhinology* 44 (4), S. 227–233.
- Graham, Brian L.; Brusasco, Vito; Burgos, Felipe; Cooper, Brendan G.; Jensen, Robert; Kendrick, Adrian et al. (2017): 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. In: *The European respiratory journal* 49 (1). DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Grayson, Peter C.; Ponte, Cristina; Suppiah, Ravi; Robson, Joanna C.; Craven, Anthea; Judge, Andrew et al. (2022): 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. In: *Annals of the rheumatic diseases* 81 (3), S. 309–314. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
- Greco, Antonio; Rizzo, Maria Ida; Virgilio, Armando de; Gallo, Andrea; Fusconi, Massimo; Ruoppolo, Giovanni et al. (2015): Churg-Strauss syndrome. In: *Autoimmunity reviews* 14 (4), S. 341–348. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.004.
- Guillevin, Loc; Durand-Gasselien, Bernard; Cevallos, Ramiro; Gayraud, Martine; Lhote, Francois; Callard, Patrice et al. (1999): Microscopic polyangiitis: Clinical

and laboratory findings in eighty-five patients. In: *Arthritis and rheumatism* 42 (3), S. 421–430. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6.

Guillevin, Loïc; Pagnoux, Christian; Seror, Raphael; Mahr, Alfred; Mouthon, Luc; Le Toumelin, Philippe (2011): The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. In: *Medicine* 90 (1), S. 19–27. DOI: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.

Haworth, S. J.; Savage, C. O.; Carr, D.; Hughes, J. M.; Rees, A. J. (1985): Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. In: *British medical journal (Clinical research ed.)* 290 (6484), S. 1775–1778. DOI: 10.1136/bmj.290.6484.1775.

Hellmich, B. (2015): Therapeutisches Vorgehen bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 74 (5), S. 388–397. DOI: 10.1007/s00393-014-1532-7.

Hellmich, B.; Pflugfelder, J. (2013): ANCA-assoziierte Vaskulitiden. In: *Akt Rheumatol* 38 (05), S. 300–308. DOI: 10.1055/s-0032-1330022.

Hellmich, Bernhard; Flossmann, Oliver; Gross, Wolfgang L.; Bacon, Paul; Cohen-Tervaert, Jan Willem; Guillevin, Loic et al. (2007): EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. In: *Annals of the rheumatic diseases* 66 (5), S. 605–617. DOI: 10.1136/ard.2006.062711.

Hellmich, Bernhard; Lamprecht, Peter; Spearpoint, Philip; Götte, Dieter; Deichmann, Angelika; Buchholz, Ina et al. (2021): New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 60 (10), S. 4868–4873. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa924.

Henes, Frank O.; Laudien, Martin; Linsenhoff, Laura; Bremer, Jan P.; Oqueka, Tim; Adam, Gerhard et al. (2018): Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Grading of Subglottic Stenosis in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis: Correlation With Pulmonary Function Tests and Laryngoscopy. In: *Arthritis care & research* 70 (5), S. 777–784. DOI: 10.1002/acr.23332.

Herlyn, Karen; Hellmich, Bernhard; Gross, Wolfgang L.; Reinhold-Keller, Eva (2008): Stable incidence of systemic vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 105 (19), S. 355–361. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0355.

Herridge, M. S.; Pearson, F. G.; Downey, G. P. (1996): Subglottic stenosis complicating Wegener's granulomatosis: Surgical repair as a viable treatment option. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 111 (5), S. 961–966. DOI: 10.1016/s0022-5223(96)70371-9.

Holle, J. U. (2013): ANCA ("anti-neutrophil cytoplasm antibody")-assoziierte Vaskulitiden. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 72 (5), S. 445–456. DOI: 10.1007/s00393-013-1211-0.

Homma, Sakae; Suzuki, Aika; Sato, Keita (2013): Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. In: *Clinical and experimental nephrology* 17 (5), S. 667–671. DOI: 10.1007/s10157-012-0710-7.

Jennette, J. C.; Falk, R. J.; Bacon, P. A.; Basu, N.; Cid, M. C.; Ferrario, F. et al. (2013): 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. In: *Arthritis and rheumatism* 65 (1), S. 1–11. DOI: 10.1002/art.37715.

Kallenberg, Cees G. M. (2005): Churg-Strauss syndrome: just one disease entity? In: *Arthritis and rheumatism* 52 (9), S. 2589–2593. DOI: 10.1002/art.21253.

Kim, Yoon Kyung; Lee, Kyung Soo; Chung, Man Pyo; Han, JoungHo; Chong, Semin; Chung, Myung Jin et al. (2007): Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. In: *European radiology* 17 (12), S. 3157–3165. DOI: 10.1007/s00330-007-0700-4.

Köhler, Dieter; Schönhofer, Bernd; Voshaar, Thomas (Hg.) (2010): Pneumologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Koldingsnes, W.; Jacobsen, E. A.; Sildnes, T.; Hjalmsen, A.; Nossent, H. C. (2005): Pulmonary function and high-resolution CT findings five years after disease onset in patients with Wegener's granulomatosis. In: *Scandinavian journal of rheumatology* 34 (3), S. 220–228. DOI: 10.1080/03009740410011271.

Kouranos, Vasileios; Rapti, Aggeliki; Kallianos, Anastasios; Anagnostopoulou, Ourania; Arapis, Ioannis; Kaltsakas, George et al. (092015): Pulmonary function tests as predictors of mortality in patients with sarcoidosis. In: 1.5 Diffuse Parenchymal Lung Disease. Annual Congress 2015: European Respiratory Society, PA840.

Leavitt, R. Y.; Fauci, A. S.; Bloch, D. A.; Michel, B. A.; Hunder, G. G.; Arend, W. P. et al. (1990): The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. In: *Arthritis and rheumatism* 33 (8), S. 1101–1107. DOI: 10.1002/art.1780330807.

Love, R. G.; Seaton, A. (1990): "About the ECCS summary equations". In: *The European respiratory journal* 3 (4), S. 489–490.

Lyons, Paul A.; Peters, James E.; Alberici, Federico; Liley, James; Coulson, Richard M. R.; Astle, William et al. (2019): Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. In: *Nature communications* 10 (1), S. 5120. DOI: 10.1038/s41467-019-12515-9.

Malik, S. W.; Myers, J. L.; DeRemee, R. A.; Specks, U. (1996): Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 154 (6 Pt 1), S. 1851–1856. DOI: 10.1164/ajrccm.154.6.8970380.

Masi, A. T.; Hunder, G. G.; Lie, J. T.; Michel, B. A.; Bloch, D. A.; Arend, W. P. et al. (1990): The American College of Rheumatology 1990 criteria for the



classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). In: *Arthritis and rheumatism* 33 (8), S. 1094–1100. DOI: 10.1002/art.1780330806.

Matthys, Heinrich (2008): *Klinische Pneumologie*. 4., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Mohammad, Aladdin J.; Mortensen, Kristian H.; Babar, Judith; Smith, Rona; Jones, Rachel B.; Nakagomi, Daiki et al. (2017): Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. In: *The Journal of rheumatology* 44 (10), S. 1458–1467. DOI: 10.3899/jrheum.161224.

Moiseev, Sergey; Cohen Tervaert, Jan Willem; Arimura, Yoshihiro; Bogdanos, Dimitrios P.; Csernok, Elena; Damoiseaux, Jan et al. (2020): 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. In: *Autoimmunity reviews* 19 (9), S. 102618. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102618.

Moosig, F.; Hellmich, B. (2012): Update Churg-Strauss-Syndrom. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 71 (9), S. 765–770. DOI: 10.1007/s00393-012-0985-9.

Mueller, Antje; Holl-Ulrich, Konstanze; Gross, Wolfgang L. (2013): Granuloma in ANCA-associated vasculitides: another reason to distinguish between syndromes? In: *Current rheumatology reports* 15 (11), S. 376. DOI: 10.1007/s11926-013-0376-5.

Mukhtyar, C.; Lee, R.; Brown, D.; Carruthers, D.; Dasgupta, B.; Dubey, S. et al. (2009): Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). In: *Annals of the rheumatic diseases* 68 (12), S. 1827–1832. DOI: 10.1136/ard.2008.101279.

Narula, Neha; Narula, Tathagat; Derbes, Stephen; Espinoza, Luis R. (2014): Churg-Strauss angiitis. In: *The American journal of the medical sciences* 348 (6), S. 522–527. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31829f8306.

Newall, C.; Schinke, S.; Savage, C. O.; Hill, S.; Harper, L. (2005): Impairment of lung function, health status and functional capacity in patients with ANCA-associated vasculitis. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 44 (5), S. 623–628. DOI: 10.1093/rheumatology/keh548.

O'Donnell, D. E.; Laveneziana, P. (2006): Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. In: *European Respiratory Review* 15 (100), S. 61–67. DOI: 10.1183/09059180.00010002.

Pellegrino, R.; Viegi, G.; Brusasco, V.; Crapo, R. O.; Burgos, F.; Casaburi, R. et al. (2005): Interpretative strategies for lung function tests. In: *The European respiratory journal* 26 (5), S. 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.

Quanjer, P. H. (1983): Standardized lung function testing. Report working party. In: *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire* 19 Suppl 5, S. 33–38.

Quanjer, P. H.; Tammeling, G. J.; Cotes, J. E.; Pedersen, O. F.; Peslin, R.; Yernault, J. C. (1993): Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community

for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. In: *The European respiratory journal. Supplement* 16, S. 5–40.

Quanjer, Philip H.; Stanojevic, Sanja; Cole, Tim J.; Baur, Xaver; Hall, Graham L.; Culver, Bruce H. et al. (2012): Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. In: *The European respiratory journal* 40 (6), S. 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.

Reinhold-Keller, Eva; Beuge, Nadja; Latza, Ute; Groot, Kirsten de; Rudert, Heinrich; Nölle, Bernhard et al. (2000): An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. In: *Arthritis and rheumatism* 43 (5), S. 1021. DOI: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1021::AID-ANR10>3.0.CO;2-J.

Robson, Joanna C.; Grayson, Peter C.; Ponte, Cristina; Suppiah, Ravi; Craven, Anthea; Judge, Andrew et al. (2022): 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. In: *Annals of the rheumatic diseases* 81 (3), S. 315–320. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.

Rosenberg, D. M.; Weinberger, S. E.; Fulmer, J. D.; Flye, M. W.; Fauci, A. S.; Crystal, R. G. (1980): Functional correlates of lung involvement in Wegener's granulomatosis. Use of pulmonary function tests in staging and follow-up. In: *The American journal of medicine* 69 (3), S. 387–394. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90009-1.

Sablé-Fourtassou, Régis; Cohen, Pascal; Mahr, Alfred; Pagnoux, Christian; Mouthon, Luc; Jayne, David et al. (2005): Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. In: *Annals of internal medicine* 143 (9), S. 632–638. DOI: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006.

Schirmer, Jan Henrik; Aries, Peer M.; Groot, Kirsten de; Hellmich, Bernhard; Holle, Julia U.; Kneitz, Christian et al. (2017): S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 76 (Suppl 3), S. 77–104. DOI: 10.1007/s00393-017-0394-1.

Schönermarck, Ulf; Csernok, Elena; Gross, Wolfgang L. (2015): Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: challenges and solutions 2014. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 30 Suppl 1, i46-52. DOI: 10.1093/ndt/gfu398.

Suppiah, Ravi; Robson, Joanna C.; Grayson, Peter C.; Ponte, Cristina; Craven, Anthea; Khalid, Sara et al. (2022): 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. In: *Annals of the rheumatic diseases* 81 (3), S. 321–326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.

Thickett, D. R.; Richter, A. G.; Nathani, N.; Perkins, G. D.; Harper, L. (2006): Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-

positive vasculitis. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 45 (3), S. 261–268. DOI: 10.1093/rheumatology/kei217.

Unizony, Sebastian; Abril, Andy (2022): Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. In: *The Lung in Autoimmune Diseases*, Bd. 17: Elsevier (Handbook of Systemic Autoimmune Diseases), S. 153–168.

Wanger, J.; Clausen, J. L.; Coates, A.; Pedersen, O. F.; Brusasco, V.; Burgos, F. et al. (2005): Standardisation of the measurement of lung volumes. In: *The European respiratory journal* 26 (3), S. 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.

Xiao, Hong; Hu, Peiqi; Falk, Ronald J.; Jennette, J. Charles (2016): Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. In: *Kidney diseases (Basel, Switzerland)* 1 (4), S. 205–215. DOI: 10.1159/000442323.

## Anhang

Anhang 1: Merkmalsliste .....	106
Anhang 2: Merkmalsliste (Fortsetzung 1/2, Anhang 1).....	107
Anhang 3: Merkmalsliste (Fortsetzung 2/2, Anhang 1).....	108
Anhang 4: Ausreiser – Allgemeine Merkmale.....	109
Anhang 5: Ausreiser – 1. Lungenfunktionsdiagnostik.....	110
Anhang 6: Ausreiser – Follow-Up.....	110
Anhang 7: Prüfung auf Normalverteilung – Allgemeine Merkmale .....	111
Anhang 8: Prüfung auf Normalverteilung – LFD1-Parameter.....	112
Anhang 9: Kennzahlen – Prüfung der GPA-Kohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.....	112
Anhang 10: Kennzahlen – Prüfung der MPA-Kohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.....	113
Anhang 11: Kennzahlen – Prüfung der EGPA-Kohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.....	114
Anhang 12: Kennzahlen – Prüfung der Gesamtkohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.....	115
Anhang 13: Prüfung auf Normalverteilung – Relevanz einer pulmonalen Manifestation der AAV für die Lungenfunktion. ....	116
Anhang 14: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen GPA-Patienten ohne und mit pulmonaler Manifestation der AAV...	117
Anhang 15: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen MPA-Patienten ohne und mit pulmonaler Manifestation der AAV...	118
Anhang 16: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen EGPA-Patienten ohne und mit pulmonaler Manifestation der AAV.	119
Anhang 17: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen GPA und MPA. ....	120
Anhang 18: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen GPA und EGPA. ....	121
Anhang 19: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen MPA und EGPA.....	122

Anhang 20: Prüfung der Voraussetzungen einer multiplen linearen Regression bei der Frage nach dem Einfluss verschiedener Beeinträchtigungen auf die LFD. ....	123
Anhang 21: Kennzahlen – Prüfung der Gesamtkohorte auf Signifikanz der gemittelten Differenz der Wertepaare von LFD1 und Follow-Up. ....	123
Anhang 22: Prüfung der Voraussetzungen einer multiplen linearen Regression zur Auswertung einer möglichen Korrelation zwischen Bildgebung und LFD in der Gesamtkohorte.....	124
Anhang 23: Prüfung auf Normalverteilung – Korrelationsanalyse zwischen LFD und BVAS.....	124
Anhang 24: Kennzahlen – Korrelationsanalyse zwischen LFD und BVAS.....	125
Anhang 25: Einfaktorielle Varianzanalyse zur Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und Aktivitätsstatus.....	126
Anhang 26: Einfaktorielle Varianzanalyse zur Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und Aktivitätsstatus – Post-hoc-Test im Rahmen der ANOVA .....	126

**Anhang 1: Merkmalsliste**

<b>Merkmal</b>	<b>Erläuterung</b>
Identifikationsnummer	Eine Ziffer pro Patient zur anonymisierten Auswertung.
Alter und Geschlecht	
Körpergröße, Gewicht und BMI	
Anzahl an LFDs	Es wurden bis zu fünf LFDs erfasst, hiervon jedoch nur die zwei zeitlich am nächsten zur Erstdiagnose durchgeführten in die Studie einbezogen.
Diagnose	Für die GPA und MPA wurden ausschließlich eindeutig gestellte Diagnosen nach ACR-Kriterien berücksichtigt, wohingegen bei der EGPA auch Fälle mit differenzialdiagnostisch möglichem hypereosinophilem Syndrom (HES) Beachtung fanden
Erstmanifestation und Erstdiagnose	
Beeinträchtigungen	Vorliegen einer möglichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion im Sinne von Übergewicht, kardialen/pulmonalen Begleiterkrankungen, Nikotinabusus und/oder pulmonaler Symptomatik.
Begleiterkrankungen	Es wurden sowohl kardiale als auch pulmonale Erkrankungen erfasst, wobei lediglich diejenigen mit klinisch begründbarem Einfluss auf die LFD Beachtung fanden. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevant: symptomatische Klappenvitien, symptomatische Herzinsuffizienz (ab NYHA II), pulmonal-arterielle Hypertonie, Emphysem, Pneumonie, Lungenfibrose, chronische Bronchitis, Silikose, Lungenarterienembolie, COPD, ARDS, Tuberkulose, Asthma bronchiale, Karzinom, Lobektomie</li> <li>• Irrelevant: arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Rechtsschenkelblock, stabile KHK, persistierendes Foramen Ovale, obstruktive Schlafapnoesyndrom</li> </ul>
Pulmonale Symptomatik	Als jeweils eigene Entität wurden Dyspnoe, Husten, Stridor und Schmerzen erfasst, wobei der Grund des Auftretens irrelevant war.
Adipositas-Grading	Einteilung anhand des BMIs in Untergewicht, Normalgewicht, Präadipositas, Adipositas I-III.
Raucherstatus	Jeglicher Nikotinabusus wurde als positiv gewertet.
Gewichtsstatus	Die Einordnung als übergewichtig erfolgte unabhängig vom Geschlecht ab einem BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> .
ANCA-Status	Der ANCA-Status gibt an, ob bei einem Patienten zu mindestens einem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf spezifische Antikörper mit einer zum jeweiligen Zeitpunkt geeigneten Methode nachgewiesen worden sind. Die Ergebnisse von IFT und ELISA beschreiben hingegen die zum Zeitpunkt der LFD anzutreffende laborchemische Situation in Bezug auf ANCAs. Sollten diese negativ ausgefallen sein, ist demnach ein positiver AK-Status trotzdem nicht ausgeschlossen.
ANCA-IFT	Beurteilung bzgl. cANCA- und pANCA-Muster. Angabe des Titers als reziproker Wert, wobei ein Ergebnis unterhalb des jeweiligen Referenzwertes mit 0 bewertet wurde.
ANCA-ELISA	Test auf Anti-PR3 und Anti-MPO-Antikörper. Ein Ergebnis unterhalb des jeweiligen Referenzwertes wurde mit 0 bewertet.

**Anhang 2: Merkmalsliste (Fortsetzung 1/2, Anhang 1)**

<b>Merkmal</b>	<b>Erläuterung</b>
Entzündungsparameter	CRP, BSG und Leukozyten
Thrombozyten	
Hämoglobin	
Retentionsparameter der Niere	Die Berechnung der GFR basiert auf der CKD-EPI- und der MDRD-Formel. Weiterhin erfolgte die Erfassung des Kreatininwertes.
Sauerstoffsättigung	Mittels Pulsoxymetrie bestimmte SpO <sub>2</sub> .
Eosinophile	Absolute Anzahl und relativer Anteil eosinophiler Granulozyten bei EGPA-Patienten.
Extravaskuläre Eosinophilen-Infiltrate	Beschreibt das Auftreten von Infiltraten in Haut, Herz, Lunge oder anderen Organen sowie einer eosinophilen Alveolitis bei EGPA-Patienten.
Eosinophiles Asthma	Erfasst wurden das Vorhandensein einer Asthma-Komponente bei EGPA-Patienten und ggf. das aktuelle Therapieschema.
Biopsie	Separate Erfassung von Biopsien der Haut, Lunge, Nase, Niere sowie anderweitig lokalisierten Gewebentnahmen. Befunde mit positiver Tendenz wurden auch als positiv gewertet.
Aktivitätsstatus (Hellmich et al. 2007)	Die Einteilung erfolgte anhand der Kategorien Erstmanifestation, Rezidiv-major/minor, Remission, refraktäres Stadium und low activity disease state. In einigen Fällen war die (Verdachts-) Diagnose bereits einige Wochen vor der stationären Aufnahme in ambulantem Rahmen erfolgt. Diese Patienten wurden innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten unter Berücksichtigung bereits erfolgter Therapie ebenfalls als Erstmanifestation eingestuft.
FFS (Guillevin et al. 2011)	Der Five Factor Score revisited 2009 wurde ausschließlich bei Patienten mit Erstdiagnose oder einem Major-Rezidiv erhoben. Bei anderen Fällen erfolgte die Übernahme des Wertes aus dem ursprünglichen Arztbrief der Erstdiagnose, sofern vorhanden.
EUVAS-Stadium (Hellmich et al. 2007)	Für die Einteilung wurde der kumulierte Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der jeweiligen LFD herangezogen. Der Score ist nur für GPA sowie MPA definiert und das lokalisierte Stadium ausschließlich für die GPA.
BVAS (Mukhtyar et al. 2009)	Sofern kein erfassbarer Wert vorhanden war, erfolgte die Erhebung nach BVAS Version 3 anhand der in den Arztbriefen zur Verfügung stehenden Informationen.
Medikation	In zeitlichem Bezug zu der ersten LFD wurde das Therapieschema für die zuletzt durchgeführte Remissionsinduktion vor Aufnahme, die Medikation zum Aufnahmezeitpunkt und die Medikation bei Entlassung erfasst.
Therapiestadium	Erfassung für Aufnahme und Entlassung mit den Ausprägungen Remissionsinduktion und Remissionserhalt.

**Anhang 3: Merkmalsliste (Fortsetzung 2/2, Anhang 1)**

<b>Merkmal</b>	<b>Erläuterung</b>
Organmanifestation	<p>Die Erfassung der Organbeteiligung war angelehnt an die Hauptpunkte des BVAS und beinhaltete jeweils als eigene Entitäten: Allgemeinsymptomatik, Haut, Auge/Schleimhäute, HNO, Herz, Abdomen, Niere, PNS, ZNS und Lunge.</p> <p>Die Symptomatik musste in Zusammenhang mit der Vaskulitis stehen, wobei sich deren Auftreten auf die gesamte Zeit zwischen Erstdiagnose und LFD bezog. Eine Unterscheidung zwischen Krankheitsaktivität (BVAS), Damage (VDI) und Restitutio ad integrum fand demnach nicht statt. Falls ein Organsystem im jeweiligen Arztbrief nicht explizit aufgeführt war, wurde es als negativ gewertet. Eine Asthma-Komponente bei EGPA-Patienten wurde nicht als Lungenmanifestation, sondern als fester Bestandteil der Erkrankung betrachtet.</p>
Lungenfibrose	Wurde als positiv gezählt, sofern eine eindeutige Diagnose gestellt war.
Untersuchungsmethode	Gibt die Art der verwendeten, Diagnostik in Form von CT-Thorax, Röntgen-Thorax und Endoskopie an.
Bildgebende Verfahren und invasive Diagnostik	<p>Diese Variable beschreibt das Vorliegen eines auffälligen Befundes, der mit Hilfe von radiologischer Bildgebung oder invasiver Diagnostik (z.B. Bronchoskopie) erhoben wurde und umfasst folgende Entitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfibrose (nur gesicherte Diagnosen)</li> <li>• Rundherd</li> <li>• Narbige Veränderungen</li> <li>• Verdichtung (umfasst Konsolidierung, Infiltrat und Milchglatrübung)</li> <li>• Emphysem</li> <li>• Bronchialbeteiligung (umfasst Bronchialwandverdickung und Bronchiektasien)</li> <li>• Subglottische Stenose (endoskopisch bestätigt)</li> <li>• Diffuse alveoläre Hämorrhagie (endoskopisch bestätigt)</li> </ul>



Anhang 4: Ausreiser – Allgemeine Merkmale.

Allgemeine Merkmale 1. LFD	Normal- verteil- ung	Max.	Min.	Ausreiser (>1,5 IQA über 3. Perzentile)	Ausreiser (>1,5 IQA unter 1. Perzentile)	Ausreiser entfernt
CRP (mg/l)	Nein	190	0,0	10	0	0
BSG (mm/h)	Nein	88	2	0	0	0
Leukozyten (10E9/l)	Nein	23,2	2,4	2	0	0
Thrombozyten (10E9/l)	Nein	809	119	5	0	0
SpO2 (%)	Nein	100	85	0	7	0
Eosinophile (%)	Nein	54	0	3	0	1
Eosinophile (10E9/l)	Nein	12090	0	4	0	1
Serumkreatinin (mg/dl)	Nein	8,3	0,5	13	0	0
GFR (ml/min.)	Ja	144	7	1	0	1
cANCA-Titer (IFT) (rez.)	Nein	2560	0	6	0	0
Anti-PR3 (U/ml)	Nein	1460	0	5	0	0
pANCA-Titer (IFT) (rez.)	Nein	640	0	2	0	0
Anti-MPO (U/ml)	Nein	739	0	2	0	0
Größe (cm)	Ja	197	148	1	0	0
Gewicht (kg)	Nein	130	37	3	0	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Nein	42,9	15,4	4	0	0
Alter	Nein	87,12	14,87	0	0	1
Hb-Wert (g/dl)	Ja	16,6	7,8	0	1	0
<b>Allgemeine Merkmale Follow-Up</b>						
Größe (cm)	Ja	197	148	1	0	0
Gewicht (kg)	Ja	135	46	0	0	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Ja	48,4	17,7	1	0	0
Alter	Nein	88,01	21,96	0	1	0
Hb-Wert (g/dl)	Ja	16,0	9,0	0	0	0

**Anhang 5: Ausreiser – 1. Lungenfunktionsdiagnostik.**

<b>LFD1</b>	<b>Normalverteilung</b>	<b>Max. (Ist-/Soll)</b>	<b>Min. (Ist-/Soll)</b>	<b>Ausreiser (&gt;1,5 IQA über 3. Perzentile)</b>	<b>Ausreiser (&gt;1,5 IQA unter 1. Perzentile)</b>
<b>FVCex</b>	Ja	115	28	-	1
<b>FEV1</b>	Ja	126	22	1	3
<b>rFEV1</b>	Nein	129	47	-	7
<b>PEF</b>	Ja	159	20	1	-
<b>VCin</b>	Ja	136	37	-	1
<b>RAW</b>	Nein	847	23	6	-
<b>sRAWtot</b>	Nein	897	18	11	-
<b>TLC</b>	Ja	156	36	1	1
<b>TGV</b>	Ja	214	24	3	-
<b>RV</b>	Ja	318	11	5	3
<b>TLC-He</b>	Nein	246	46	2	2
<b>FRC-He</b>	Nein	346	52	4	-
<b>RV-He</b>	Nein	443	47	5	-
<b>TLCO</b>	Nein	287	21	4	4
<b>KCO</b>	Nein	294	21	2	1
<b>Vin</b>	Ja	150	20	1	4

**Anhang 6: Ausreiser – Follow-Up.**

<b>Follow-Up</b>	<b>Normalverteilung</b>	<b>Max. (Ist-/Soll)</b>	<b>Min. (Ist-/Soll)</b>	<b>Ausreiser (&gt;1,5 IQA über 3. Perzentile)</b>	<b>Ausreiser (&gt;1,5 IQA unter 1. Perzentile)</b>
<b>FVCex</b>	Ja	105	50	1	1
<b>FEV1</b>	Ja	117	35	-	1
<b>rFEV1</b>	Nein	130	54	-	3
<b>PEF</b>	Ja	119	18	-	-
<b>VCin</b>	Ja	118	49	-	-
<b>RAW</b>	Nein	383	33	4	-
<b>sRAWtot</b>	Nein	614	25	6	-
<b>TLC</b>	Nein	148	47	-	-
<b>TGV</b>	Ja	215	19	1	-
<b>RV</b>	Ja	253	3	-	-
<b>TLC-He</b>	Nein	185	63	2	-
<b>FRC-He</b>	Nein	245	49	3	-
<b>RV-He</b>	Nein	348	50	3	-
<b>TLCO</b>	Nein	230	19	4	3
<b>KCO</b>	Ja	156	23	1	2
<b>Vin</b>	Ja	146	45	1	1

**Anhang 7: Prüfung auf Normalverteilung – Allgemeine Merkmale**

Prüfung unter Einbezug von Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, Perzentilen, Schiefe, Kurtosis, Stichprobenumfang, Histogramm, QQ-Plot und Shapiro-Wilk-Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  (p-Wert). Ggf. geschlechtsspezifische Angabe mit männlich (m) und weiblich (w).

Allgemeine Merkmale	GPA	MPA	EGPA	Gesamt
CRP (mg/l)	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
BSG (mm/h) (m.)	Nein (p=0,007)	Nein (p=0,329)	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,001)
BSG (mm/h) (w.)	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,184)	Nein (p=0,298)	Nein (p<0,001)
Leukozyten (10E9/l)	Nein (p=0,032)	Nein (p=0,154)	Nein (p=0,009)	Nein (p=0,004)
Thrombozyten (10E9/l)	Nein (p=0,032)	Nein (p=0,004)	Nein (p=0,876)	Nein (p<0,001)
SpO2 (%)	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,036)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
Eosinophile (%)	n.a.	n.a.	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
Eosinophile (10E9/l)	n.a.	n.a.	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
Serumkreatinin (mg/dl) (m.)	Nein (p=0,007)	Nein (p=0,006)	Nein (p=0,003)	Nein (p<0,001)
Serumkreatinin (mg/dl) (w.)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,001)	Nein (p<0,001)
GFR (ml/min.)	Ja (p=0,608)	Ja (p=0,092)	Ja (p=0,705)	Ja (p=0,232)
cANCA-Titer (IFT) (reziprok)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (n.a.)	Nein (p<0,001)
Anti-PR3 (U/ml)	Nein (p<0,001)	Nein (n.a.)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
pANCA-Titer (IFT) (reziprok)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (n.a.)	Nein (p<0,001)
Anti-MPO (U/ml)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
BVAS	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,036)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
Größe (cm) (m.)	Ja (p=0,809)	Ja (p=0,688)	Nein (p=0,121)	Ja (p=0,839)
Größe (cm) (w.)	Ja (p=0,744)	Ja (p=0,449)	Ja (p=0,923)	Ja (p=0,731)
Gewicht (kg) (m.)	Nein (p=0,075)	Nein (p=0,792)	Nein (p=0,049)	Nein (p=0,008)
Gewicht (kg) (w.)	Nein (p=0,018)	Nein (p=0,014)	Nein (p=0,568)	Nein (p=0,001)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (m.)	Nein (p=0,226)	Nein (p=0,113)	Nein (p=0,007)	Nein (p<0,001)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (w.)	Nein (p=0,030)	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,175)	Nein (p<0,001)
Alter	Nein (p=0,012)	Nein (p=0,002)	Ja (p=0,258)	Nein (p<0,001)
Hb-Wert (g/dl) (m.)	Ja (p=0,187)	Ja (p=0,689)	Ja (p=0,368)	Ja (p=0,422)
Hb-Wert (g/dl) (w.)	Ja (p=0,104)	Ja (p=0,969)	Ja (p=0,131)	Ja (p=0,537)
Erkrankungsdauer (in Monaten)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)
Zeit LFD1 bis F1 (in Monaten)	Nein (p<0,001)	Nein (p<0,001)	Nein (p=0,015)	Nein (p<0,001)

**Anhang 8: Prüfung auf Normalverteilung – LFD1-Parameter.**

Prüfung unter Einbezug von Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, Perzentilen, Schiefe, Kurtosis, Stichprobenumfang, Histogramm, QQ-Plot und Shapiro-Wilk-Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  (n; p-Wert).

LFD1	GPA	MPA	EGPA	Gesamt
FVCex	Ja (77; 0,092)	Nein (34; 0,019)	Ja (26; 0,827)	Ja (137; 0,016)
FEV1	Ja (78; 0,493)	Ja (34; 0,212)	Ja (27; 0,308)	Ja (139; 0,133)
rFEV1	Ja (79; 0,416)	Ja (35; 0,160)	Ja (26; 0,378)	Ja (140; 0,107)
PEF	Ja (77; 0,210)	Ja (34; 0,790)	Nein (26; 0,118)	Ja (137; 0,086)
VCin	Ja (61; 0,428)	Ja (27; 0,957)	Nein (18; 0,285)	Ja (106; 0,791)
RAWtot	Nein (50; 0,013)	Nein (22; 0,699)	Nein (18; 0,511)	Nein (90; 0,004)
sRAWtot	Nein (50; 0,014)	Nein (22; 0,023)	Nein (17; 0,089)	Nein (89; 0,001)
TLC	Ja (52; 0,990)	Ja (22; 0,345)	Ja (17; 0,845)	Ja (91; 0,212)
TGV	Ja (52; 0,304)	Ja (22; 0,914)	Nein (17; 0,105)	Ja (91; 0,929)
RV	Ja (52; 0,003)	Ja (22; 0,816)	Nein (17; 0,322)	Ja (91; 0,077)
TLC-He	Ja (64; 0,929)	Ja (29; 0,416)	Nein (25; 0,407)	Ja (118; 0,775)
FRC-He	Nein (64; 0,024)	Nein (29; 0,638)	Nein (25; 0,514)	Nein (118; 0,003)
RV-He	Nein (64; <0,001)	Nein (29; 0,275)	Nein (25; 0,330)	Nein (118; <0,001)
TLCO	Ja (62; 0,754)	Ja (29; 0,676)	Nein (23; 0,178)	Ja (114; 0,280)
KCO	Ja (62; 0,255)	Nein (29; 0,493)	Nein (23; 0,584)	Ja (114; 0,632)
Vin	Ja (64; 0,759)	Ja (29; 0,071)	Ja (25; 0,676)	Ja (118; 0,281)

**Anhang 9: Kennzahlen – Prüfung der GPA-Kohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.**

NV = Normalverteilung. Bei vorliegender NV erfolgte Einstichproben-t-Test (t) des Mittelwertes mit Cohen's d bzw. Hedges'g für  $n < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Wilcoxon-Einstichprobentest (z) des Medians mit Pearson's r als Effektstärke. Zweiseitig auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

GPA	NV	n	p-Wert	Testgröße t / z	Zentrale Tendenz	Effektstärke	Effekt
FVCex	Ja	77	$p < 0,001^*$	-11,939	78,95 ± 15,47	-1,361	+++
FEV1	Ja	78	$p < 0,001^*$	-11,113	79,58 ± 16,23	-1,258	+++
rFEV1	Ja	79	$p = 0,786$	0,273	100,32 ± 10,31	-0,031	n.a.
PEF	Ja	77	$p < 0,001^*$	-12,130	70,40 ± 21,41	-1,382	+++
VCin	Ja	61	$p < 0,001^*$	-4,487	90,20 ± 17,06	-0,574	++
RAWtot	Nein	50	$p = 0,252$	1,144	101,5 ± 84,0	0,162	+
sRAWtot	Nein	50	$p = 0,079$	1,757	112,0 ± 76,0	0,250	+
TLC	Ja	52	$p = 0,107$	-1,642	96,60 ± 14,95	-0,228	+
TGV	Ja	52	$p = 0,054$	1,969	106,65 ± 24,36	0,273	+
RV	Ja	52	$p < 0,001^*$	4,863	121,46 ± 31,82	0,674	++
TLC-He	Ja	64	$p = 0,035^*$	-2,155	95,55 ± 16,43	-0,269	+
FRC-He	Nein	64	$p = 0,234$	-0,726	95,5 ± 40,0	-0,091	n.a.
RV-He	Nein	64	$p = 0,033^*$	1,849	101,5 ± 52,0	0,231	+
TLCO	Ja	62	$p = 0,003^*$	-3,099	91,19 ± 22,38	-0,394	+
KCO	Ja	62	$p = 0,540$	-0,617	98,45 ± 19,76	-0,078	n.a.
Vin	Ja	64	$p < 0,001^*$	-3,743	90,27 ± 20,80	-0,468	+

**Anhang 10: Kennzahlen – Prüfung der MPA-Kohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.**

NV = Normalverteilung. Bei vorliegender NV erfolgte Einstichproben-t-Test (t) des Mittelwertes mit Cohen's d bzw. Hedges'g für  $n < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Wilcoxon-Einstichprobentest (z) des Medians mit Pearson's r als Effektstärke. Zweiseitig auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

MPA	NV	n	p-Wert	Testgröße t / z	Zentrale Tendenz	Effektstärke	Effekt
FVCex	Nein	34	$p < 0,001^*$	-5,061	64,5 ± 32,0	-0,868	+++
FEV1	Ja	34	$p < 0,001^*$	-8,606	72,32 ± 18,75	-1,476	+++
rFEV1	Ja	35	$p = 0,135$	1,533	103,57 ± 13,78	0,259	+
PEF	Ja	34	$p < 0,001^*$	-6,916	73,18 ± 22,62	-1,186	+++
VCin	Ja	27	$p = 0,003^*$	-3,313	84,59 ± 24,16	-0,638	++
RAWtot	Nein	22	$p = 0,016^*$	2,404	131,5 ± 75,0	0,513	+++
sRAWtot	Nein	22	$p = 0,071$	1,802	126,0 ± 87,0	0,384	++
TLC	Ja	22	$p = 0,005^*$	-3,138	85,82 ± 21,20	-0,669	++
TGV	Ja	22	$p = 0,495$	-0,695	96,09 ± 26,39	-0,148	n.a.
RV	Ja	22	$p = 0,657$	0,450	103,00 ± 31,27	0,096	n.a.
TLC-He	Ja	29	$p = 0,003^*$	-3,304	90,55 ± 15,40	-0,614	++
FRC-He	Nein	29	$p = 0,155$	-1,424	94,0 ± 37,0	-0,264	+
RV-He	Nein	29	$p = 0,657$	0,444	99,0 ± 44,0	n.a.	n.a.
TLCO	Ja	29	$p = 0,025^*$	-2,373	87,17 ± 29,11	-0,441	+
KCO	Nein	29	$p = 0,888$	0,141	96,0 ± 52,0	n.a.	n.a.
Vin	Ja	29	$p = 0,030^*$	-2,294	90,14 ± 23,15	-0,426	+

**Anhang 11: Kennzahlen – Prüfung der EGPA-Kohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.**

NV = Normalverteilung. Bei vorliegender NV erfolgte Einstichproben-t-Test (t) des Mittelwertes mit Cohen's d bzw. Hedges'g für  $n < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Wilcoxon-Einstichprobentest (z) des Medians mit Pearson's r als Effektstärke. Zweiseitig auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

EGPA	NV	n	p-Wert	Testgröße t / z	Zentrale Tendenz	Effektstärke	Effekt
FVCex	Ja	26	$p < 0,001^*$	-9,184	70,96 ± 16,12	-1,801	+++
FEV1	Ja	27	$p < 0,001^*$	-7,774	70,59 ± 19,66	-1,496	+++
rFEV1	Ja	26	$p = 0,136$	-1,539	96,65 ± 11,08	-0,302	+
PEF	Nein	26	$p < 0,001^*$	-3,875	75,0 ± 40,0	-0,760	+++
VCin	Nein	18	$p = 0,001^*$	-3,268	87,0 ± 25,0	-0,770	+++
RAWtot	Nein	18	$p = 0,024^*$	2,265	133,5 ± 88,0	0,534	+++
sRAWtot	Nein	17	$p = 0,118$	1,562	111,0 ± 132,0	0,380	++
TLC	Ja	17	$p = 0,243$	-1,212	95,47 ± 15,41	-0,280	+
TGV	Nein	17	$p = 0,209$	1,256	109,0 ± 39,0	0,305	++
RV	Nein	17	$p = 0,009^*$	2,627	137,0 ± 49,0	0,637	+++
TLC-He	Nein	25	$p = 0,003^*$	-2,974	94,0 ± 21,0	-0,595	+++
FRC-He	Nein	25	$p = 0,032^*$	-2,145	84,0 ± 28,0	0,429	++
RV-He	Nein	25	$p = 0,861$	-0,175	98,0 ± 32,0	-0,035	n.a.
TLCO	Nein	23	$p = 0,014^*$	-2,466	87,0 ± 16,0	-0,514	+++
KCO	Nein	23	$p = 0,408$	0,828	100,0 ± 30,0	0,173	+
Vin	Ja	25	$p < 0,001^*$	-5,602	84,52 ± 13,82	-1,120	+++

**Anhang 12: Kennzahlen – Prüfung der Gesamtkohorte auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen Stichprobe und Allgemeinbevölkerung.**

NV = Normalverteilung. Bei vorliegender NV erfolgte Einstichproben-t-Test des Mittelwertes mit Cohen's d bzw. Hedges'g für  $n < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Wilcoxon-Einstichproben-test des Medians mit Pearson's r als Effektstärke. Zweiseitig auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

Gesamt	NV	n	p-Wert	Testgröße t / z	Zentrale Tendenz	Effekt- stärke	Effekt
FVCex	Ja	137	p < 0,001*	-17,257	75,20 ± 16,82	-1,474	+++
FEV1	Ja	139	p < 0,001*	-15,777	76,06 ± 17,89	-1,108	+++
rFEV1	Ja	140	p = 0,645	0,461	100,45 ± 11,55	0,039	n.a.
PEF	Ja	137	p < 0,001*	-15,036	71,80 ± 21,95	-1,057	+++
VCin	Ja	106	p < 0,001*	-6,627	87,72 ± 19,08	-0,433	+
RAWtot	Nein	90	p = 0,001*	3,170	113,0 ± 87,0	0,334	++
sRAWtot	Nein	89	p = 0,002*	2,932	121 ± 77,0	0,311	++
TLC	Ja	91	p < 0,001*	-3,458	93,78 ± 17,16	-0,362	+
TGV	Ja	91	p = 0,132	1,520	103,95 ± 24,76	0,159	n.a.
RV	Ja	91	p < 0,001*	5,265	118,10 ± 32,79	0,771	++
TLC-He	Ja	118	p < 0,001*	-4,688	93,17 ± 15,83	-0,242	+
FRC-He	Nein	118	p = 0,024*	-2,262	93,0 ± 35,0	-0,208	+
RV-He	Nein	118	p = 0,119	1,558	100,5 ± 44,0	0,143	+
TLCO	Ja	114	p < 0,001*	-4,679	89,75 ± 23,40	-0,245	+
KCO	Ja	114	p = 0,959	0,052	100,11 ± 23,56	-0,005	n.a.
Vin	Ja	118	p < 0,001*	-5,921	89,02 ± 20,15	-0,351	+

**Anhang 13: Prüfung auf Normalverteilung – Relevanz einer pulmonalen Manifestation der AAV für die Lungenfunktion.**

PM=Pulmonale Manifestation. Prüfung unter Einbezug von Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, Perzentilen, Schiefe, Kurtosis, Stichprobenumfang, Histogramm, QQ-Plot und Shapiro-Wilk-Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  (n; p-Wert).

LFD-Größe (in % vom Soll)	GPA		MPA		EGPA	
	PM abwesend	PM vorhanden	PM abwesend	PM vorhanden	PM abwesend	PM vorhanden
<b>FVCex</b>	Ja (29; 0,548)	Ja (48; 0,212)	Nein (15; 0,110)	Nein (19; 0,072)	Nein (8; 0,224)	Nein (18; 0,866)
<b>FEV1</b>	Ja (30; 0,520)	Ja (48; 0,072)	Nein (15; 0,378)	Nein (19; 0,462)	Nein (8; 0,257)	Nein (19; 0,424)
<b>rFEV1</b>	Ja (30; 0,228)	Ja (49; 0,396)	Nein (16; 0,046)	Nein (19; 0,836)	Nein (8; 0,549)	Nein (18; 0,423)
<b>PEF</b>	Ja (29; 0,366)	Ja (48; 0,438)	Nein (15; 0,757)	Nein (19; 0,553)	Nein (8; 0,226)	Nein (18; 0,378)
<b>VCin</b>	Ja (22; 0,990)	Ja (39; 0,269)	Nein (12; 1,000)	Nein (15; 0,676)	Nein (7; 0,780)	Nein (11; 0,280)
<b>RAWtot</b>	Nein (18; 0,152)	Nein (32; 0,148)	Nein (9; 0,775)	Nein (13; 0,514)	Nein (7; 0,451)	Nein (11; 0,280)
<b>sRAWtot</b>	Nein (18; 0,109)	Nein (32; 0,051)	Nein (9; 0,151)	Nein (13; 0,549)	Nein (7; 0,116)	Nein (10; 0,122)
<b>TLC</b>	Ja (18; 0,633)	Ja (34; 0,906)	Nein (9; 0,687)	Nein (13; 1,000)	Nein (7; 0,728)	Nein (10; 0,988)
<b>TGV</b>	Nein (18; 0,466)	Ja (34; 0,459)	Nein (9; 0,753)	Nein (13; 0,471)	Nein (7; 0,244)	Nein (10; 0,011)
<b>RV</b>	Nein (18; 0,001)	Ja (34; 0,385)	Nein (9; 0,376)	Nein (13; 0,405)	Nein (7; 0,756)	Nein (10; 0,010)
<b>TLC-He</b>	Ja (24; 0,811)	Ja (40; 0,917)	Nein (16; 0,596)	Nein (13; 0,405)	Nein (9; 0,800)	Nein (16; 0,455)
<b>FRC-He</b>	Ja (24; 0,193)	Nein (40; 0,021)	Nein (16; 0,998)	Nein (13; 0,188)	Nein (9; 0,826)	Nein (16; 0,428)
<b>RV-He</b>	Nein (24; 0,025)	Nein (40; 0,001)	Nein (16; 0,680)	Nein (13; 0,246)	Nein (9; 0,461)	Nein (16; 0,398)
<b>TLCO</b>	Ja (24; 0,172)	Ja (38; 0,990)	Nein (16; 0,849)	Nein (13; 0,590)	Nein (8; 0,910)	Nein (15; 0,098)
<b>KCO</b>	Ja (24; 0,943)	Ja (38; 0,128)	Nein (16; 0,464)	Nein (13; 0,712)	Nein (8; 0,709)	Nein (15; 0,250)
<b>Vin</b>	Ja (24; 0,428)	Ja (40; 0,230)	Nein (16; 0,359)	Nein (13; 0,400)	Nein (9; 0,323)	Nein (16; 0,728)



**Anhang 14: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen GPA-Patienten ohne und mit pulmonaler Manifestation der AAV.**

NV (Normalverteilung) vorhanden, falls beide Gruppen normalverteilt. Var-Ho. = Varianzhomogenität. Stichprobengrößen  $n_1$  (keine pulmonale Manifestation, Zeile 1) und  $n_2$  (pulmonale Manifestation vorhanden, Zeile 2). Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes mit Cohen's  $d$  bzw. Hedges'  $g$  für  $n_1 | n_2 < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Mann-Whitney-U-Test des Medians mit Pearson's  $r$  als Effektstärke. Hierbei Angabe der asymptotischen Signifikanz ( $n_1 + n_2 > 30$ ) bzw. exakten Signifikanz ( $n_1 + n_2 < 30$ ). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

<b>GPA</b>	<b>NV</b>	<b>Var-Ho.</b>	<b><math>n_1</math></b>	<b><math>n_2</math></b>	<b>p-Wert</b>	<b>Testgröße t / z</b>	<b>Zentrale Tendenz</b>	<b>Effekt- stärke</b>	<b>Effekt</b>
<b>FVCex</b>	Ja	Ja	29	48	0,712	0,370	79,79 ± 15,63 78,44 ± 15,52	0,087	n.a.
<b>FEV1</b>	Ja	Ja	30	48	0,167	1,395	82,80 ± 18,35 77,56 ± 14,60	0,325	+
<b>rFEV1</b>	Ja	Ja	30	49	0,223	1,230	102,13 ± 10,68 99,20 ± 10,03	0,285	+
<b>PEF</b>	Ja	Ja	29	48	0,873	-0,160	69,90 ± 21,94 70,71 ± 21,31	-0,038	n.a.
<b>VCin</b>	Ja	Ja	22	39	0,509	0,664	92,14 ± 17,18 89,10 ± 17,13	0,177	n.a.
<b>RAWtot</b>	Nein	n.a.	18	32	0,871	-0,162	95,0 ± 85,0 101,5 ± 89,0	-0,023	n.a.
<b>sRAWtot</b>	Nein	n.a.	18	32	0,785	-0,273	112,0 ± 74,0 117,5 ± 17,0	-0,039	n.a.
<b>TLC</b>	Ja	Ja	18	34	0,427	0,802	98,89 ± 15,01 95,38 ± 15,00	0,230	+
<b>TGV</b>	Nein	n.a.	18	34	0,624	-0,491	111,0 ± 24,0 102,5 ± 33,0	-0,068	n.a.
<b>RV</b>	Nein	n.a.	18	34	0,825	-0,221	121,0 ± 30,0 118,5 ± 39,0	-0,031	n.a.
<b>TLC-He</b>	Ja	Ja	24	40	0,338	0,966	98,13 ± 14,81 94,00 ± 17,48	0,249	+
<b>FRC-He</b>	Nein	n.a.	24	40	0,204	-1,269	104,0 ± 45,0 89,0 ± 32,0	-0,159	+
<b>RV-He</b>	Nein	n.a.	24	40	0,192	-1,304	121,0 ± 54,0 101,0 ± 39,0	-0,163	+
<b>TLCO</b>	Ja	Ja	24	38	0,105	1,646	97,00 ± 23,32 87,53 ± 21,26	0,429	+
<b>KCO</b>	Ja	Ja	24	38	0,319	1,005	101,63 ± 20,23 96,45 ± 19,46	0,262	+
<b>Vin</b>	Ja	Ja	24	40	0,831	-0,214	89,54 ± 22,44 90,70 ± 20,04	-0,055	n.a.

**Anhang 15: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen MPA-Patienten ohne und mit pulmonaler Manifestation der AAV.**

NV (Normalverteilung) vorhanden, falls beide Gruppen normalverteilt. Var-Ho. = Varianzhomogenität. Stichprobengrößen  $n_1$  (keine pulmonale Manifestation, Zeile 1) und  $n_2$  (pulmonale Manifestation vorhanden, Zeile 2). Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes mit Cohen's  $d$  bzw. Hedges'  $g$  für  $n_1 | n_2 < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Mann-Whitney-U-Test des Medians mit Pearson's  $r$  als Effektstärke. Hierbei Angabe der asymptotischen Signifikanz ( $n_1 + n_2 > 30$ ) bzw. exakten Signifikanz ( $n_1 + n_2 < 30$ ). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

<b>MPA</b>	<b>NV</b>	<b>Var-Ho.</b>	<b><math>n_1</math></b>	<b><math>n_2</math></b>	<b>p-Wert</b>	<b>Testgröße t / z</b>	<b>Zentrale Tendenz</b>	<b>Effekt- stärke</b>	<b>Effekt</b>
<b>FVCex</b>	Nein	n.a.	15	19	<0,001*	-4,355	87,0 ± 23,0 57,0 ± 11,0	-0,747	+++
<b>FEV1</b>	Nein	n.a.	15	19	<0,001*	-3,869	90,0 ± 25,0 58,0 ± 17,0	-0,664	+++
<b>rFEV1</b>	Nein	n.a.	16	19	0,220	-1,227	98,5 ± 12,0 106,0 ± 17,0	-0,207	+
<b>PEF</b>	Nein	n.a.	15	19	0,742	-0,330	75,0 ± 24,0 70,0 ± 37,0	-0,057	n.a.
<b>VCin</b>	Nein	n.a.	12	15	<0,001*	-3,759	103,5 ± 26,0 67,0 ± 29,0	-0,723	+++
<b>RAWtot</b>	Nein	n.a.	9	13	0,110	-1,637	140,0 ± 93,0 117,0 ± 87,0	-0,349	++
<b>sRAWtot</b>	Nein	n.a.	9	13	0,014*	-2,441	172,0 ± 100,0 94,0 ± 89,0	-0,520	+++
<b>TLC</b>	Nein	n.a.	9	13	<0,001*	-3,273	106,0 ± 13,0 73,0 ± 29,0	-0,700	+++
<b>TGV</b>	Nein	n.a.	9	13	0,017*	-2,371	112,0 ± 32,0 81,0 ± 36,0	-0,505	+++
<b>RV</b>	Nein	n.a.	9	13	0,025*	-2,238	118,0 ± 29,0 84,0 ± 53,0	-0,477	++
<b>TLC-He</b>	Nein	n.a.	16	13	0,013*	-2,458	94,0 ± 19,0 83,0 ± 27,0	-0,456	++
<b>FRC-He</b>	Nein	n.a.	16	13	0,308	-1,031	97,5 ± 34,0 93,0 ± 40,0	-0,191	+
<b>RV-He</b>	Nein	n.a.	16	13	0,559	-0,592	99,5 ± 24,0 95,0 ± 60,0	-0,110	+
<b>TLCO</b>	Nein	n.a.	16	13	0,022*	-2,260	93,5 ± 28,0 76,0 ± 42,0	-0,420	++
<b>KCO</b>	Nein	n.a.	16	13	0,531	-0,658	104,5 ± 60,0 96,0 ± 53,0	-0,122	+
<b>Vin</b>	Nein	n.a.	16	13	<0,001*	-3,315	96,5 ± 33,0 70,0 ± 23,0	0,616	+++

**Anhang 16: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen EGPA-Patienten ohne und mit pulmonaler Manifestation der AAV.**

NV (Normalverteilung) vorhanden, falls beide Gruppen normalverteilt. Var-Ho. = Varianzhomogenität. Stichprobengrößen  $n_1$  (keine pulmonale Manifestation, Zeile 1) und  $n_2$  (pulmonale Manifestation vorhanden, Zeile 2). Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes mit Cohen's  $d$  bzw. Hedges'  $g$  für  $n_1 | n_2 < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Mann-Whitney-U-Test des Medians mit Pearson's  $r$  als Effektstärke. Hierbei Angabe der asymptotischen Signifikanz ( $n_1 + n_2 > 30$ ) bzw. exakten Signifikanz ( $n_1 + n_2 < 30$ ). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

<b>EGPA</b>	<b>NV</b>	<b>Var-Ho.</b>	<b><math>n_1</math></b>	<b><math>n_2</math></b>	<b>p-Wert</b>	<b>Testgröße t / z</b>	<b>Zentrale Tendenz</b>	<b>Effekt- stärke</b>	<b>Effekt</b>
<b>FVCex</b>	Nein	n.a.	8	18	0,605	-0,556	70,5 ± 34,0 72,0 ± 27,0	-0,109	+
<b>FEV1</b>	Nein	n.a.	8	19	0,549	-0,612	74,0 ± 34,0 75,0 ± 35,0	-0,118	+
<b>rFEV1</b>	Nein	n.a.	8	18	0,724	-0,389	100,0 ± 17,0 96,0 ± 13,0	-0,076	n.a.
<b>PEF</b>	Nein	n.a.	8	18	0,935	-0,083	62,0 ± 49,0 76,5 ± 39,0	-0,016	n.a.
<b>VCin</b>	Nein	n.a.	7	11	0,930	-0,136	88,0 ± 15,0 86,0 ± 32,0	-0,032	n.a.
<b>RAWtot</b>	Nein	n.a.	7	11	0,479	-0,770	147,0 ± 67,0 110,0 ± 110,0	-0,181	+
<b>sRAWtot</b>	Nein	n.a.	7	10	0,475	-0,781	111,0 ± 110,0 105,0 ± 151,0	-0,189	+
<b>TLC</b>	Nein	n.a.	7	10	0,364	-0,928	92,0 ± 32,0 98,5 ± 21,0	-0,225	+
<b>TGV</b>	Nein	n.a.	7	10	0,270	-1,124	91,0 ± 46,0 114,0 ± 24,0	-0,273	+
<b>RV</b>	Nein	n.a.	7	10	0,055	-1,952	104,0 ± 53,0 141,0 ± 31,0	-0,473	++
<b>TLC-He</b>	Nein	n.a.	9	16	0,169	-1,416	82,0 ± 21,0 96,0 ± 18,0	-0,283	+
<b>FRC-He</b>	Nein	n.a.	9	16	0,978	-0,028	91,0 ± 37,0 83,5 ± 26,0	-0,006	n.a.
<b>RV-He</b>	Nein	n.a.	9	16	0,890	-0,142	96,0 ± 35,0 101,0 ± 33,0	-0,028	n.a.
<b>TLCO</b>	Nein	n.a.	8	15	0,728	-0,356	86,0 ± 24,0 87,0 ± 15,0	-0,074	n.a.
<b>KCO</b>	Nein	n.a.	8	15	0,325	-1,002	106,5 ± 28,0 93,0 ± 32,0	-0,209	+
<b>Vin</b>	Nein	n.a.	9	16	0,251	-1,190	76,0 ± 24,0 88,0 ± 18,0	-0,238	+

**Anhang 17: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen GPA und MPA.**

NV (Normalverteilung) vorhanden, sofern beide Gruppen normalverteilt. Var-Ho. = Varianzhomogenität. Stichprobengrößen  $n_1$  (GPA, Zeile 1) und  $n_2$  (MPA, Zeile 2). Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes mit Cohen's d bzw. Hedges'g für  $n_1 | n_2 < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Mann-Whitney-U-Test des Medians mit Pearson's r als Effektstärke. Hierbei Angabe der asymptotischen Signifikanz ( $n_1 + n_2 > 30$ ) bzw. exakten Signifikanz ( $n_1 + n_2 < 30$ ). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

<b>GPA vs. MPA</b>	<b>NV</b>	<b>Var-Ho.</b>	<b><math>n_1</math></b>	<b><math>n_2</math></b>	<b>p-Wert</b>	<b>Testgröße t / z</b>	<b>Zent. Tendenz GPA / MPA</b>	<b>Effektstärke</b>	<b>Effekt</b>
<b>FVCex</b>	Nein	n.a.	77	34	0,015*	-2,438	80,0 ± 21,0 64,5 ± 32,0	-0,231	+
<b>FEV1</b>	Ja	Ja	78	34	0,041*	2,073	79,58 ± 16,23 72,32 ± 18,75	0,426	+
<b>rFEV1</b>	Ja	Ja	79	35	0,165	-1,397	100,32 ± 10,31 103,57 ± 13,78	-0,284	+
<b>PEF</b>	Ja	Ja	77	34	0,538	-0,618	70,40 ± 21,41 73,18 ± 22,62	-0,127	n.a.
<b>VCin</b>	Ja	Nein	61	27	0,282	1,091	90,20 ± 17,06 84,59 ± 24,16	0,288	+
<b>RAWtot</b>	Nein	n.a.	50	22	0,116	-1,572	101,5 ± 84,0 131,5 ± 75,0	-0,185	+
<b>sRAWtot</b>	Nein	n.a.	50	22	0,490	-0,691	112,0 ± 76,0 126,0 ± 94,0	-0,081	n.a.
<b>TLC</b>	Ja	Nein	52	22	0,038*	2,167	96,60 ± 14,95 85,82 ± 21,20	0,634	++
<b>TGV</b>	Ja	Ja	52	22	0,101	1,663	106,65 ± 24,36 96,09 ± 26,39	0,423	+
<b>RV</b>	Ja	Ja	52	22	0,025*	2,292	121,46 ± 31,82 103,00 ± 31,28	0,583	++
<b>TLC-He</b>	Ja	Ja	64	29	0,172	1,378	95,55 ± 16,53 90,55 ± 15,40	0,308	+
<b>FRC-He</b>	Nein	n.a.	64	29	0,496	-0,680	95,5 ± 41,0 94,0 ± 37,0	-0,071	n.a.
<b>RV-He</b>	Nein	n.a.	64	29	0,379	-0,879	101,5 ± 53,0 99,0 ± 44,0	-0,091	n.a.
<b>TLCO</b>	Ja	Ja	62	29	0,471	0,724	91,19 ± 22,38 87,17 ± 29,11	0,163	n.a.
<b>KCO</b>	Nein	Nein	62	29	0,633	-0,477	97,0 ± 30,0 96,0 ± 52,0	-0,050	n.a.
<b>Vin</b>	Ja	Ja	64	29	0,979	0,026	90,27 ± 20,80 90,14 ± 23,15	0,006	n.a.

**Anhang 18: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen GPA und EGPA.**

NV (Normalverteilung) vorhanden, sofern beide Gruppen normalverteilt. Var-Ho. = Varianzhomogenität. Stichprobengrößen  $n_1$  (GPA, Zeile 1) und  $n_2$  (EGPA, Zeile 2). Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes mit Cohen's  $d$  bzw. Hedges'  $g$  für  $n_1 | n_2 < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Mann-Whitney-U-Test des Medians mit Pearson's  $r$  als Effektstärke. Hierbei Angabe der asymptotischen Signifikanz ( $n_1 + n_2 > 30$ ) bzw. exakten Signifikanz ( $n_1 + n_2 < 30$ ). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

<b>GPA vs. EGPA</b>	<b>NV</b>	<b>Var-Ho.</b>	<b><math>n_1</math></b>	<b><math>n_2</math></b>	<b>p-Wert</b>	<b>Testgröße t / z</b>	<b>Zent. Tendenz GPA / EGPA</b>	<b>Effektstärke</b>	<b>Effekt</b>
<b>FVCex</b>	Ja	Ja	77	26	0,027*	2,252	78,95 ± 15,47 70,96 ± 16,12	0,511	++
<b>FEV1</b>	Ja	Ja	78	27	0,021*	2,345	79,58 ± 16,23 70,59 ± 19,66	0,524	++
<b>rFEV1</b>	Ja	Ja	79	26	0,126	1,542	100,32 ± 10,31 96,65 ± 11,08	0,349	+
<b>PEF</b>	Nein	Ja	77	26	0,464	-0,733	71,0 ± 29,0 75,0 ± 40,0	-0,072	n.a.
<b>VCin</b>	Nein	Ja	61	18	0,215	-1,240	90,0 ± 25,0 87,0 ± 25,0	-0,140	+
<b>RAWtot</b>	Nein	n.a.	50	18	0,114	-1,579	101,5 ± 84,0 133,5 ± 88,0	-0,191	+
<b>sRAWtot</b>	Nein	n.a.	50	17	0,387	-0,865	112,0 ± 76,0 111,0 ± 132,0	-0,106	n.a.
<b>TLC</b>	Ja	Ja	52	17	0,790	0,267	96,60 ± 14,95 95,47 ± 15,41	0,075	n.a.
<b>TGV</b>	Nein	Ja	52	17	0,646	-0,460	103,5 ± 29,0 109,0 ± 39,0	-0,055	n.a.
<b>RV</b>	Nein	n.a.	52	17	0,193	-1,302	119,0 ± 36,0 137,0 ± 49,0	-0,157	+
<b>TLC-He</b>	Nein	Ja	64	25	0,164	-1,393	95,0 ± 23,0 94,0 ± 21,0	-0,148	+
<b>FRC-He</b>	Nein	n.a.	64	25	0,193	-1,301	95,5 ± 41,0 84,0 ± 28,0	-0,138	+
<b>RV-He</b>	Nein	n.a.	64	25	0,283	-1,073	101,5 ± 53,0 98,0 ± 32,0	-0,114	+
<b>TLCO</b>	Nein	Ja	62	23	0,597	-0,529	91,5 ± 29,0 87,0 ± 16,0	-0,057	n.a.
<b>KCO</b>	Nein	Ja	62	23	0,398	-0,846	97,0 ± 30,0 100,0 ± 30,0	-0,092	n.a.
<b>Vin</b>	Ja	Ja	64	25	0,206	1,273	90,27 ± 20,80 84,52 ± 13,82	0,300	+

**Anhang 19: Kennzahlen – Prüfung auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen MPA und EGPA.**

NV (Normalverteilung) vorhanden, sofern beide Gruppen normalverteilt. Var-Ho. = Varianzhomogenität. Stichprobengrößen  $n_1$  (MPA, Zeile 1) und  $n_2$  (EGPA, Zeile 2). Bei vorliegender NV erfolgte t-Test zweier unabhängiger Stichproben des Mittelwertes mit Cohen's  $d$  bzw. Hedges'  $g$  für  $n_1 | n_2 < 20$  als Effektstärke. Bei fehlender NV erfolgte Mann-Whitney-U-Test des Medians mit Pearson's  $r$  als Effektstärke. Hierbei Angabe der asymptotischen Signifikanz ( $n_1 + n_2 > 30$ ) bzw. exakten Signifikanz ( $n_1 + n_2 < 30$ ). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

<u>MPA vs. EGPA</u>	NV	Var-Ho.	$n_1$	$n_2$	p-Wert	Testgröße t / z	Zent. Tendenz MPA / EGPA	Effektstärke	Effekt
FVCex	Nein	n.a.	34	26	0,748	-0,321	64,5 ± 32,0 71,5 ± 26,0	-0,041	n.a.
FEV1	Ja	Ja	34	27	0,727	0,351	72,32 ± 18,75 70,59 ± 19,66	0,090	n.a.
rFEV1	Ja	Ja	35	26	0,040*	2,102	103,57 ± 13,78 96,65 ± 11,08	0,544	++
PEF	Nein	n.a.	34	26	0,988	-0,015	73,5 ± 36,0 75,0 ± 40,0	-0,002	n.a.
VCin	Nein	n.a.	27	18	0,991	-0,012	87,0 ± 40,0 87,0 ± 25,0	-0,002	n.a.
RAWtot	Nein	n.a.	22	18	0,924	-0,095	131,5 ± 75,0 133,5 ± 88,0	-0,015	n.a.
sRAWtot	Nein	n.a.	22	17	0,769	0,766	126,0 ± 87,0 111,0 ± 122,0	0,123	+
TLC	Ja	Ja	22	17	0,123	-1,580	85,82 ± 21,20 95,47 ± 15,41	-0,510	++
TGV	Nein	n.a.	22	17	0,218	-1,232	94,5 ± 39,0 109,0 ± 39,0	-0,197	+
RV	Nein	n.a.	22	17	0,022*	-2,295	102,0 ± 42,0 137,0 ± 49,0	-0,367	++
TLC-He	Nein	n.a.	29	25	0,924	-0,095	92,0 ± 21,0 94,0 ± 21,0	-0,013	n.a.
FRC-He	Nein	n.a.	29	25	0,579	-0,555	94,0 ± 37,0 84,0 ± 28,0	-0,076	n.a.
RV-He	Nein	n.a.	29	25	0,842	-0,200	99,0 ± 44,0 98,0 ± 32,0	-0,027	n.a.
TLCO	Nein	n.a.	29	23	0,912	-0,111	91,0 ± 43,0 87,0 ± 16,0	-0,015	n.a.
KCO	Nein	n.a.	29	23	0,761	-0,304	96,0 ± 52,0 100,0 ± 30,0	-0,042	n.a.
Vin	Ja	Nein	29	25	0,277	1,099	90,14 ± 23,15 84,52 ± 13,82	0,289	+

**Anhang 20: Prüfung der Voraussetzungen einer multiplen linearen Regression bei der Frage nach dem Einfluss verschiedener Beeinträchtigungen auf die LFD.**

DW-Wert = Durbin-Watson-Wert,  $n$  = Anzahl standardisierter Residuen, Ausreiser definiert als standardisierte Residuen  $> \pm 2$  Standardabweichungen, NV = Normalverteilung der Residuen, H/L = Homoskedastizität und Linearität,  $VIF_{BE-GS}$  = Variance Inflation Factor für Begleiterkrankung (BE), pulmonale Symptomatik (PS) und Gewichtsstatus (GS),  $K$  = Konditionsindex.

Gesamtkohorte	DW-Wert	n	Ausreiser (rel.)	NV	H/L	$VIF_{BE}$	$VIF_{PS}$	$VIF_{GS}$	K
FVCex	1,921	137	4,4%	Ja	Ja	1,022	1,047	1,043	3,231
rFEV1	2,055	140	5,7%	Ja	Ja				
RAWtot	1,750	90	3,3%	Ja	Ja				
TLC	1,668	91	5,5%	Ja	Ja				
RV	1,513	91	3,3%	Ja	Ja				
TLCO	1,727	114	5,3%	Ja	Ja				

**Anhang 21: Kennzahlen – Prüfung der Gesamtkohorte auf Signifikanz der gemittelten Differenz der Wertepaare von LFD1 und Follow-Up.**

SW-Test (Shapiro-Wilk-Test). NV = Normalverteilung. NV vorhanden, sofern Differenzen der beiden Messzeitpunkte normalverteilt. Stichprobengröße  $N$  beschreibt Anzahl ausgewerteter Differenzen. Bei vorliegender NV,  $N > 30$  und weiteren Einzelfällen erfolgte t-Test zweier verbundener Stichproben des Mittelwertes mit Cohen's  $d$  bzw. Hedges'  $g$  für  $n < 20$  als Effektstärke. Zentrale Tendenz: LFD1 in Zeile 1 und F1 in Zeile 2. Zweiseitiger Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

Gesamtkohorte		SW p-Wert	NV	N	Testgröße t / z	p-Wert	Zentrale Tendenz LFD1 / F1	Effektstärke	Effekt
	FVCex	0,497	Ja	39	0,882	0,383	74,92 ± 16,21 73,21 ± 14,78	0,141	n.a.
	rFEV1	0,785	Ja	41	-0,746	0,460	101,29 ± 12,12 102,29 ± 13,18	-0,116	n.a.
	RAWtot	0,032	Nein	18	-0,480	0,637	143,56 ± 65,81 153,72 ± 94,10	-0,111	n.a.
	TLC	0,220	Ja	18	-0,105	0,918	93,50 ± 15,424 93,72 ± 15,785	-0,024	n.a.
	RV	0,008	Nein	18	0,042	0,967	113,94 ± 27,73 113,67 ± 30,94	0,010	n.a.
	TLCO	0,275	Ja	29	0,453	0,654	89,10 ± 24,70 87,62 ± 23,60	0,084	n.a.

**Anhang 22: Prüfung der Voraussetzungen einer multiplen linearen Regression zur Auswertung einer möglichen Korrelation zwischen Bildgebung und LFD in der Gesamtkohorte.**

DW-Wert = Durbin-Watson-Wert, n = Anzahl standardisierter Residuen, Ausreiser definiert als standardisierte Residuen  $> \pm 2$  Standardabweichungen, NV = Normalverteilung der Residuen, H/L = Homoskedastizität und Linearität, K = Konditionsindex, VIF für Lungenfibrose (LF), Rundherd (RH), narbige Veränderung (NA), Verdichtung (VD), Emphysem (EM), Bronchialbeteiligung (BB), subglottische Stenose (ST) und Hinweise auf eine diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH).

Gesamt	DW-Wert	n	Ausreiser (rel.)	NV	H/L	K	VIF
FVCex	2,005	110	1,8%	Ja	Ja	2,842	LF 1,590
rFEV1	2,093	113	3,5%	Ja	Ja		RH 1,080
RAWtot	1,977	76	1,3%	Ja	Ja		NA 1,197
TLC	1,990	77	5,2%	Ja	Ja		VD 1,298
RV	1,686	77	1,3%	Ja	Ja		EM 1,148
TLCO	1,500	93	6,5%	Ja	Ja		BB 1,537
							DAH 1,225

**Anhang 23: Prüfung auf Normalverteilung – Korrelationsanalyse zwischen LFD und BVAS.**

Stichprobenumfang n. Prüfung unter Einbezug von Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, Perzentilen, Schiefe, Kurtosis, Stichprobenumfang, Histogramm, QQ-Plot und Shapiro-Wilk-Test auf Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ .

LFD-Größe / BVAS	GPA	n	MPA	n	EGPA	n	Gesamt	n
FVCex	Ja (p = 0,092)	77	Nein (p = 0,014)	33	Ja (p = 0,827)	26	Nein (p = 0,014)	136
BVAS	Nein (p < 0,001)		Nein (p < 0,028)		Nein (p < 0,001)			
rFEV1	Ja (p = 0,416)	79	Ja (p = 0,186)	34	Ja (p = 0,378)	26	Ja (p = 0,125)	139
BVAS	Nein (p < 0,001)		Nein (p = 0,032)		Nein (p < 0,001)			
RAWtot	Nein (p = 0,013)	50	Ja (p = 0,699)	22	Ja (p = 0,511)	18	Nein (p = 0,004)	90
BVAS	Nein (p < 0,001)		Nein (p = 0,134)		Nein (p < 0,001)			
TLC	Ja (p = 0,990)	52	Ja (p = 0,345)	22	Ja (p = 0,845)	17	Ja (p = 0,212)	91
BVAS	Nein (p < 0,001)		Nein (p = 0,134)		Nein (p < 0,001)			
RV	Nein (p = 0,003)	52	Ja (p = 0,816)	22	Ja (p = 0,322)	17	Ja (p = 0,077)	91
BVAS	Nein (p < 0,001)		Nein (p = 0,134)		Nein (p < 0,001)			
TLCO	Ja (p = 0,754)	62	Ja (p = 0,744)	28	Ja (p = 0,178)	23	Ja (p = 0,319)	113
BVAS	Nein (p < 0,001)		Nein (p = 0,027)		Nein (p < 0,001)			



**Anhang 24: Kennzahlen – Korrelationsanalyse zwischen LFD und BVAS.**

NV = Normalverteilung vorhanden, sofern beide Gruppen normalverteilt. Bei vorliegender NV oder Stichprobengrößen  $n > 30$  erfolgte Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson und bei fehlender NV mittels Spearman. Korrelationskoeffizient  $r / r_s$  nach Pearson/Spearman als Effektstärke. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

BVAS und LFD - Gesamt	NV	n	Pearson r / Spearman $r_s$	p-Wert	Effekt
FVCex	Nein	136	0,044	0,607	n.a.
rFEV1	Nein	139	0,130	0,127	n.a.
RAWtot	Nein	90	-0,146	0,171	n.a.
TLC	Nein	91	-0,004	0,969	n.a.
RV	Nein	91	-0,094	0,375	n.a.
TLCO	Nein	113	0,062	0,514	n.a.
<b>BVAS und LFD - GPA</b>					
FVCex	Nein	77	-0,024	0,833	n.a.
rFEV1	Nein	79	0,117	0,304	n.a.
RAWtot	Nein	50	-0,248	0,083	n.a.
TLC	Nein	52	-0,099	0,484	n.a.
RV	Nein	52	-0,208	0,139	n.a.
TLCO	Nein	62	0,115	0,373	n.a.
<b>BVAS und LFD - MPA</b>					
FVCex	Nein	33	0,192	0,284	n.a.
rFEV1	Nein	34	0,078	0,661	n.a.
RAWtot	Nein	22	-0,069	0,760	n.a.
TLC	Nein	22	0,136	0,547	n.a.
RV	Nein	22	0,138	0,539	n.a.
TLCO	Nein	28	-0,032	0,872	n.a.
<b>BVAS und LFD - EGPA</b>					
FVCex	Nein	26	0,102	0,618	n.a.
rFEV1	Nein	26	0,042	0,839	n.a.
RAWtot	Nein	18	-0,023	0,927	n.a.
TLC	Nein	17	0,405	0,107	n.a.
RV	Nein	17	0,388	0,124	n.a.
TLCO	Nein	23	0,181	0,407	n.a.

**Anhang 25: Einfaktorielle Varianzanalyse zur Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und Aktivitätsstatus.**

NV = Normalverteilung. Var-Ho. = Varianzhomogenität. Ausprägungen der unabhängigen Variable: Erstmanifestation (Erstm.), Rezidiv (Rez.), Remission (Rem.). Bei vorliegender NV aller Subgruppen oder Stichprobengrößen  $n > 30$ , sowie bestimmten Einzelfällen erfolgte eine ANOVA. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet. Eta-Quadrat als Effektstärke. Effekt ist mit schwach (+), mittelmäßig (++) und stark (+++) angegeben.

	LFD-Größe	NV	n	Var-Ho.	Testgröße F	p-Wert	Mittelwert	Effektstärke	Effekt
FVCex	Erstm.	Ja	51	Ja	0,688	0,504	76,22 ± 17,63	0,011	+
	Rez.	Ja	35				74,57 ± 17,57		
	Rem.	Ja	37				71,89 ± 15,79		
rFEV1	Erstm.	Nein	53	Ja	1,637	0,199	102,83 ± 13,02	0,026	+
	Rez.	Ja	35				101,03 ± 8,10		
	Rem.	Ja	38				98,50 ± 11,08		
RAWtot	Erstm.	Nein	36	Ja	0,542	0,584	115,19 ± 55,26	0,013	+
	Rez.	Ja	25				116,20 ± 44,89		
	Rem.	Nein	22				129,77 ± 63,74		
TLC	Erstm.	Nein	35	Ja	0,936	0,396	92,57 ± 17,89	0,023	+
	Rez.	Ja	26				95,54 ± 16,59		
	Rem.	Ja	23				89,00 ± 14,82		
RV	Erstm.	Ja	35	Ja	0,289	0,750	114,29 ± 32,59	0,007	n.a.
	Rez.	Nein	26				120,58 ± 34,57		
	Rem.	Nein	23				115,57 ± 31,23		
TLCO	Erstm.	Ja	41	Nein	0,794	0,457	92,34 ± 29,98	0,015	+
	Rez.	Ja	31				89,29 ± 19,46		
	Rem.	Ja	28				85,00 ± 19,74		

**Anhang 26: Einfaktorielle Varianzanalyse zur Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und Aktivitätsstatus – Post-hoc-Test im Rahmen der ANOVA**

ANOVA und Post-hoc-Test nach Tukey (Var-Ho. vorhanden) bzw. Welch-ANOVA und Post-hoc-Test nach Games-Howell (keine Var-Ho.). Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ . Signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt und mit \* gekennzeichnet.

Post-hoc-Test	FVCex	rFEV1	RAWtot	TLC	RV	TLCO
Erstmanifestation und Rezidiv	Nein (p = 0,900)	Nein (p = 0,743)	Nein (p = 0,997)	Nein (p = 0,772)	Nein (p = 0,741)	Nein (p = 0,861)
Erstmanifestation und Remission	Nein (p = 0,472)	Nein (p = 0,171)	Nein (p = 0,590)	Nein (p = 0,706)	Nein (p = 0,988)	Nein (p = 0,442)
Rezidiv und Remission	Nein (p = 0,784)	Nein (p = 0,604)	Nein (p = 0,675)	Nein (p = 0,363)	Nein (p = 0,855)	Nein (p = 0,680)

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. B. Hellmich durchgeführt. Als Zweitbetreuer für Fragestellungen in Bezug auf pulmologische Aspekte war Prof. Dr. med. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Sektion Pneumologie zuständig. Weiterhin stand Dr. med. Juliane Marhold der Medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie als ärztliche Ansprechpartnerin zur Verfügung.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. B. Hellmich, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie der Medius Klinik Kirchheim.

Die Erfassung der Daten wurde nach Einführung in das klinikinterne IT-System durch Dr. med. Juliane Marhold von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Y.-S. Feng, Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Kirchheim unter Teck, den 20.12.2023

## Veröffentlichungen

Ein Auszug der Ergebnisse, die sich aus der Dissertationsschrift ergeben haben, wurde durch mich in Form von Abstracts und dazugehörigen Postern bereits an die Öffentlichkeit gebracht. Es handelt sich hierbei um folgende Kongresse:

- “Pulmonary function testing in patients with (ANCA)-associated vasculitis (AAV): A retrospective study evaluating results of spirometry, body plethysmography and diffusing capacity”, International Vasculitis and ANCA Workshop, 2022, Dublin, Ireland.
- “Pulmonary function testing (PFT) in patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis (AAV): correlation with radiologic imaging “, ACR Convergence, 2022, Philadelphia, USA.

Weiterhin ist zum Abgabezeitpunkt eine Volltext-Publikation geplant, welche die wichtigsten Erkenntnisse der Dissertationsschrift enthält.

## Danksagung

Mein größter Dank gilt Professor Hellmich, der mir mit dem ersten E-Mail-Kontakt das Gefühl gegeben hat, wertgeschätzt und dementsprechend gut betreut zu werden. Diese Annahme hat sich in vollem Umfang bestätigt. Mehr noch: Mir wurde die Möglichkeit gegeben, an zwei internationalen Kongressen teilzunehmen und dort meine Ergebnisse zu präsentieren. Dies war einerseits ein erster spannender Ausflug in die Welt der Wissenschaft und andererseits eine schöne Gelegenheit, die irische Kultur kennenzulernen. Neben der außerordentlichen fachlichen Kompetenz hat die Zusammenarbeit auch im zwischenmenschlichen Bereich hervorragend funktioniert. Dies trifft im Übrigen auch auf meinen Zweitbetreuer Professor Hetzel zu, der trotz Übernahme einer Chefarzt-Stelle in der Schweiz weiterhin für pulmologische Fragen zur Verfügung stand.

Doch was wären die Chefs der Welt ohne ihre Sekretärinnen. Und hiermit kommen wir zu Frau Thümmel, die für organisatorische Angelegenheiten immer ein offenes Ohr und für sämtlich Probleme eine Lösung parat hatte. Auch Dr. Mahrhold, die mich in das IT-System der Klinik eingelernt hatte und mir bei fachlichen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand, gebührt ein großer Dank. Weiterhin war die statistische Beratung durch Dr. Feng von der Universitätsklinik Tübingen sehr wertvoll. Sie nahm sich immer Zeit meine Ausarbeitungen zu prüfen und neben der Statistik war sie auch bei den Übersetzungen in das Englische eine große Hilfe. Darüber hinaus möchte ich noch Herrn El Rai danken, an den ich mich bei radiologischen Fragestellungen immer wenden konnte.

Natürlich gilt auch ein großer Dank meiner Familie, meinem Opa, der mich sehr geprägt hat, meiner Omi, welcher ich die Disziplin zu verdanken habe und meinen Freunden, die nach zwei Studiengängen auch noch das Schreiben einer Dissertation mittragen mussten. Eure Unterstützung war Gold wert.

Zu guter Letzt sollte man auch sich selbst nicht vergessen, ab und zu einmal innehalten und stolz auf das sein, was man erreicht hat. Dies gilt für uns alle.