

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

# **Autonome Dysfunktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sarina-Jean Kossegg

aus Ludwigsburg

Jahr  
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops  
Prof. Dr. Andreas Schober  
PD Dr. Mojca Frank Bertoncej

Mitberichterstatter:

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Philipp Moog

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>ANCA-assoziierte Vaskulitiden</b> .....	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>Klinisches Erfassen der Krankheitsaktivität</b> .....	<b>9</b>
2.2.1	Birmingham Vasculitis Activity Score .....	9
2.2.2	Vasculitis Damage Index.....	9
<b>2.3</b>	<b>Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei AAV</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Autonome Dysfunktion bei chronischen Erkrankungen</b> .....	<b>10</b>
2.4.1	Herzfrequenzvariabilität.....	11
2.4.2	Blutdruckregulation.....	13
2.4.3	Hautleitfähigkeit.....	14
2.4.4	Pupillomotorik.....	15
<b>3</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>20</b>
<b>4.2</b>	<b>Patient*innen und Kontrollen</b> .....	<b>20</b>
4.2.1	Einschlusskriterien .....	20
4.2.2	Kontrollgruppe .....	21
<b>4.3</b>	<b>Erhobene klinische Daten</b> .....	<b>21</b>
<b>4.4</b>	<b>Fragebogen für autonome Symptome – COMPASS 31</b> .....	<b>22</b>
<b>4.5</b>	<b>Autonome Funktionstestung</b> .....	<b>23</b>
4.5.1	Herzfrequenzvariabilität (HRV) während des Deep Breathing Tests (DBT) .....	24
4.5.2	Cold Pressor Test (CPT) .....	26
4.5.3	Hautleitfähigkeit.....	27
<b>4.6</b>	<b>Dynamische Pupillometrie</b> .....	<b>28</b>
<b>4.7</b>	<b>Definition von autonomer Dysfunktion</b> .....	<b>30</b>
<b>4.8</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>31</b>

<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
5.1	Demografische Daten.....	32
5.2	Symptome autonomer Dysfunktion/COMPASS 31 Fragebogen.....	34
5.3	Autonome Funktionstestung.....	36
5.3.1	E/I Ratio während Deep Breathing Test.....	36
5.3.2	Cold Pressor Test.....	36
5.3.3	Hautleitfähigkeit während Kopfrechnen.....	37
5.3.4	Klinische Parameter von Patient*innen mit reduzierter HRV und eingeschränkter Blutdruckantwort auf Schmerz (absolute autonome Dysfunktion) .....	38
5.4	Dynamische Pupillometrie – Patient*innen vs. Kontrollen .....	39
5.5	Korrelation von parasymphatischen Pupillometrieparametern bei Patient*innen.....	43
5.6	Korrelation von sympathischen Pupillometrieparametern bei Patient*innen.....	46
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>71</b>
9.1	BVAS .....	71
9.2	VDI .....	72
9.3	COMPASS 31 .....	73
9.3.1	COMPASS 31 (Englische Version) .....	73
9.3.2	COMPASS 31 (Deutsche Version).....	77
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>81</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>82</b>
<b>12</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>83</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACA	absolute Konstriktionsamplitude
ACh	Acetylcholin
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ANS	Autonomes Nervensystem
ASP	Autonomic Symptom Profile
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
BPD	Pupillendurchmesser bei Baseline
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BVASv3.0	Birmingham Vasculitis Activity Score Version 3.0
CAD	kardiale autonome Dysfunktion
COMPASS	Composite Autonomic Symptom Scale
CPT	Cold Pressor Test
CRP	C-reaktives Protein
CYC	Cyclophosphamid
DBT	Deep Breathing Test
DCAN	diabetische kardiale autonome Neuropathie
DV	Dilatationsgeschwindigkeit
E/I-Quotient	Expirations-/Inspirations-Quotient
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	elektrochemische Hautleitfähigkeit (electrochemical skin conductance)
GC	Glukokortikoide
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HRV	Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability)
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCV	maximale Konstriktionsgeschwindigkeit
MDV	maximale Dilatationsgeschwindigkeit
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase

Autonome Dysfunktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden
---

MTX	Methotrexat
n.s.	nicht signifikant
NET	neutrophil extracellular traps
PAD	pupilläre autonome Dysfunktion
PNS	Peripheres Nervensystem
PPP	parasympathische Pupillometrieparameter
PR3	Proteinase 3
RA	Rheumatoide Arthritis
RCA	relative Konstriktionsamplitude
RR	Blutdruck
RTX	Rituximab
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SPP	sympathische Pupillometrieparameter
SSc	Systemische Sklerose
VDI	Vasculitis Damage Index
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Einleitung

Primäre Vaskulitiden sind Autoimmunerkrankungen von Blutgefäßen, die grundsätzlich jedes Gefäß im menschlichen Körper betreffen können. Als Folge dieser Gefäßinflammationen treten Schäden in den jeweils versorgten Organen auf. Die Symptome einer solchen Entzündung sind vielfältig und reichen von allgemeinen Entzündungszeichen wie Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Arthralgien, Serositiden, Laborparameterveränderungen (u.a. CRP- und BSG-Erhöhung, Leukozytose) bis hin zu organspezifischen Schädigungsmustern, je nach Lokalisation, Organbefall und Schwere der Erkrankung.<sup>1</sup>

### 2.1 ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Diese Arbeit befasst sich mit den ANCA-assoziierten Vaskulitiden Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), ehemals Wegener'sche Granulomatose, und Mikroskopische Polyangiitis (MPA). Die GPA stellt in Westeuropa die häufigste ANCA-assoziierte Vaskulitis mit etwa zehn (range 6-12) Neuerkrankungen auf eine Million Menschen pro Jahr dar.<sup>2</sup> Mit einer Inzidenz von bis zu drei Neuerkrankungen auf eine Million Menschen pro Jahr tritt die MPA hingegen seltener auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 70 Jahren, jedoch kann die Erkrankung auch schon in sehr jungen Jahren auftreten.

Typisches Charakteristikum der ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist die Produktion von anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern<sup>3</sup> (ANCA). Diese Antikörper sind gegen Enzyme in den Granula der neutrophilen Granulozyten gerichtet.<sup>4</sup> Obwohl hoch suggestiv, ist ein ANCA-Nachweis jedoch weder zu 100 % spezifisch für das Vorhandensein einer AAV, noch schließt ein negativer ANCA-Test die Erkrankungen mit letzter Sicherheit aus.<sup>2</sup>

ANCAs führen unter anderem zu einer Degranulation von Neutrophilen-Granula und dadurch zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen. Diese Botenstoffe verursachen eine lokale Entzündungsreaktion und fördern die Chemotaxis weiterer neutrophiler Granulozyten und anderer Entzündungszellen, die zusammen zur Destruktion des entzündeten Gewebes beisteuern.<sup>5,6</sup> Klassischerweise manifestiert

sich die GPA anfangs als lokalisiertes Stadium, vor allem im oberen und/oder unteren Respirationstrakt. Ein Befall kann sich als chronische Rhinitis oder Sinusitis oft mit borkig-blutigem Schnupfen, als chronische Otitis oder als pulmonaler Befall mit Lungenrundherden, alveolärer Hämorrhagie und Bronchialstenosen äußern. Im weiteren Krankheitsverlauf tritt bei bis zu 80% der Patient\*innen eine Nierenbeteiligung mit drohender chronischer Nierenschädigung bis hin zur Niereninsuffizienz auf.

Das Hauptunterscheidungsmerkmal ist die Bildung von Granulomen, die nur bei der GPA beobachtet werden kann. Zudem ist der Befall des oberen Respirationstraktes bei der MPA eher selten, eine Beteiligung der Nieren und Lunge hingegen häufig.

Schreiten die Erkrankungen untherapiert fort, geht das anfangs lokalisierte Krankheitsstadium in die frühsystemische und weiter in die generalisierte Verlaufsform über und kann zur Beteiligung multipler Organsysteme führen.

Untherapiert können AAV in kurzer Zeit chronische Verläufe annehmen, es können schwere chronische, teils irreversible Organschäden entstehen (z.B. Schädigung peripherer Nerven, terminales Nierenversagen oder alveoläre Hämorrhagie). Unbehandelt verlaufen AAV in bis zu 80% der Fälle im ersten Jahr letal. Unter adäquater Therapie lassen sich in den meisten Fällen Remissionen erzielen und damit chronische Organschäden vermeiden. Patient\*innen haben heutzutage unter einer wirksamen Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung eine ähnliche Lebenserwartung.<sup>2</sup>

Unterschiedliche Faktoren (z.B. andere schwere Erkrankungen oder Infektionen, Veränderung des Therapieregimes, mangelnde Compliance der Patient\*innen) können zu einem Rezidiv der Erkrankung führen und präsentieren sich als Wiederauftreten der aktiven Inflammation.

Um unterscheiden zu können, welche Symptome der Patient\*innen durch eine aktive Entzündung verursacht werden und bei welchen Symptomen von chronischen, irreversiblen Schäden ausgegangen werden muss, dienen zwei verschiedene Scores, BVAS und VDI.

Mithilfe des BVAS sollen Rezidive frühzeitig erkannt und in der Schwere erfasst werden. Der VDI soll helfen, bereits existierende, irreversible, chronische Organschäden von aktiven vaskulitischen Manifestationen zu unterscheiden, damit irreversible Schäden nicht immunosuppressiv übertherapiert werden.

## 2.2 Klinisches Erfassen der Krankheitsaktivität

### 2.2.1 *Birmingham Vasculitis Activity Score*

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität der Vaskulitiden wurde der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) entwickelt. Dieser Score beinhaltet 56 Aktivitätskriterien und wird für diverse Vaskulitis-Syndrome eingesetzt.<sup>7-9</sup> Der BVAS kategorisiert die Aktivitätsparameter nach Organsystemen in neun Gruppen. Es werden nur Symptome gewertet, die durch eine aktive Erkrankung neu hervorgerufen oder deutlich verschlechtert wurden oder persistieren. Andere Ursachen der Symptome müssen vor Einbezug in den Score ausgeschlossen werden.<sup>10</sup> Jedes der im BVAS aufgeführten Symptome wird entweder als Haupt- oder Nebensymptom kategorisiert und abhängig davon, ob es lebens-/organbedrohend oder weniger schwerwiegend ist, unterschiedlich gewichtet. Die jeweiligen Subscores der neun Gruppen werden zum Gesamt-BVAS addiert.<sup>10</sup> Je niedriger der BVAS, desto geringer ist die momentane Krankheitsaktivität. Ein BVAS von null bedeutet eine Remission. Der BVAS korreliert sehr gut mit der Krankheitsaktivität, ist sensitiv für Veränderungen der Symptome und hat eine hohe Interrater-Reliabilität.<sup>9</sup>

### 2.2.2 *Vasculitis Damage Index*

Um das Ausmaß des durch eine Vaskulitis verursachten Schadens zu ermitteln dient der Vasculitis Damage Index (VDI).<sup>8</sup> Dieser misst im Gegensatz zum BVAS ausschließlich irreversible Organschäden.<sup>7</sup> Um als Folgeschaden gewertet zu werden, müssen die Symptome über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten bestehen.<sup>7</sup> Für die Erhebung des VDI spielt die eigentliche Ursache des Gewebes Schadens keine Rolle. Es werden Schäden durch die Vaskulitis selbst, durch die entsprechende Therapie, als auch komplett von der Krankheit unabhängige Organdestruktionen für den Gesamtscore mitberücksichtigt.<sup>7,8</sup> Weitere Abstufungen der Symptome, wie z.B. Einteilung eines Nierenversagens in leicht, mittel oder schwer, werden im VDI nicht eingeschlossen.<sup>8</sup> Der VDI kann aufgrund seiner breiten Symptomkonstellationsmöglichkeiten (64 Items und elf Kategorien nach Organsystemen) und seiner guten Reliabilität für eine Reihe von verschiedenen Vaskulitiden angewendet werden.<sup>7</sup> Der Maximalscore beträgt 64, das Fehlen von Folgeschäden resultiert in einem Score von null.

### **2.3 Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei AAV**

Es ist bekannt, dass Patient\*innen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben.<sup>11-13</sup>

Ähnlich wie bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen kann dieses erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei AAV zum Teil durch eine vermehrt auftretende Atherosklerose erklärt werden.<sup>14</sup> Chronische Entzündungsreaktionen tragen zu atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwand bei, indem sie die Lipidzusammensetzung des Endothels verändern und dadurch eine Endotheldysfunktion verursachen.<sup>15,16</sup> Die genauen Ursachen für die vermehrte Atherosklerose und das damit verbundene erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patient\*innen mit AAV sind jedoch noch nicht komplett verstanden. Außerdem scheinen die klassischen Risikofaktoren, zu denen unter anderem auch die Atherosklerose zählt, nicht alleine verantwortlich für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Patient\*innen mit AAV zu sein.<sup>16</sup>

### **2.4 Autonome Dysfunktion bei chronischen Erkrankungen**

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine autonome Dysfunktion sein. Bei anderen Erkrankungen ist bereits bekannt, dass eine autonome Dysfunktion einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.<sup>17-22</sup> Eine eingeschränkte Funktion des autonomen Nervensystems wurde bereits bei verschiedenen chronischen Autoimmunerkrankungen wie z.B. der Rheumatoiden Arthritis, dem Systemischen Lupus Erythematoses und dem Sjögren-Syndrom beschrieben.<sup>23-30</sup> Eine autonome Dysfunktion kann an verschiedenen Organsystemen symptomatisch werden. Die Symptome reichen von kardiovaskulären Problemen (u.a. Tachy- oder Bradykardien und Blutdruckregulationsstörungen) über Motilitätsstörungen des gesamten Gastrointestinaltraktes, urogenitalen Symptomen wie Harninkontinenz und Blasenentleerungsstörungen, Störungen der Schweißsekretion mit Hyper- oder Hypohidrose bis hin zu Lichtempfindlichkeit durch eine gestörte Pupillenfunktion. Ein wichtiger kardialer Marker der autonomen Dysfunktion ist die reduzierte Herzfrequenzvariabilität. Sie stellt einen eigenständigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Populationen (u.a. KHK, Diabetes) dar

und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.<sup>18,31,32</sup>

#### **2.4.1 Herzfrequenzvariabilität**

Der Begriff der Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreibt das Ausmaß der Herzfrequenzschwankungen innerhalb eines genau festgelegten Messzeitfensters bei einer Analyse von aufeinanderfolgenden Herzschlägen bzw. die Oszillation im Zeitintervall zwischen jeweils aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Sie gilt als ein Hinweis auf die Fähigkeit des Herzens, den zeitlichen Abstand zwischen zwei Herzschlägen belastungsabhängig variieren zu können und somit eine optimale Leistungsanpassung des Körpers zu ermöglichen.<sup>33</sup> Die HRV entsteht aus dem Zusammenspiel von Parasympathikus und Sympathikus, wobei der Parasympathikus Impulse zur Senkung und der Sympathikus Impulse zur Steigerung der Herzfrequenz (HF) aussenden.

Die Wirkung von Sympathikus und Parasympathikus am Herzen erstrecken sich auf die Herzfrequenz (Chronotropie), auf die v.a. systolische Kraftentwicklung (Inotropie) sowie auf die Geschwindigkeit der AV-Überleitung (Dromotropie).

Der Sympathikus beeinflusst die Myokardfunktion durch lokale Freisetzung von Noradrenalin aus postganglionären Fasern der Nn. Cardiaci sowie über im Nebennierenmark produzierte Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin). Diese Transmitter binden dann zur Reizweiterleitung an  $\beta$ -Rezeptoren am Myokard und wirken positiv chronotrop (Frequenzsteigerung), positiv inotrop (Steigerung der Kontraktilität des Myokards) und positiv dromotrop (verkürzte Überleitungszeit zwischen Vorhof und Kammer). Der sympathische Einfluss reduziert zudem die Herzfrequenzvariabilität.

Der Parasympathikus wirkt am Herzen vor allem über den N. Vagus auf den Sinusknoten, AV-Knoten und die Herzvorhöfe. Die Reizüberleitung erfolgt hierbei über die Freisetzung von Acetylcholin, welches an muskarinerge ACh-Rezeptoren bindet. Die parasympathische Wirkung auf das Myokard ist negativ chronotrop (Abnahme der Herzfrequenz), negativ inotrop (Wirkung hauptsächlich am Vorhofmyokard) und negativ dromotrop (verlängerte Überleitungszeit zwischen Vorhof und Kammer).

Unter Ruhebedingungen überwiegt am Herzen die parasympathische, vagale Wirkung und führt unter anderem zu einer erhöhten Herzfrequenzvariabilität, d.h. die Unterschiede in den Abständen zwischen zwei aufeinander folgenden Herzaktionen nehmen zu.

Kurzzeitige, hochfrequente HRV-Schwankungen mit einer Zyklusdauer von ca. zwei bis sieben Sekunden sind eng mit der Atmung assoziiert (respiratorische Sinusarrhythmie) und werden vor allem durch eine Änderung des parasympathischen Vagotonus hervorgerufen.<sup>33,34</sup> Besteht ein Übergewicht des Sympathikus, so können beispielsweise maligne Tachyarrhythmien im Rahmen einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) die Folge sein. Überwiegt hingegen der parasympathische Einfluss gilt dies als eher protektiver Faktor.<sup>35-37</sup> Experimentelle und klinische Studien konnten zeigen, dass eine gestörte kardiale autonome Regulation ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist und die kardiovaskuläre Mortalität erhöht.<sup>38-40</sup> Beispielsweise konnten Kleiger et al. zeigen, dass bei Patient\*innen nach einem akuten Myokardinfarkt das relative Risiko zu versterben 5,3-mal höher war, wenn diese eine reduzierte HRV (<50 ms) hatten im Vergleich zu Patient\*innen mit einer HRV >100 ms. Die Gesamtmortalitätsrate bei Patient\*innen mit einer HRV <50 ms betrug hier 33%, Patient\*innen mit einer HRV >100 ms hatten nur eine Mortalitätsrate von 9%.<sup>41</sup> Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität stellt eine nichtinvasive Methode zur Bewertung des autonomen Gleichgewichts im kardiovaskulären System dar.<sup>42</sup> Die Erfassung der HRV erfolgt üblicherweise aus dem EKG. Sie stellt ein sensitives, nicht-invasives Instrument zur qualitativen und quantitativen Beurteilung der kardialen autonomen Reaktionslage dar. Die HRV kann über einen kürzeren Zeitraum (Kurzzeit-HRV, 2-59 Minuten) oder über einen längeren Zeitraum (Langzeit-HRV, 12-24 Stunden) mittels EKG gemessen werden. Die Bestimmung der HRV kann außerdem mittels EKG während verschiedenen kardialen Reflextests erfolgen (z.B. Kipptischversuch, Valsalva-Manöver). Zur Bestimmung der HRV liegen verschiedene Analyseverfahren vor. Bei zeitbezogener Messung (time domain) werden die Intervalle der Herzaktionen über die Zeit gemessen und daraus u.a. Mittelwerte und Standardabweichung ermittelt. Einige der relevanten Parameter der zeitbezogenen Messung sind E-I-Differenz (Differenz des größten und kleinsten R-R-Abstands eines Atemzyklus), E/I-Quotient (Quotient des größten und kleinsten R-R-Abstands eines Atemzyklus), SDNN (in ms, Standardabweichung der R-R-Intervalle im Messzeitbereich, keine klare Zuordnung zu Sympathikus oder Parasympathikus), RMSSD (in ms, drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag ändert = Kurzzeitvariabilität, beeinflusst durch den Parasympathikus). Bei der frequenzbezogenen Spektralanalyse (frequency domain) werden Frequenzanalysen mithilfe von mathematischen Verfahren (z.B. Fast Fourier

Transformation, FFT) durchgeführt. Die frequenzbezogene Analyse wird eher bei längeren EKG-Aufzeichnungen angewendet. Die Komponenten der Frequenzanalyse bei Kurzzeitmessung sind: sehr niedrige (VLF, 0 bis 0,04 Hz, Sympathikuseinfluss), niedrige (LF, 0,04 bis 0,15 Hz, Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus) und hohe Frequenzanteile (HF, 0,15 bis 0,40 Hz, Parasympathikuseinfluss). Die HRV kann durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden: Körperlage, Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Belastungen, Valsalva- und ähnliche Manöver, Tageszeit (zirkadiane Rhythmik) sowie Medikamente (u.a.  $\beta$ -Rezeptorblocker).<sup>31,43,44</sup>

**Tab. 5:** Mittelwert und Standardabweichung (Mw  $\pm$  SD) für gängige HRV-Parameter in der Kurzzeitmessung (5 min) nach Nunan et al. 2010 [190], Anmerkung: Die angegebenen Mittelwerte basieren auf einer unterschiedlichen Anzahl von Originalstudien (eine bzw. bis zu 36 verschiedene Quellen).

HRV-Parameter	Mw $\pm$ SD	Mw Männer	Mw Frauen
RR [ms]	926 $\pm$ 90	922	885
SDNN [ms]	50 $\pm$ 16	40	36
RMSSD [ms]	42 $\pm$ 15	21	19
LF [ms <sup>2</sup> ]	519 $\pm$ 291	356	414
LFnu	52 $\pm$ 10	53	46
HF [ms <sup>2</sup> ]	657 $\pm$ 777	475	516
HFnu	40 $\pm$ 10	39	38
LF/HF	2,8 $\pm$ 2,6	2,1	1,2

### Abbildung 1

Modifiziert nach Sammito et al.<sup>44</sup>

Die Analyse der HRV wird bereits klinisch in der Diabetologie verwendet, um das Risiko einer autonomen diabetischen Neuropathie einzuschätzen.

### 2.4.2 Blutdruckregulation

Um eine optimale Versorgung unserer Organe zu gewährleisten sollte sich der Blutdruck nur in bedingt engen Grenzen verändern. Dafür ist es nötig, dass sich der Blutdruck an die wechselnden Belastungen des Körpers stetig anpasst. Ist der Blutdruck zu hoch oder zu niedrig können auf Dauer einzelne Organe oder Gefäßwände geschädigt werden. Die kurzfristige Blutdruckregulation wird hauptsächlich über das Autonome Nervensystem (ANS) bestehend aus Sympathikus und Parasympathikus vermittelt. Sympathikus und Parasympathikus agieren in diesem Rahmen als Antagonisten an Barorezeptoren, Chemorezeptoren und

Volumenrezeptoren. Beispielsweise sollte bei einer gemessenen Blutdruckzunahme verursacht durch Sympathikusaktivierung anschließend der Sympathikus gehemmt und der Parasympathikus aktiviert werden. Für eine ausgeglichene Funktion dieses Regulationsmechanismus ist es daher essentiell, das Zusammenspiel dieser beiden Systeme zu betrachten.

Eine Dysregulation dieses Zusammenspiels kann als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet werden, der die kardiovaskuläre Mortalität steigert.<sup>45,46</sup>

Patient\*innen mit peripherer autonomer Neuropathie wie z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus können eine reduzierte Blutdruckvariabilität aufweisen.<sup>47,48</sup> Durch eine sympathische Funktionseinschränkung fiel die getestete durchschnittliche diastolische Blutdruckreaktion bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus deutlich geringer aus als bei gesunden Kontrollen.<sup>49</sup>

Zur Testung der Blutdruckreagibilität stehen unterschiedliche Testverfahren zur Verfügung (orthostatische Tests, isometrische Muskelanspannung, Valsalva-Manöver, Cold Pressor Test, mentaler arithmetischer Test). Zu den Orthostase-Tests gehören der Tilt-Test (Kipptischversuch) und der Schellong Test. Sowohl beim Tilt-Test als auch beim Schellong Test wird die durch Sympathikusaktivierung gesteuerte Blutdruckantwort des Körpers auf plötzliche Lagewechsel überprüft.<sup>50-52</sup>

Mit dem Valsalva-Manöver wird sowohl das sympathische als auch das parasympathische Nervensystem durch Veränderung von intrathorakalen Druckverhältnissen getestet.<sup>50-52</sup>

Als weiterer, einfach durchzuführender Test zur Überprüfung der Blutdruckregulation hat sich der Cold Pressor Test etabliert.<sup>53</sup> Hierbei wird die Reaktion des Körpers auf einen Kältereiz gemessen. Er hilft die Funktion des adrenergen, kardiovaskulären Systems einschätzen zu können, indem die sympathische Reaktion des Körpers auf einen Schmerzreiz, ausgelöst durch Kälte, gemessen wird.<sup>54</sup>

### **2.4.3 Hautleitfähigkeit**

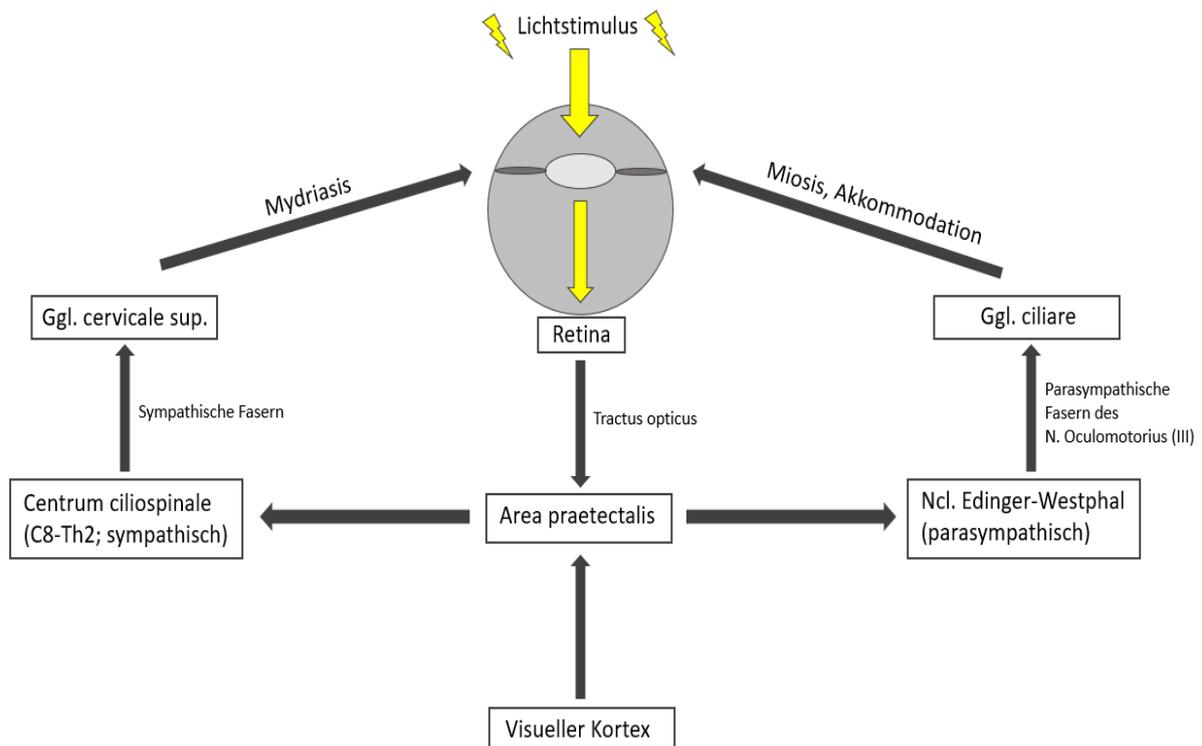
Ein weiterer Mechanismus, der vom autonomen Nervensystem reguliert wird, ist die Hautleitfähigkeit. Wird der Sympathikus aktiviert, so wird die Schweißproduktion in den kutanen Schweißdrüsen gesteigert, die Hautleitfähigkeit steigt. Es ist davon auszugehen, dass die Hautleitfähigkeit physiologischerweise mit steigendem Alter abnimmt.<sup>55</sup> Auch das Geschlecht scheint hier eine wesentliche Rolle zu spielen.<sup>56</sup>

Studien konnten zeigen, dass bei Patient\*innen mit Rheumatoider Arthritis und hiermit verbundener schwerer autonomer Neuropathie im Vergleich zu Patient\*innen mit nur geringer autonomer Neuropathie oder gesunden Kontrollen eine deutlich ausgeprägte sudomotorische Dysfunktion besteht.<sup>57</sup> Auch bei Patient\*innen mit diabetischer Neuropathie ist die Hautleitfähigkeit im Vergleich zu Diabetiker\*innen ohne Neuropathie geringer.<sup>58,59</sup> He et al. konnten nachweisen, dass die elektrochemische Hautleitfähigkeit (ESC) bei Patient\*innen mit diabetischer kardialer autonomer Neuropathie signifikant niedriger war als bei Patient\*innen ohne DCAN.<sup>60</sup>

#### **2.4.4 Pupillomotorik**

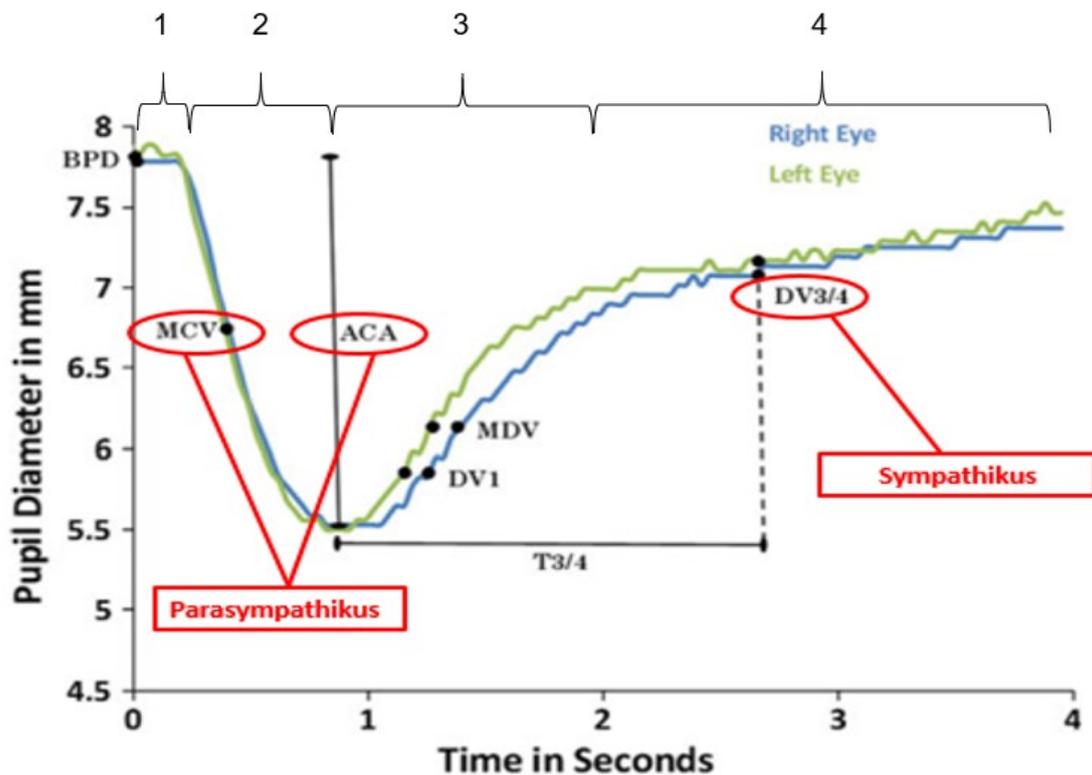
Bei vielen Erkrankungen mit autonomer Funktionsstörung zeigt außerdem die Pupillomotorik deutliche Einschränkungen. Häufig ist eine gestörte Pupillomotorik eines der ersten Symptome autonomer Dysfunktion. Beispielsweise gilt sie beim Diabetes mellitus als frühes Warnsignal oder Hinweis auf eine sich entwickelnde systemische diabetische Neuropathie.<sup>61-64</sup> Auch Patient\*innen mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis wie Rheumatoider Arthritis, Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), primärem Sjögren Syndrom und Systemischer Sklerose weisen häufig eine Beeinträchtigung der Pupillomotorik auf.<sup>65-68</sup>

Die Pupille wird durch zwei antagonistisch agierende Muskeln in ihrem Durchmesser beeinflusst. Einerseits sorgt der M. constrictor pupillae für die Miosis. Ihm entgegen wirkt der M. dilatator pupillae, der eine Mydriasis bewirkt. Diese zwei Muskeln werden von unterschiedlichen Anteilen des autonomen Nervensystems (ANS) innerviert (**Abbildung 2**). Die Miosis wird über den Parasympathikus gesteuert, wohingegen der Sympathikus eine große Rolle bei der Mydriasis spielt. Durch eine Balance zwischen beiden Anteilen des ANS wird bei Gesunden ein konstanter und den jeweiligen Anforderungen entsprechender Durchmesser der Pupille ermöglicht.



**Abbildung 2 - Pupillenlichtreflex**

Eine einfache, leicht reproduzierbare und nicht invasive Möglichkeit zur Überprüfung der Pupillomotorik und damit auch der Funktion des autonomen Nervensystems am Auge ist die dynamische Infrarot-Pupillometrie.<sup>69</sup> Die dynamische Pupillometrie ist ein etabliertes Instrument der autonomen Testung<sup>70</sup> und spiegelt die autonome Funktion am Auge zuverlässig wider.<sup>70-75</sup> Hierbei wird die Reaktion der Iris auf einen fest definierten Lichtreiz getestet und aufgezeichnet.



**Abbildung 3 - Pupillenlichtreflex**

Modifiziert nach Muppidi et al.<sup>70</sup>

- x-Achse: Dauer Pupillenlichtreflex (sec)  
y-Achse: Pupillendurchmesser (mm)
- 1: Latenzphase
  - 2: Konstriktionsphase
  - 3: schnelle/frühe Dilatationsphase
  - 4: langsame/späte Dilatationsphase

Wie auf **Abbildung 3** zu erkennen ist, setzt sich die normale Pupillenlichtreaktion aus insgesamt vier Phasen zusammen: Latenz bis zum Konstriktionsstart, Konstriktionsphase (parasympathische Aktivierung), schnelle bzw. frühe Dilatationsphase (Wegfall parasympathischer Stimulation) und langsame bzw. späte Dilatationsphase (sympathische Aktivierung).

Während eine Beteiligung des peripheren und zentralen Nervensystems bei systemischen Vaskulitiden sehr wohl bekannt ist<sup>76</sup>, weiß man bisher nur sehr wenig über eine Beteiligung des autonomen Nervensystems.

Es konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass Patient\*innen mit einer autonomen Neuropathie im Rahmen einer Amyloidose, eines Diabetes mellitus, einer Multiplen System Atrophie oder eines Sjögren Syndroms eine eingeschränkte parasympathische und sympathische Lichtreaktion haben.<sup>70,73,77</sup> Auch bei weiteren Autoimmunerkrankungen wie z.B. Rheumatoider Arthritis, Systemischem Lupus Erythematodes und Systemischer Sklerose scheint die pupilläre autonome Funktion eingeschränkt.<sup>78</sup> Diese Funktionseinschränkung konnte mit vorliegender Augentrockenheit bei RA, mit der Krankheitsaktivität bei SLE und mit Ösophagusmotilitätsstörungen bei SSc in Verbindung gebracht werden.<sup>65,79,80</sup> Schwemmer et al. fanden in ihrer Arbeit Hinweise darauf, dass eine pupilläre autonome Dysfunktion bei RA Patient\*innen gemeinsam mit einer kardiovaskulären autonomen Dysfunktion mit einer erhöhten Mortalität einhergehen könnten.<sup>66</sup> Daher könnte die dynamische Pupillometrie möglicherweise als Surrogatwerkzeug für die Feststellung einer neurologischen Beeinträchtigung bei systemisch entzündlichen Prozessen dienen.

Ziel unserer Studie war es deshalb, die Prävalenz der Symptome und der objektiv messbaren Kriterien autonomer Dysfunktion in einer Kohorte von Patient\*innen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu erheben.<sup>81</sup>

Weiterhin sollen die Verbindungen mit klinischen Parametern und der kardialen autonomen Funktion überprüft werden, indem die Testergebnisse mit relevanten klinischen Krankheitsaktivitäts-Scores und zwei kardiovaskulären Reflextests verglichen werden.

### 3 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit und die zugrunde liegende klinische Studie hat zum Ziel, die Prävalenz der Symptome und der objektiven Zeichen autonomer Dysfunktion in einer Kohorte von Patient\*innen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis zu beschreiben.

Obwohl ANCA-assoziierte Vaskulitiden ein seltenes Krankheitsbild darstellen, sind die Betroffenen durch die Erkrankung häufig nicht unerheblich in ihrem Alltag und ihrer Gesundheit eingeschränkt. Es soll zunächst erhoben werden, welche subjektiv empfundenen und objektiv messbaren Symptome bei den Betroffenen die vorherrschenden sind. Da die Erkrankung unter anderem das autonome Nervensystem beeinträchtigen kann, konzentriert sich diese Arbeit insbesondere auf Körperfunktionen, die vom autonomen Nervensystem reguliert werden. Hierzu zählen die Blutdruckregulation, die Herzfrequenzvariabilität, die Hautleitfähigkeit sowie die Pupillomotorik. Diese unterschiedlichen Funktionen werden mithilfe von verschiedenen Tests (Deep Breathing Test, Cold Pressor Test, dynamische Pupillometrie) und einem Fragebogen (COMPASS 31) untersucht und anschließend mit Ergebnissen von altersgematchten Kontrollen verglichen.

Die vorliegende Datenerhebung soll dazu dienen, in einem möglichen weiteren Schritt in Zukunft diejenigen Patient\*innen durch auffällige Ergebnisse in Fragebogen und Testbatterie identifizieren zu können, die durch die eingeschränkte autonome Dysfunktion ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische, nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit Querschnittsdesign (Prävalenzstudie). Die Primärdatenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von mehreren Monaten an einer unizentrischen Kohorte von Patient\*innen mit AAV. Da man weiß, dass die autonome Funktion mit dem Alter abnimmt<sup>82-85</sup>, diente eine altersgematchte Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung ohne bekannte Vorerkrankungen als Kontrollgruppe. Da zum Zeitpunkt der Studienkonzeption keine publizierten Daten zur autonomen Dysfunktion bei Patient\*innen mit AAV vorlagen, war eine verlässliche Fallzahlplanung nicht möglich und die Untersuchung wurde als Pilotstudie konzipiert. Es sollten daher alle konsekutiven Patient\*innen der Ambulanz eingeschlossen werden.

### 4.2 Patient\*innen und Kontrollen

#### 4.2.1 *Einschlusskriterien*

Es wurden Patient\*innen mit GPA oder MPA nach schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Sowohl Patient\*innen mit aktiver Erkrankung als auch Patient\*innen, die sich in Remission befanden, durften an der Studie teilnehmen. Eine bereits stattgefundenene krankheitsspezifische Therapie galt nicht als Ausschlusskriterium. Unter der Annahme, dass eine lokalisierte, frühe Form der AAV wahrscheinlich keinen relevanten Einfluss auf die Funktion des autonomen Nervensystems haben würde, wurden nur Patient\*innen in die Studie inkludiert, die während ihres Krankheitsverlaufs mindestens einmal eine frühsystemische oder generalisierte Ausbreitung erlitten hatten.

Patient\*innen wurden gebeten ihre Begleitmedikation, welche einen Einfluss auf die autonome Funktion haben könnte (z.B. Antidepressiva, Beta-Blocker, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer) für mindestens 48 Stunden vor der Untersuchung zu pausieren, sofern dies medizinisch vertretbar war.

Folgende Punkte galten als Ausschlusskriterien:

- bekannter Diabetes mellitus
- entzündliche Erkrankungen des Nervensystems außer Vaskulitiden
- fortgeschrittene Atherosklerose
- Alkoholismus
- Urämie.

#### **4.2.2 Kontrollgruppe**

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte sowohl im persönlichen Umfeld der Untersucher und Patient\*innen als auch im Kollegium des Klinikums der Universität München. Die Kontrollen wurden altersgematcht (plus/minus zwei Jahre) und auch in dieser Kohorte wurden Proband\*innen nur nach schriftlichem Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Es galten ebenfalls die o.g. Ausschlusskriterien.

### **4.3 Erhobene klinische Daten**

Aus Anamnese und den zum Teil vorliegenden Akten wurden folgende klinische Parameter mit in die Studie einbezogen:

- Geschlecht
- Diagnose (GPA vs. MPA)
- ANCA-Status (indirekte Immunfluoreszenz und ELISA)
- Krankheitsdauer in Monaten
- Maximale Krankheitsausdehnung
- Histologie (sofern vorhanden)
- Nebendiagnosen
- Begleitmedikation
- aktuelle und frühere medizinische Therapien
- aktuelle Laborparameter, v.a. CrP (mg/dl) und eGFR (ml/min)
- aktueller Birmingham Vasculitis Activity Score (BVASv3)
- Vasculitis Damage Index (VDI).

Zur Erfassung von akuter Krankheitsaktivität dienten einerseits laborchemische Parameter wie CrP (mg/dl) und BSG (mm/h) und andererseits der bereits erwähnte

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVASv3)<sup>10</sup>. Zur Differenzierung von chronischem Schaden an verschiedenen Organen wurde u.a. der Vasculitis Damage Index (VDI)<sup>7</sup> verwendet. In die Beurteilung der Nierenfunktion wurde die eGFR (ml/min) mit einbezogen, wobei zu erwähnen ist, dass diese sowohl durch eine akute Inflammation als auch durch chronische Nierenschädigung eingeschränkt sein kann.

#### **4.4 Fragebogen für autonome Symptome – COMPASS 31**

Für die Erhebung der subjektiv von den Patient\*innen empfundenen Symptome wurde der etablierte Fragebogen Composite Autonomic Symptom Scale 31 (COMPASS 31) verwendet. Dieser fragt gezielt Symptome einer autonomen Funktionsstörung ab und evaluiert damit das Ausmaß sowie die Verteilung dieser Symptome.<sup>86,87</sup> Er wird bei vielen Erkrankungen mit möglicher Beteiligung des autonomen Nervensystems wie z.B. Fibromyalgie, Small Fiber Polyneuropathie, Multisystematrophie und diabetischer autonomer Neuropathie eingesetzt.<sup>51,86,88,89</sup>

Der COMPASS 31 wurde auf Basis bereits bestehender, gut etablierter Fragebögen zu autonomer Funktionsstörung entwickelt. Er basiert auf dem 169-teiligen Autonomic Symptom Profile (ASP) und dem daraus resultierenden COMPASS mit 84 Fragen.<sup>90</sup> Aus den genannten Scores wurden überflüssige, redundante und irrelevante Fragen gestrichen und somit entstand der robustere COMPASS 31, der eine deutlich größere interne Konstanz als seine Vorgänger aufweist, eine hohe Test-Retest-Reliabilität besitzt, leichter interpretierbar und mit nur 31 Fragen auch leichter handhabbar ist.<sup>87,88</sup> Die enthaltenen 31 Fragen konzentrieren sich dabei auf sechs verschiedene Organsysteme bzw. Kategorien, die bei autonomer Dysfunktion gehäuft betroffen sind:

- Orthostatische Dysregulation (vier Fragen)
- Vasomotorik (drei Fragen)
- Sekretomotorik (vier Fragen)
- Gastrointestinaltrakt (zwölf Fragen)
- Blasenfunktion (drei Fragen)
- Pupillomotorik (fünf Fragen).

Jeder Kategorie ist ein definierter Gewichtungsfaktor zugeordnet, je nach Relevanz für die Gesamtbeurteilung der Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems.

Orthostase hat hierbei den höchsten Gewichtungsfaktor. Die Antworten werden je nach Fragetyp ebenfalls mit unterschiedlich vielen Punkten bewertet. So ergibt sich nach Multiplikation und Addition aller Punkte ein maximaler COMPASS 31 Score von 100 Punkten (**Abbildung 4**). Patient\*innen mit keinerlei Einschränkung des ANS haben einen minimalen COMPASS 31 Score von null Punkten.<sup>87</sup>

Da der COMPASS 31 bisher nicht in deutscher Sprache verwendet wurde, wurde er für die vorliegende Studie aus dem Englischen übersetzt. Hierdurch sollte der Bogen für die Proband\*innen leichter beantwortbar sein und eine durch sprachliche Missverständnisse verursachte Ergebnisverfälschung vermieden werden.

	Anzahl der Fragen	Maximaler Score	Gewichtungsfaktor	Maximaler Score nach Einbeziehen des Gewichtungsfaktors
Orthostase	4	10	4,0	40
Vasomotorik	3	6	0,8333333	5
Sekretomotorik	4	7	2,1428571	15
Gastrointestinal	12	28	0,8928571	25
Harnblase	3	9	1,1111111	10
Pupillomotorik	5	15	0,3333333	5
Gesamt	31	75		100

**Abbildung 4 - COMPASS 31 Bewertungssystem**

*Modifiziert nach Sletten et al.<sup>87</sup>*

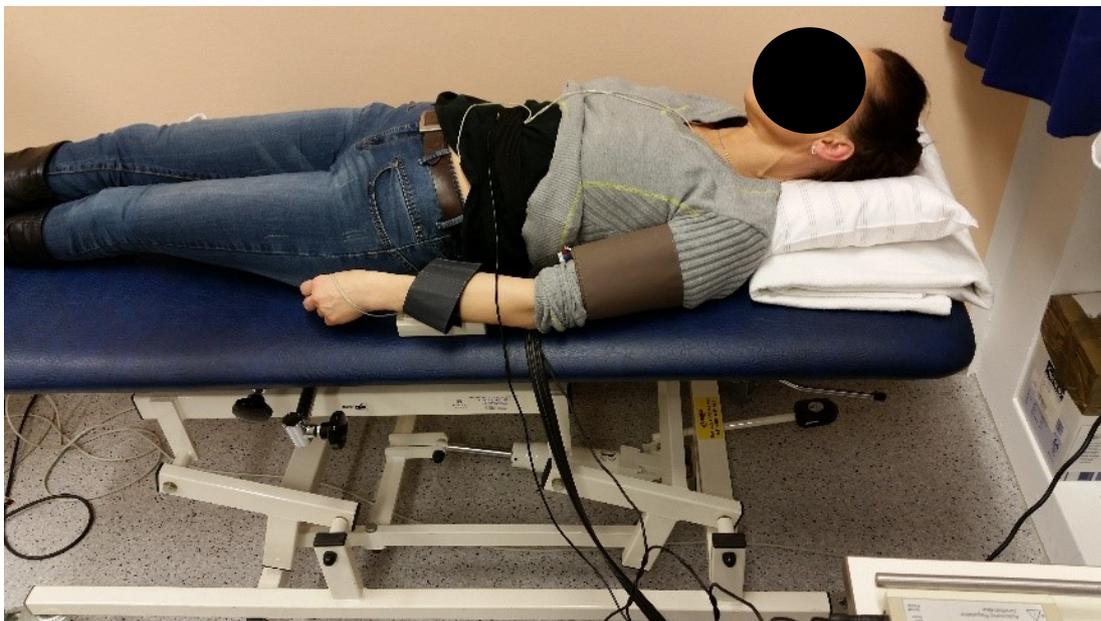
## 4.5 Autonome Funktionstestung

Zur objektiven Erhebung der autonomen Funktion wurde eine Reihe von verschiedenen, standardisierten autonomen Funktionstests durchgeführt.

Die autonome Funktionstestung fand im Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, statt.

Als autonome Funktionstests verwendeten wir die Messung der Herzfrequenzvariabilität während metronomischer Atmung (Deep Breathing Test; parasympathische Aktivierung), die Blutdruckantwort auf Schmerz (Cold Pressor Test; sympathische Aktivierung) und die Veränderungen der Hautleitfähigkeit während mentalen arithmetischen Stresses (sympathische Aktivierung). Für alle genannten Tests orientierten wir uns an etablierten, validierten und standardisierten Testprotokollen.<sup>31,58,82,83,91,92</sup>

#### 4.5.1 Herzfrequenzvariabilität (HRV) während des Deep Breathing Tests (DBT)



**Abbildung 5 - Versuchsaufbau**

Die HRV wurde in liegender Position erhoben (**Abbildung 5**). Nach einer Erholungsphase von fünf Minuten wurden die Proband\*innen gebeten, mit einer Frequenz von sechs Atemzügen pro Minute über eine Zeitspanne von zwei Minuten zu atmen. Währenddessen wurde kontinuierlich ein 3-Kanal-EKG aufgezeichnet. Um die gewünschte Atemfrequenz zu erhalten, wurden über Kopfhörer entsprechende Atemkommandos erteilt. Probleme mit den Atemanweisungen konnten aufgrund der synchronisierten Anzeige der Atemfrequenz und des EKGs sofort entdeckt und behoben werden.

Die entsprechende Hardware und Software (SUEmpathy 100) wurde uns von der Abteilung für Neurologie des LMU Universitätsklinikums Großhadern bereitgestellt.

Zwei Parameter der HRV, die als robust gegenüber Artefakten gelten, sind die E-I-

Differenz und der E/I-Quotient.<sup>93</sup> Unter der E-I-Differenz versteht man den Unterschied in Millisekunden zwischen dem längsten (während Expiration) und dem kürzesten (während Inspiration) R-R-Abstand eines Atemzyklus. Dementsprechend errechnet sich der E/I-Quotient als Quotient aus dem größten R-R-Abstand während Expiration und dem kleinsten R-R-Abstand während Inspiration jeweils eines Atemzyklus.

Bei einer Atemfrequenz von sechs Atemzügen pro Minute über eine Messdauer von zwei Minuten ergaben sich also pro Proband\*in insgesamt zwölf E/I-Quotienten. Aus diesen zwölf Quotienten pro Kopf wurde jeweils der Median ermittelt, da dieser als unempfindlich gegenüber Extremwerten/Streuwerten gilt. Die medianen E/I-Ratios von Patient\*innen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis wurden dann mit den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe und mit bereits publizierten alters- und geschlechtsbezogenen Normwerten verglichen.<sup>82,94,95</sup> Bei Patient\*innen älter als 65 Jahre rechneten wir mit einer physiologischen Abnahme von 0,02 pro fünf Jahre.<sup>83,94-98</sup> Eine gestörte Herzfrequenzvariabilität äußert sich u.a. dadurch, dass die Herzfrequenz bei Inspiration nicht adäquat ansteigt (fehlende oder eingeschränkte physiologische respiratorische Sinusarrhythmie) und der E/I-Quotient pathologisch erniedrigt ist.

#### 4.5.2 Cold Pressor Test (CPT)



**Abbildung 6**

[www.heart.org/en](http://www.heart.org/en)

Zur Überprüfung der Blutdruckregulation wurde der bereits etablierte Cold Pressor Test (CPT) verwendet.<sup>53</sup> Er hilft die Funktion des adrenergen, kardiovaskulären Systems einschätzen zu können, indem die sympathische Reaktion des Körpers auf einen Schmerzreiz gemessen wird.<sup>54</sup> Der CPT hat eine hohe Test-Retest-Reliabilität und eine geringe intraindividuelle Variabilität, weshalb er für die vorliegende Studie ausgewählt wurde.<sup>91,99</sup> Der Kältereiz des Eiswassers triggert die Aktivierung des Sympathikus und gleichzeitig wird der Einfluss des Parasympathikus auf das kardiovaskuläre System gedämpft.<sup>53,100,101</sup> Beim Gesunden kommt es hierdurch zu einem systolischen und diastolischen Blutdruckanstieg sowie einer erhöhten Herzfrequenz.<sup>102-107</sup> Der diastolische Blutdruck steigt üblicherweise nicht mehr als 20 mmHg an, der systolische jedoch deutlich mehr als 20 mmHg.<sup>53</sup> Nach Davy et al. besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen subjektiv empfundenem Schmerz und dem Blutdruckanstieg.<sup>108</sup>

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde in aufrecht sitzender Position sowohl in Ruhe als auch während des Eintauchens einer Hand in Eiswasser gemessen

**(Abbildung 6).** Der Blutdruck wurde manuell mittels Sphygmomanometrie gemessen. Die Patient\*innen wurden gebeten, eine normale Atemfrequenz während des gesamten Tests beizubehalten, um den Valsalva-Effekt zu vermeiden. Es erfolgten minütlich Blutdruckmessungen nach Eintauchen der Hand in das Eiswasser sowie nach Herausziehen der Hand aus dem Eiswasser ( $t_0$ = baseline;  $t_{1-5}$ = Hand im Eiswasser;  $t_6$ = eine Minute nach Herausziehen der Hand aus dem Eiswasser). Zu jeder Blutdruckmessung sollten die Proband\*innen die aktuelle Schmerzintensität auf einer numerischen Schmerzskala von eins bis zehn bewerten.

Unabhängig von Alter und Geschlecht definierten wir einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks von weniger als zehn mmHg als pathologisches Ergebnis.<sup>49,53,109,110</sup>

### **4.5.3 Hautleitfähigkeit**

Eine häufig verwendete Methode zur Messung der Hautleitfähigkeit ist der SUDOSCAN®. Hierbei wird die Hautleitfähigkeit mittels umgekehrter Iontophorese und Chronoamperometrie gemessen. Noch einfacher und leichter verfügbar ist das Prinzip der Widerstandsmessung bei minimalem Stromfluss zwischen zwei Elektroden an definierten Punkten, meist an den Innenflächen von Zeige- und Mittelfinger einer Hand. Ein extern angelegter definierter Strom wird auf seinem Weg von einer Elektrode zur anderen durch das Gewebe „gebremst“. Den größten Anteil am Gesamtwiderstand hat dabei die Haut, da Zellen im Körperinneren aufgrund des höheren Wassergehaltes deutlich besser leiten als die keratinreichen Epithelzellen der Haut. Mit steigender Hautleitfähigkeit nimmt der elektrische Widerstand der Haut ab. Dieses Prinzip wurde im Vorliegenden angewendet.

Die Messung der Hautleitfähigkeit (in  $\mu\text{S}$ ) wurde in liegender Position durchgeführt. Den Proband\*innen wurden an der Innenseite zweier Finger einer Hand Klebelektroden angebracht, die über Kabel mit einem Computer verbunden waren. Es wurden auch hier die Hardware und Software von SUEmpathy 100 verwendet, um den Fluss von Chloridionen zwischen den zwei Elektroden aufzuzeichnen. Nach einer Erholungsphase von fünf Minuten wurde die Messung gestartet. Zunächst wurde die Hautleitfähigkeit in Ruhe erhoben. Die Patient\*innen wurden anschließend gebeten Kopfrechenaufgaben (Subtraktion zweistelliger Zahlen von vierstelligen Zahlen) zu lösen; über die Richtigkeit der Antworten erhielten die Proband\*innen während des Tests keine Auskunft. Der Unterschied in der Hautleitfähigkeit vor, während und nach den Rechenaufgaben wurde aufgezeichnet.

## 4.6 Dynamische Pupillometrie

Die dynamische Infrarot-Pupillometrie wurde in sitzender Position in einem abgedunkelten Raum nach einer Gewöhnungs- und Ruhephase von zehn Minuten durchgeführt. Die Infrarot-Pupillometrie fand deshalb in abgedunkelter Umgebung statt, um externe Störfaktoren und eine Beeinflussung der Pupillenweite durch andere Lichtstimuli zu vermeiden. Wir benutzten das Gerät Compact Integrated Pupillograph der Firma AMTech Pupilknowlogy GmbH, Heidelberg, Deutschland, welches uns von der Neurologie des Campus Großhadern zur Verfügung gestellt wurde.



**Abbildungen 7 und 8**

[www.amtech.de](http://www.amtech.de)

Allgemein werden bei der Pupillometrie viele unterschiedliche Parameter gemessen, die jeweils entweder mehr durch den Sympathikus oder den Parasympathikus beeinflusst werden. Zu den statischen Messparametern gehören der Pupillendurchmesser vor (baseline pupil diameter, BPD) und nach einem definierten Lichtstimulus und das Pupillen-Iris-Verhältnis. Sie werden durch ein Gleichgewicht zwischen sympathischer Dilatation und parasympathischer Konstriktion beeinflusst und können durch eine statische Messung erhoben werden.<sup>111</sup>

Für eine akkurate Beurteilung der autonomen Pupillenfunktion werden neben den o.g. statischen Parametern auch dynamische Pupillenparameter erhoben (**Abbildung 3**). Dazu zählen die Latenz von Lichtstimulus bis Start der Pupillenkonstriktion, die Zeit bis zum Erreichen des minimalen Pupillendurchmessers, die maximale

Konstriktionsgeschwindigkeit (MCV), die absolute Konstriktionsamplitude (ACA, BPD minus minimaler Pupillendurchmesser während Kontraktion), die relative Konstriktionsamplitude (RCA, ACA:BPD), die Dilatationsgeschwindigkeit eine Sekunde nach maximaler Pupillenkontraktion (DV1), die maximale Dilatationsgeschwindigkeit (MDV, maximum dilatation velocity), die Zeit bis zum Erreichen von dreiviertel des Pupillenausgangsdurchmessers während der Redilatation ( $T^{3/4}$ ) und die Dilatationsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt  $T^{3/4}$  ( $DV^{3/4}$ ).<sup>63,70,111-114</sup> Die dynamischen Parameter werden durch Messung des Pupillenlichtreflexes aufgezeichnet und durch unterschiedlich großen Einfluss des Sympathikus oder Parasympathikus auf die Pupille verursacht.<sup>111</sup>

Zu den Parametern der Konstriktionsphase zählt die absolute Konstriktionsamplitude (ACA). Sie wird wie die relative Konstriktionsamplitude (RCA) hauptsächlich parasympathisch gesteuert.<sup>70,112,115</sup> Die maximale Konstriktionsgeschwindigkeit (MCV) steht ebenfalls unter reiner Parasympathikuskontrolle.<sup>115</sup>

Während den zwei Dilatationsphasen gilt es zu beachten, dass die schnelle bzw. frühe Dilatation überwiegend durch einen Wegfall des parasympathischen Einflusses zustande kommt.<sup>72</sup> Im Gegensatz dazu wird die langsame bzw. späte Phase der Dilatation quasi ausschließlich durch Sympathikusaktivität ausgelöst.<sup>116,117</sup> Ein Marker für die langsame bzw. späte Dilatation, und damit rein sympathisch beeinflusst, ist die Zeit bis zum Erreichen von dreiviertel des BPD,  $T^{3/4}$ .<sup>118</sup>

In der vorliegenden Testbatterie wurde der Pupillenlichtreflex an beiden Augen mit einem Stimulus von 10000 cd/m<sup>2</sup> und einer Dauer von 200 ms gemessen.

Folgende Parameter fließen in die Auswertung mit ein:

- Pupillendurchmesser vor Lichtstimulus
- maximale Konstriktionsgeschwindigkeit
- minimaler Pupillendurchmesser nach Lichtstimulus
- Amplitude der Pupillenkonstriktion
- relative Amplitude der Pupillenkonstriktion (Amplitude geteilt durch Pupillendurchmesser vor Lichtstimulus)
- frühe Dilatationsgeschwindigkeit
- späte Dilatationsgeschwindigkeit.

Der Lichtreflex in Ruhe wurde an beiden Augen gemessen, um vorbestehende Seitendifferenzen auszuschließen.

Der Pupillendurchmesser in Ruhe (BPD) kann durch den basalen Sympathikotonus beeinflusst werden. Dieser kann von Patient\*in zu Patient\*in variieren, in unserer Situation z.B. abhängig davon, ob die Person an eine Krankenhausumgebung gewöhnt ist oder nicht. Deshalb wurde neben der Erhebung des Lichtreflexes in Ruhe auch eine Messung des Lichtreflexes an einem Auge unter sympathischer Stimulation durchgeführt. Als Stimulus hierfür diente das Eintauchen der Hand in Eiswasser während des Cold Pressor Tests.

Um einen Einfluss der zirkadianen Schwankungen des sympathischen und parasympathischen Tonus zu eliminieren, wurden die Patient\*innen gebeten nachmittags zwischen 15 und 18 Uhr zur Pupillometrie zu erscheinen.

#### **4.7 Definition von autonomer Dysfunktion**

Es existiert keine klare einheitliche Definition einer autonomen Dysfunktion, was an der Heterogenität der verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Testmethoden liegt. In den meisten Arbeiten wird eine definitive autonome Funktionsstörung angenommen, wenn mindestens zwei der verwendeten Tests pathologische Ergebnisse zeigen und eine mögliche oder wahrscheinliche autonome Funktionsstörung, wenn nur ein Test pathologisch ausfällt.<sup>119-124</sup> Für den Hautleitwert gibt es keine klar definierten Referenzwerte, weshalb dieser Test für eine solche ordinale Einteilung nicht verwendet wird.

Bezogen auf die in der vorliegenden Studie untersuchten Parameter HRV, Blutdruckregulation, Hautleitfähigkeit und Pupillenlichtreaktion wurde zunächst als erster qualitativer Endpunkt das Vorliegen einer autonomen Dysfunktion überprüft. An o.g. Definition in der Literatur angelehnt wurde als definitive autonome Dysfunktion bezeichnet, wenn ein\*e AAV-Patient\*in in zwei der durchgeführten Tests jeweils ein pathologisches Ergebnis aufwies. Wurde nur ein auffälliges Ergebnis aufgezeichnet galt eine AD nur als möglich oder wahrscheinlich.

Da die autonome Funktion jedoch auch stark vom Alter abhängt, und dieser Faktor in den Literaturreferenzwerten nur bedingt berücksichtigt wird, wurden die Mittelwerte der jeweiligen Tests zusätzlich mit altersgematchten Kontrollen verglichen.

## 4.8 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden SPSS Versionen 20 und 23 verwendet. Der T-Test für unverbundene Stichproben wurde benutzt, um normalverteilte Variablen zu vergleichen, der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Variablen. Es wurden bivariate Korrelationen und altersangeglichene partielle Korrelationen von Parametern der Pupillometrie mit klinischen und kardiovaskulären autonomen Parametern durchgeführt.

Der Chi-Quadrat-Test wurde für die An- oder Abwesenheit von autonomen Symptomen bei Patient\*innen und Kontrollen angewendet. Für die Analyse der Unterkategorien des COMPASS31-Fragebogens wurde zur Festlegung des Signifikanzniveaus eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen vorgenommen ( $p < 0,05/6 = 0,0083$ ).

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der LMU München genehmigt. (Studie Nr. 520-13)

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Demografische Daten

Die klinischen Charakteristika sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Insgesamt schlossen wir 27 Patient\*innen und genauso viele gesunde Kontrollen in unsere Studie ein. Der Anteil an Frauen war in der Kontrollgruppe höher. In der Patient\*innenkohorte lag der BMI signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen (25,5 vs. 22,8;  $p = 0,011$ ). Mehr Patient\*innen hatten eine GPA als eine MPA ( $n = 23$  vs.  $n = 4$ ). 33% der Patient\*innen hatten eine Beteiligung des peripheren Nervensystems (PNS), 22% eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS). Keine\*r der Patient\*innen mit Polyneuropathie hatte eine sensorische Beteiligung der Arme und/oder Hände. Elf Patient\*innen wiesen eine Beteiligung der Augen auf. Diese Augenbeteiligung beinhaltete Episoden von Skleritis oder Episkleritis. Keine\*r dieser Patient\*innen hatte eine aktive oder erst kurz zurückliegende anteriore Uveitis zum Zeitpunkt der Pupillometrie. Elf Patient\*innen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in Remission, 16 wiesen eine gering aktive Erkrankung auf, was Ausdruck im niedrigen mittleren BVAS von 1,6 findet. Während keine\*r der Patient\*innen bei Einschluss in die Studie die Einnahme von Betablockern angab, nahmen zum Zeitpunkt der autonomen Testung sechs Patient\*innen Medikamente ein, die möglicherweise einen Einfluss auf die autonomen Messwerte gehabt haben könnten. Diese Medikamente wurden bei allen Patient\*innen 48 Stunden vor der Untersuchung pausiert, sofern dies medizinisch vertretbar war, um eine Ergebnisverfälschung zu vermeiden.

Die Fragebögen aller Patient\*innen wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Ergebnisse der autonomen Funktionstests der Patient\*innen mit Einnahme von Betablockern wurden jedoch aus der Auswertung ausgeschlossen, da Betablocker möglicherweise einen Einfluss auf die Testresultate haben könnten.

Autonome Dysfunktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

	<b>AAV (n = 27)</b>	<b>Kontrollen (n = 27)</b>
Medianes Alter (range) *	53 (21-80)	52 (21-79)
Geschlecht (m/w)	14/13	7/20
Medianer BMI (range) **	25,5 (20,8-42,8)	22,8 (19,3-29,8)
Diagnose (GPA/MPA)	23/4	n.a.
Mittlere Krankheitsdauer in Monaten (range)	75 (1-360)	n.a.
Aktive Erkrankung/Remission	16/11	n.a.
Mittlerer BVAS (range)	1,6 (0-7)	n.a.
Mittlerer VDI (range)	1,3 (0-7)	n.a.
<b>Organmanifestationen</b>		
HNO	23 (85%)	n.a.
Niere	8 (30%)	n.a.
Lunge	17 (63%)	n.a.
ZNS	6 (22%)	n.a.
PNS	9 (33%)	n.a.
Sensor. Dysfunktion an oberer Extremität	0	n.a.
Gelenke	24 (89%)	n.a.
Haut	10 (37%)	n.a.
Augen	11 (41%)	n.a.
B-Symptomatik	24 (89%)	n.a.
ANCA positiv	24 (89%)	n.a.
PR3 positiv	22 (81%)	n.a.
MPO positiv	5 (19%)	n.a.
<b>Medikation</b>		
Prednisolon	15 (56%)	0

Methotrexat	8 (30%)	0
Rituximab	6 (22%)	0
Azathioprin	5 (19%)	0
Mycophenolat Mofetil	1 (4%)	0
Cyclophosphamid	1 (4%)	0
ACE-Hemmer	5 (19%)	0
AT1-Inhibitoren	2 (7%)	0
Hydrochlorthiazid	2 (9%)	-
Kalziumkanalblocker	1 (4%)	0
Beta-Blocker	3 (11%)	0
Diuretika	1 (4%)	0
Antidepressiva ***	3 (13%)	1 (5%)

**Tabelle 1 - Demografische Daten**

\* Kein signifikanter Unterschied

\*\*  $p = 0,001$

\*\*\* Paroxetin n = 1 (AAV), Duloxetin n = 1 (Kontrolle), Venlafaxin n = 1 (AAV), Amitriptylin n = 1 (AAV)

BMI Body Mass Index (Körpergewicht / (Körpergröße in m<sup>2</sup>); Einheit kg/m<sup>2</sup>)

AAV ANCA-assoziierte Vaskulitis

GPA Granulomatose mit Polyangiitis

MPA Mikroskopische Polyangiitis

HNO Hals Nasen Ohren

BVAS Birmingham Vasculitis Activity Score

VDI Vasculitis Damage Index

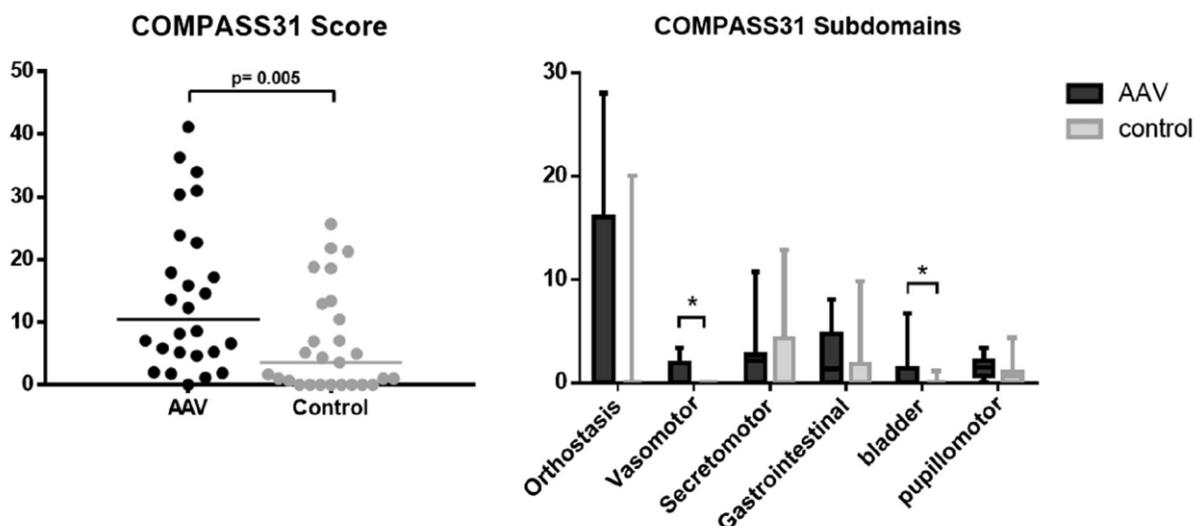
## 5.2 Symptome autonomer Dysfunktion/COMPASS 31 Fragebogen

Vaskulitispatient\*innen wiesen einen höheren medianen COMPASS 31 Score als Kontrollen auf (10,5 vs. 3,0;  $p = 0,005$ ; **Tabelle 2**). In der Analyse der einzelnen Unterkategorien zeigten sich bei Patient\*innen signifikant höhere mediane Werte in den Kategorien Vasomotorik und Blasendysfunktion ( $p = 0,005$ ;  $p < 0,001$ ), wohingegen in den Kategorien Orthostase, Gastrointestinaltrakt, Pupillomotorik und Sekretomotorik keine Unterschiede ersichtlich waren (**Abbildung 9**). Es gab keine Korrelation zwischen dem COMPASS 31 Score und der Krankheitsdauer, dem BVAS oder der maximalen Anzahl der beteiligten Organsysteme. Wir konnten weder

signifikante Unterschiede zwischen den COMPASS 31 Scores von Patient\*innen mit aktiver Erkrankung und denen von Patient\*innen in Remission noch zwischen Patient\*innen mit neurologischer Beteiligung und Patient\*innen ohne diese feststellen (**Abbildung 10**).

	AAV	Kontrollen	p-Wert
Medianer COMPASS 31 Gesamtscore (range)	10,5 (0-41)	3 (0-26)	<b>0,005</b>
<b>Mediane Subscores (range)</b>			
Orthostase	0 (0-28)	0 (0-20)	n.s.
Vasomotorik	0 (0-3)	0 (0-0)	<b>0,005</b>
Secretomotorik	2 (0-11)	0 (0-13)	n.s.
Gastrointestinal	1 (0-8)	0 (0-10)	n.s.
Blase	0 (0-7)	0 (0-1)	<b>&lt;0,001</b>
Pupillomotorik	1 (0-3)	1 (0-4)	n.s.

**Tabelle 2 - Mediane COMPASS 31 Scores (Gesamtscore und Subscores)**



**Abbildung 9 - COMPASS 31 Gesamt-Score (links) und Sub-Gruppen Scores (rechts)**

\* signifikanter Unterschied; AAV: n = 27; Kontrollen: n = 27

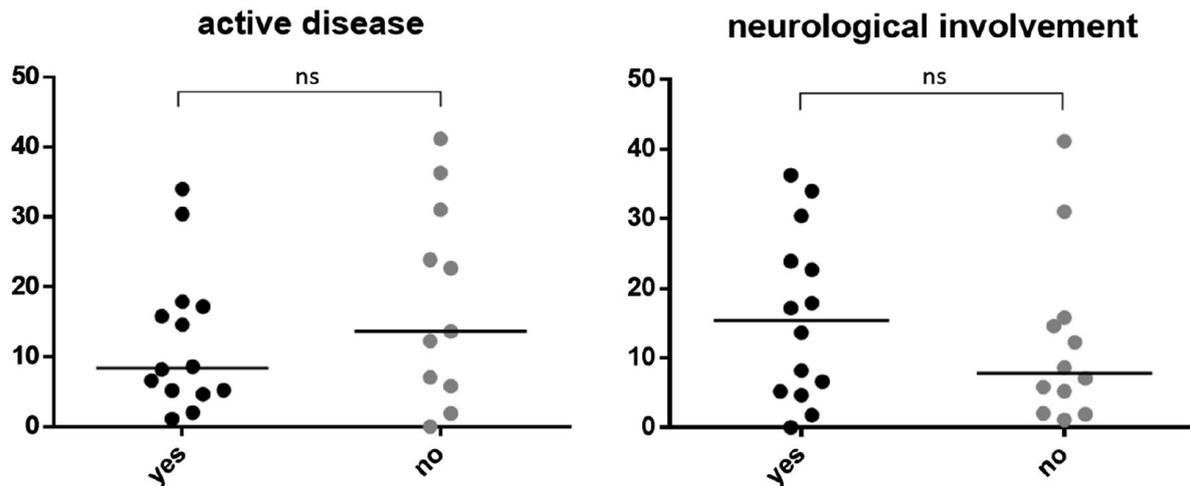


Abbildung 10 - Subgruppen Analyse des COMPASS 31 Gesamt-Scores: aktive Erkrankung vs. Remission (links); bekannte neurologische Beteiligung vs. fehlende neurologische Beteiligung.

## 5.3 Autonome Funktionstestung

### 5.3.1 E/I Ratio während Deep Breathing Test

Die mediane E/I-Ratio unterschied sich zwischen Patient\*innen und Kontrollen nicht signifikant (**Tabelle 3**,  $p = 0,77$ ). In der Kontrollgruppe korrelierte sie signifikant mit dem Alter ( $r = -0,61$ ;  $p = 0,008$ ), in der Vaskulitiskohorte war dies nicht der Fall ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,176$ ). Nach Korrektur für das Alter konnten wir in der Vaskulitiskohorte keine Korrelation zwischen der E/I-Ratio und klinischen Parametern wie BVAS, VDI, Krankheitsdauer, Anzahl der beteiligten Organe, Krankheitsaktivität oder neurologische Beteiligung finden. Es gab weder einen signifikanten Unterschied der medianen E/I-Ratios zwischen Patient\*innen mit aktiver Erkrankung vs. nicht aktiver Erkrankung noch zwischen Patient\*innen mit neurologischer Affektion vs. ohne neurologische Affektion.

Im Vergleich zu publizierten alters- und geschlechtsbezogenen Referenzwerten wiesen jedoch neun Patient\*innen (43%) und vier Kontrollen (22%) eine reduzierte mediane E/I-Ratio während des Deep Breathing Tests auf.

### 5.3.2 Cold Pressor Test

Die von den Proband\*innen angegebenen Werte auf der Schmerzskala zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten (**Tabelle 3**,  $p = 0,22$ ). Es ergab sich ebenfalls kein Unterschied im maximalen systolischen oder diastolischen

Blutdruckanstieg während des Cold Pressor Tests zwischen Patient\*innen und Kontrollen (**Tabelle 3**). Im Vergleich von Patient\*innen mit aktiver Erkrankung und Patient\*innen in Remission sowie im Vergleich von Patient\*innen mit neurologischer Affektion vs. fehlender neurologischer Beteiligung ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Blutdruckantwort beobachten.

Acht Patient\*innen (38%) und drei Kontrollen (17%) hatten eine abnorme Reaktion im Cold Pressor Test.

Nach Korrektur für das Alter korrelierte der diastolische Blutdruckanstieg in der Vaskulitiskohorte positiv mit der E/I-Ratio während des DBT ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,006$ ). Diese Korrelation war in der Kontrollgruppe nicht nachweisbar ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,58$ ). Eine Korrelation zwischen der Blutdruckantwort und den oben angegebenen klinischen Parametern konnte nicht beobachtet werden.

### 5.3.3 Hautleitfähigkeit während Kopfrechnen

Wie in den anderen autonomen Funktionstests konnten wir auch hier keinen signifikanten Unterschied der Hautleitfähigkeit nach Kopfrechnen zwischen den beiden Kohorten feststellen (**Tabelle 3**). Es gab keine Korrelation zwischen Hautleitfähigkeit und klinischen Parametern oder Ergebnissen der anderen autonomen Funktionstests.

	AAV (n = 21)	Kontrolle (n = 18)	p-Wert
Mediane E/I-Ratio	1,124	1,122	0,77
<b>Medianer RR-Anstieg während des Deep Breathing Tests (mmHg)</b>			
Systolisch (Verteilung)	20 (-6 – 67)	22 (6 – 65)	0,32
Diastolisch (Verteilung)	13 (1 – 43)	13,5 (1 – 27)	0,78
Median des maximalen Schmerzwertes (0-10/10 NAS) im CPT (Verteilung)	8 (5 – 10)	9 (4 – 10)	0,22
Mittlerer Anstieg der Hautleitfähigkeit ( $\mu\text{S}$ )	3,48 (0 – 8)	2,47 (0 – 7)	0,31

**Tabelle 3 - Ergebnisse der autonomen Funktionstestung**

### 5.3.4 *Klinische Parameter von Patient\*innen mit reduzierter HRV und eingeschränkter Blutdruckantwort auf Schmerz (absolute autonome Dysfunktion)*

Fünf Patient\*innen (22%) und keine der Kontrollen zeigten eine reduzierte HRV und eine eingeschränkte Blutdruckantwort auf Schmerz, was die zuvor beschriebene Definition der autonomen Dysfunktion erfüllt. Der mediane COMPASS 31 Score dieser fünf Patient\*innen betrug 31 (Verteilung 14-34) und war damit höher als der mediane Score aller Patient\*innen. Die detaillierten klinischen Parameter sind in **Tabelle 4** abgebildet. Zwei Patient\*innen hatten eine Beteiligung des PNS, ein\*e Patient\*in eine Beteiligung des ZNS. Interessanterweise wiesen zwei Patient\*innen keinerlei neurologische Beteiligung auf, obwohl sie in unseren Testergebnissen eine autonome Dysfunktion hatten. Zumindest bei einem\*er Patient\*in wurde die autonome Dysfunktion sehr früh im Krankheitsverlauf beobachtet (einen Monat nach Erstdiagnose).

30% der Patient\*innen hatten in unserer Testung eine mögliche autonome Dysfunktion, 52% wiesen keine Dysfunktion auf. In der Kontrollkohorte lag der Anteil der Proband\*innen mit möglicher drohender autonomer Dysfunktion bei 40%, 60% der Kontrollen zeigten keine Symptome autonomer Dysfunktion.

	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Krankheitsdauer (Monate)</b>	<b>Organbeteiligung</b>
<b>P1</b>	w	53	28	A, B, L, S, P
<b>P2</b>	m	71	120	A, B, E, S, K, P
<b>P3</b>	w	54	42	A, B, E, EY, C
<b>P4</b>	w	32	1	A, E, EY
<b>P5</b>	m	47	360	A, B, E, EY, L, S, K
	<b>Maximale Krankheitsausbreitung</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Aktuelle Therapie</b>	<b>Vorangegangene Therapien</b>
<b>P1</b>	Generalisiert	GPA	GC, AZA, RTX	CYC
<b>P2</b>	Generalisiert	MPA	MTX	GC, AZA, CYC, MMF

<b>P3</b>	Generalisiert	GPA	GC, MTX, RTX	-
<b>P4</b>	Frühsystemisch	GPA	GC, RTX	MTX
<b>P5</b>	Generalisiert	GPA	GC, RTX, MMF	CYC, MTX, Leflunomid, AZA, Infliximab, Etanercept
	<b>ANCA</b>	<b>BVAS</b>	<b>VDI</b>	<b>COMPASS 31</b>
<b>P1</b>	PR 3	3	3	30,4
<b>P2</b>	PR 3, MPO	0	1	13,6
<b>P3</b>	PR 3	1	0	34,0
<b>P4</b>	PR 3	3	0	15,8
<b>P5</b>	-	0	7	31,0

**Tabelle 4 - Klinische Daten und COMPASS 31 Scores von Patient\*innen mit definitiver autonomer Dysfunktion (reduzierte HRV während des DBT und pathologischer CPT)**

A: arthralgias/arthritis; B: constitutional symptoms; E: ear-nose-throat; EY: Eyes; L: Lung; S: Skin; K: Kidney; P: peripheral nervous system; C: central nervous system.

## 5.4 Dynamische Pupillometrie – Patient\*innen vs. Kontrollen

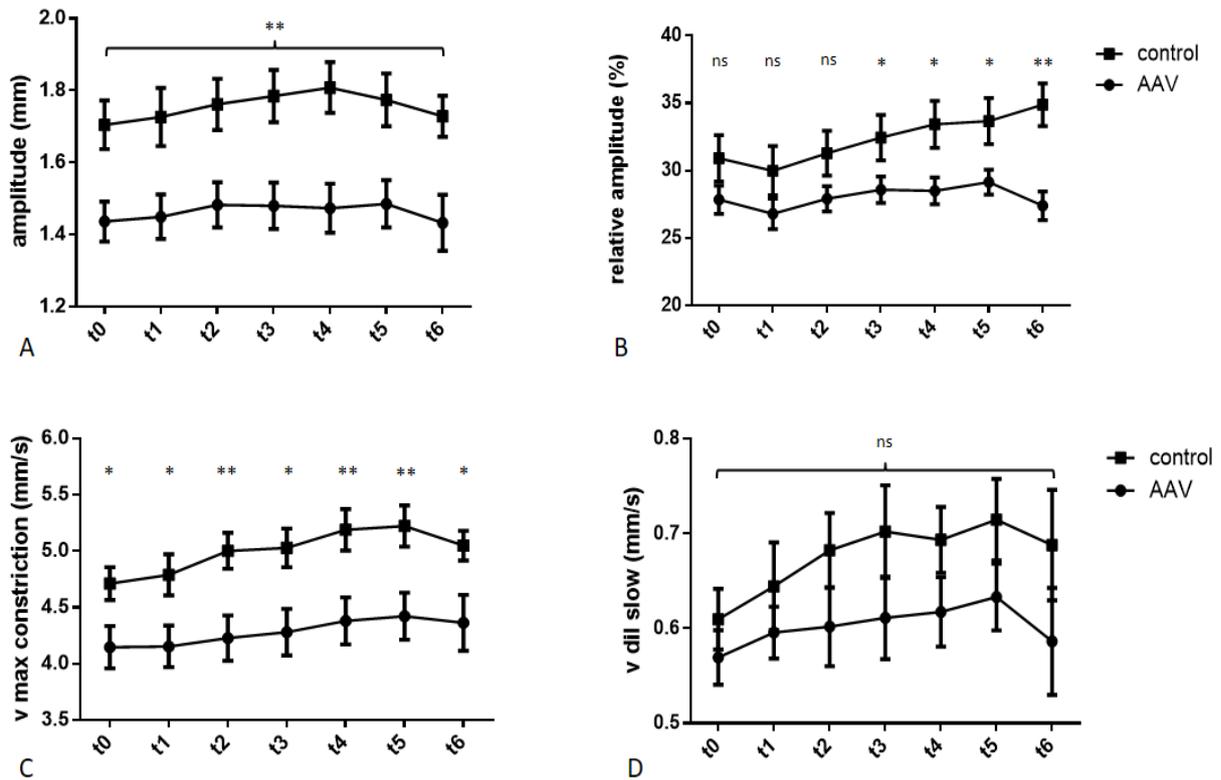
**Tabelle 5** zeigt eine Übersicht der erhobenen Pupillometriewerte in beiden Gruppen. Die Patient\*innen hatten eine kleinere Amplitude des Lichtreflexes in Ruhe und eine langsamere Konstriktionsgeschwindigkeit als die Kontrollen (**Abbildung 11**). Wir konnten keine signifikanten Unterschiede in der relativen Amplitude und der langsamen Dilatationsgeschwindigkeit in Ruhe erkennen. Der Cold Pressor Test löste ein deutliches Schmerzgefühl sowohl in der Patient\*innen- als auch in der Kontrollkohorte aus. Der Median der maximalen Schmerzempfindung war in der Patient\*innengruppe (8,0/10 ± 1) ähnlich wie in der Kontrollgruppe (8,5/10 ± 1). Der systolische wie auch der diastolische Blutdruckanstieg waren ähnlich in beiden Kohorten (Patient\*innen: medianes  $\Delta RR_{sys}$  19 ± 12 mmHg; medianes  $\Delta RR_{dia}$  12 ± 7.5 mmHg; Kontrollen: medianes  $\Delta RR_{sys}$  22 ± 11.5 mmHg; medianes  $\Delta RR_{dia}$  13.5 ± 4.5 mmHg). Die Unterschiede in Schmerzintensität und Blutdruckanstieg zwischen den beiden Kohorten waren nicht signifikant.

Unter sympathischer Stimulation stiegen die Konstriktionsamplitude und Konstriktionsgeschwindigkeit bei den Patient\*innen geringer an und blieben während der Gesamtdauer des Schmerzreizes signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollen (**Abbildung 11**). Zum Zeitpunkt  $t_3$  wurde die relative Amplitude bei Patient\*innen signifikant kleiner als bei den Kontrollen und blieb bis zum Ende des Schmerzreizes deutlich geringer. Die sympathisch beeinflusste langsame Dilatationsgeschwindigkeit stieg in beiden Kohorten während des Schmerzstimulus an. AAV-Patient\*innen hatten hierbei tendenziell niedrigere Werte als Kontrollen, jedoch waren die Mittelwerte zu keinem Zeitpunkt der Messung signifikant unterschiedlich.

	AAV (n = 23)	Kontrollen (n = 18)	p-Wert
<b><i>Amplitude in mm (Standardabweichung)</i></b>			
$t_0$	1,44 (+/- 0,27)	1,70 (+/- 0,29)	0,004
$t_1$	1,45 (+/- 0,30)	1,73 (+/- 0,34)	0,008
$t_2$	1,48 (+/- 0,30)	1,76 (+/- 0,30)	0,005
$t_3$	1,48 (+/- 0,31)	1,78 (+/- 0,31)	0,003
$t_4$	1,47 (+/- 0,33)	1,81 (+/- 0,30)	0,001
$t_5$	1,49 (+/- 0,32)	1,77 (+/- 0,31)	0,006
$t_6$	1,43 (+/- 0,27)	1,73 (+/- 0,24)	0,004
Mittelwert $t_1$ - $t_5$	1,47 (+/- 0,30)	1,77 (+/- 0,30)	0,003
<b><i>V Konstriktion in mm/s (Standardabweichung)</i></b>			
$t_0$	4,15 (+/- 0,90)	4,71 (+/- 0,62)	0,028
$t_1$	4,15 (+/- 0,88)	4,79 (+/- 0,77)	0,019
$t_2$	4,23 (+/- 0,96)	5,00 (+/- 0,67)	0,004
$t_3$	4,28 (+/- 0,99)	5,03 (+/- 0,72)	0,010
$t_4$	4,38 (+/- 1,00)	5,19 (+/- 0,78)	0,006
$t_5$	4,42 (+/- 1,00)	5,22 (+/- 0,78)	0,008
$t_6$	4,36 (+/- 0,86)	5,05 (+/- 0,55)	0,014
Mittelwert $t_1$ - $t_5$	4,29 (+/- 0,94)	5,05 (+/- 0,72)	0,006

<b>Relative Amplitude in % (Standardabweichung)</b>			
t <sub>0</sub>	27,9 (+/- 5,0)	30,9 (+/- 7,3)	ns
t <sub>1</sub>	26,8 (+/- 5,4)	30,0 (+/- 7,7)	ns
t <sub>2</sub>	27,9 (+/- 4,5)	31,3 (+/- 7,0)	ns
t <sub>3</sub>	28,6 (+/- 4,7)	32,5 (+/- 7,2)	0,043
t <sub>4</sub>	28,5 (+/- 4,8)	33,4 (+/- 7,4)	0,014
t <sub>5</sub>	29,2 (+/- 4,4)	33,7 (+/- 7,2)	0,018
t <sub>6</sub>	27,4 (+/- 3,7)	34,9 (+/- 6,5)	0,001
Mittelwert t <sub>1</sub> -t <sub>5</sub>	28,2 (+/- 4,6)	32,2 (+/- 7,2)	0,038
<b>V späte Dil in mm/s (Standardabweichung)</b>			
t <sub>0</sub>	0,57 (+/- 0,14)	0,61 (+/- 0,14)	ns
t <sub>1</sub>	0,60 (+/- 0,13)	0,64 (+/- 0,19)	ns
t <sub>2</sub>	0,60 (+/- 0,20)	0,68 (+/- 0,17)	ns
t <sub>3</sub>	0,74 (+/- 0,47)	0,70 (+/- 0,21)	ns
t <sub>4</sub>	0,62 (+/- 0,18)	0,69 (+/- 0,15)	ns
t <sub>5</sub>	0,63 (+/- 0,17)	0,71 (+/- 0,18)	ns
t <sub>6</sub>	0,59 (+/- 0,20)	0,69 (+/- 0,24)	ns
Mittelwert t <sub>1</sub> -t <sub>5</sub>	0,64 (+/- 0,17)	0,69 (+/- 0,16)	ns

**Tabelle 5 - Mittelwerte der parasympathischen (Amplitude; maximale Konstriktionsgeschwindigkeit; relative Amplitude) und sympathischen Pupillometrieparameter (späte/langsame Dilatationsgeschwindigkeit)**



**Abbildung 11 - Parasympathische und sympathische Pupillometrieparameter**

Parasympathische und sympathische Pupillometrieparameter zum Ausgangszeitpunkt (vor Lichtstimulus; t<sub>0</sub>) und während des Cold Pressor Tests (t<sub>1-5</sub>: Minute eins bis fünf nach Eintauchen einer Hand in Eiswasser; t<sub>6</sub>: eine Minute nach Herausziehen der Hand aus dem Eiswasser).

**A** Absolute Konstriktionsamplitude (parasympathisch)

**B** Relative Konstriktionsamplitude (Absolute Konstriktionsamplitude/Baseline Pupillendurchmesser BPD; parasympathisch)

**C** Maximale Konstriktionsgeschwindigkeit (parasympathisch)

**D** Späte Dilatationsgeschwindigkeit (sympathisch)

\*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ; ns nicht signifikant; Error bars Standard Error of Mean

## 5.5 Korrelation von parasympathischen Pupillometrieparametern bei Patient\*innen

In der bivariaten Analyse korrelierten sowohl die Amplitude als auch die Konstriktionsgeschwindigkeit negativ mit dem Alter und positiv mit der E/I-Ratio (**Tabelle 6**). Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den parasympathischen Pupillometrieparametern (PPP) in Ruhe und krankheitsspezifischen Parametern gefunden werden. Jedoch gab es einen Trend in Richtung einer negativen Korrelation mit der Krankheitsdauer und dem Vaskulitis Damage Index (VDI) (**Abbildung 12**). Wir konnten keine Korrelationen für PPP und dem COMPASS 31 Score oder der Unterkategorie Pupillomotorik finden. Zwischen der klinischen Krankheitsaktivität (beurteilt nach dem BVAS Score) und dem jeweiligen CRP-Wert der Patient\*innen sowie parasympathischen Pupillometrieparametern ließ sich ebenfalls keine eindeutige Korrelation nachweisen. Die relative Amplitude korrelierte mit keinem der demografischen oder krankheitsspezifischen Parameter. Nach Adjustierung für das Alter konnten wir keine Korrelation zwischen mittleren PPP (während sympathischer Stimulation  $t_{1-5}$ ) und der E/I-Ratio oder Parametern für Krankheitsaktivität finden (**Tabelle 7**). Betrachtet man die Krankheitsdauer und den VDI ist ein Trend in Richtung einer negativen Korrelation mit der Amplitude und der maximalen Konstriktionsgeschwindigkeit zu erkennen.

Parameter	Alter	E/I-Ratio
<b>Amplitude</b>		
t <sub>0</sub>	<b>-0,493 (*)</b>	0,395
t <sub>1</sub>	<b>-0,482 (*)</b>	0,433
t <sub>2</sub>	<b>-0,554 (**)</b>	<b>0,534 (*)</b>
t <sub>3</sub>	<b>-0,565 (**)</b>	<b>0,471 (*)</b>
t <sub>4</sub>	<b>-0,532 (**)</b>	<b>0,443 (*)</b>
t <sub>5</sub>	<b>-0,556 (**)</b>	0,429
t <sub>6</sub>	<b>-0,709 (**)</b>	0,526
<b>Konstriktionsgeschwindigkeit</b>		
t <sub>0</sub>	<b>-0,645 (**)</b>	<b>0,523 (*)</b>
t <sub>1</sub>	<b>-0,644 (**)</b>	<b>0,466 (*)</b>
t <sub>2</sub>	<b>-0,683 (**)</b>	<b>0,575 (**)</b>
t <sub>3</sub>	<b>-0,705 (**)</b>	<b>0,550 (**)</b>
t <sub>4</sub>	<b>-0,633 (**)</b>	<b>0,531 (*)</b>
t <sub>5</sub>	<b>-0,658 (**)</b>	<b>0,563 (**)</b>
t <sub>6</sub>	<b>-0,810 (**)</b>	0,571
<b>Rel. Konstriktionsamplitude</b>		
t <sub>0</sub>	0,127	-0,156
t <sub>1</sub>	0,158	-0,263
t <sub>2</sub>	0,169	-0,216
t <sub>3</sub>	0,059	-0,067
t <sub>4</sub>	0,064	-0,074
t <sub>5</sub>	0,118	-0,146
t <sub>6</sub>	0,130	-0,232

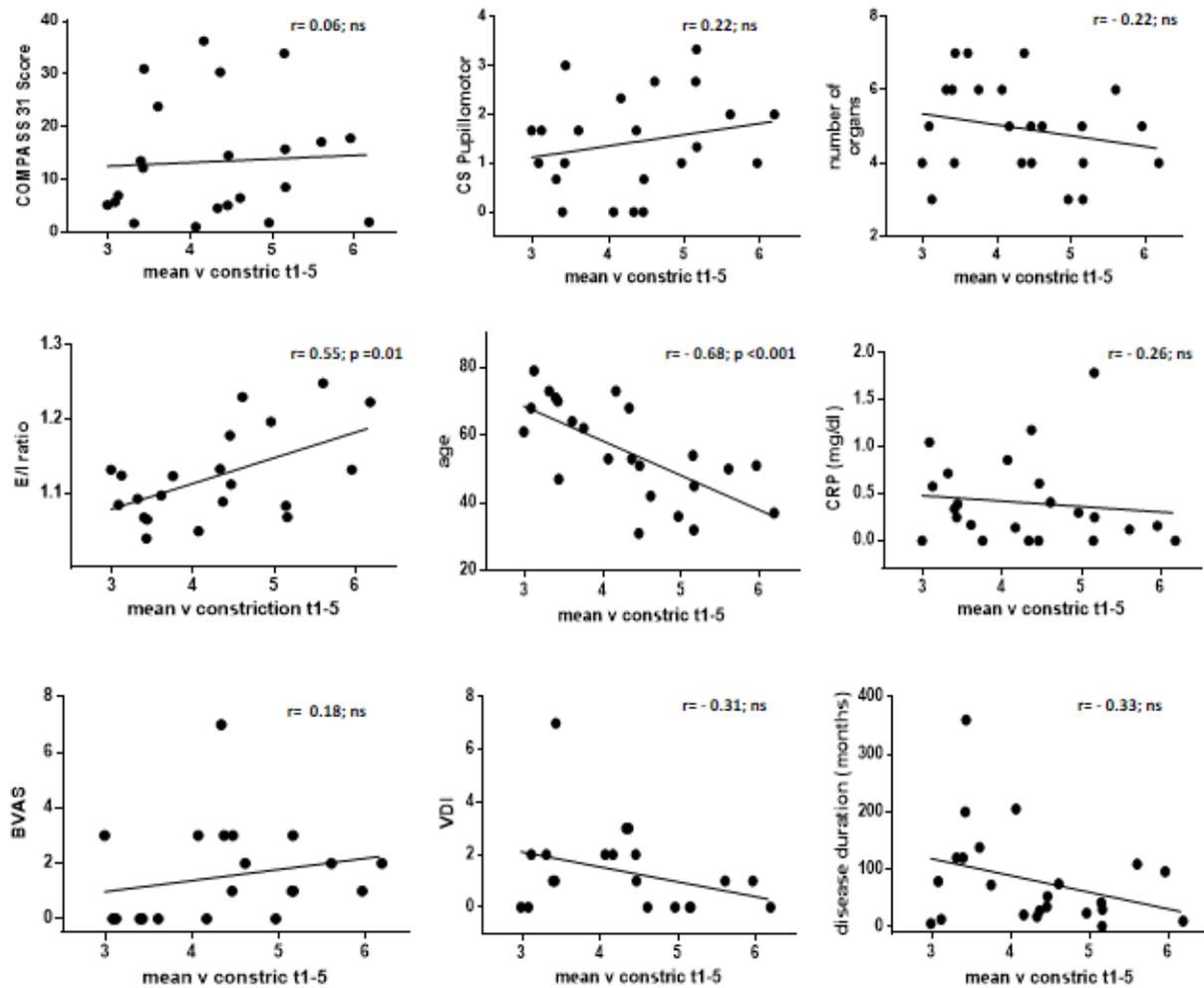
**Tabelle 6 - Bivariate Korrelation parasympathischer Pupillometrieparameter und E/I-Ratio bei Patient\*innen (n = 23)**

Signifikante Korrelationen hervorgehoben.

t<sub>0</sub>: Baseline, kein Schmerzreiz. t<sub>1-5</sub>: Minute eins bis fünf nach Eintauchen einer Hand in Eiswasser.

t<sub>6</sub>: eine Minute nach Herausziehen der Hand aus Eiswasser.

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$



**Abbildung 12**

Bivariate Korrelation der mittleren maximalen Konstriktionsgeschwindigkeit unter sympathischer Stimulation (mean constrict  $t_{1-5}$ ) mit klinischen Parametern (Alter, BVAS, VDI, Anzahl beteiligter Organe, Krankheitsdauer, CRP), autonomen Symptomen (COMPASS 31; Pupillomotorik Subscore [CS Pupillomotor]) und Herzfrequenzvariabilität während vertiefter Atmung (E/I Ratio).

	COMPASS 31 Score	CS Pupil	Krankheitsdauer	Organbeteiligung	E/I-Ratio	BVAS	VDI	CRP (mg/dl)
mean ampl. t <sub>1-5</sub>	0,136	-0,075	-0,369	-0,217	0,297	0,071	-0,346	-0,243
mean v constr. t <sub>1-5</sub>	0,180	0,066	-0,339	-0,148	0,367	0,176	-0,311	-0,257
mean rel. ampl. t <sub>1-5</sub>	0,329	0,124	0,015	0,047	-0,117	0,274	0,104	0,028
mean v dil. slow t <sub>1-5</sub>	-0,160	-0,155	0,043	-0,182	0,123	0,069	-0,003	-0,059

**Tabelle 7 - Altersangeglichene partielle Korrelation von durchschnittlichen Pupillometrieparametern (während sympathischer Stimulation) mit klinischen Parametern und mit der E/I-Ratio**

CS Pupil: COMPASS 31 Subscore Pupillomotorik

## 5.6 Korrelation von sympathischen Pupillometrieparametern bei Patient\*innen

In der bivariaten Analyse korrelierten die langsame Dilatationsgeschwindigkeit zwei Minuten ( $t_2$ :  $r = -0,424$ ;  $p = 0,044$ ) und vier Minuten ( $t_4$ ;  $r = -0,459$ ;  $p = 0,028$ ) nach Schmerzreiz negativ mit dem Alter, nicht jedoch in Ruhe oder zu anderen Messzeitpunkten während des Cold Pressor Tests. Es konnte keine Korrelation zwischen der langsamen Dilatationsgeschwindigkeit und dem systolischen oder diastolischen Blutdruckanstieg nachgewiesen werden. Nach Adjustierung für das Alter fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen langsamer Dilatationsgeschwindigkeit und Blutdruckanstieg, ein Trend in Richtung einer positiven Korrelation war jedoch zu verzeichnen. Im Gegensatz zu den parasymphathischen Parametern konnten wir bei den Sympathikusparametern keinen Trend zwischen der langsamen Dilatationsgeschwindigkeit und klinischen Parametern nachweisen.

## 6 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde eine Kohorte von Patient\*innen mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis mit einer umfangreichen Testbatterie auf das Vorliegen einer Funktionsstörung des autonomen Nervensystems hin untersucht. Folgende wesentliche Beobachtungen konnten gemacht werden:

- Symptome autonomer Dysfunktion treten häufiger bei Patient\*innen mit AAV als bei gesunden Kontrollen auf.
- Es gab in der vorliegenden Studie keine objektiven Belege dafür, dass die Herzfrequenzvariabilität, die Blutdruckregulation oder die Regulation der Hautleitfähigkeit bei AAV Patient\*innen gestört war. Jedoch trat eine gewisse Dysfunktion des Autonomen Nervensystems häufiger auf als bei Gesunden.
- AAV Patient\*innen exprimierten signifikant häufiger eine pupilläre parasymphatische Hyporeflexie in Form von reduzierten parasymphatischen pupillären Parametern in der dynamischen Pupillometrie. Diese Auffälligkeit korrelierte jedoch nicht signifikant mit der E/I-Ratio oder klinischen Parametern.
- Es zeigten sich außerdem gehäuft, jedoch nicht statistisch signifikant, reduzierte sympathische pupilläre Parameter.

Patient\*innen mit ANCA-assoziierte Vaskulitis scheinen eine deutlich ausgeprägtere Symptomatik einer autonomen Dysfunktion als gesunde Kontrollen zu haben, was am signifikant höheren medianen COMPASS 31 Gesamtscore erkennbar wird. Diese äußert sich vor allem in Symptomen der Vasomotorik und Blasendysfunktion.

Wie auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. dem Systemischen Lupus erythematodes, waren die Symptome der autonomen Dysfunktion bei Patient\*innen mit AAV häufiger als bei gesunden Kontrollen. Obwohl das Ergebnis des COMPASS 31 Fragebogens nicht mit einem standardisierten Lebensqualitätsfragebogen korrelierte, tragen die autonomen Symptome möglicherweise zum subjektiv empfundenen Leidensdruck der Patient\*innen bei und sollten von behandelnden Mediziner\*innen ausreichend Beachtung erhalten. Am wichtigsten ist, dass eine autonome Dysfunktion das kardiovaskuläre Risiko erhöhen könnte.

Signifikante Unterschiede konnten in den Unterkategorien Vasomotorik und Blasendysfunktion nachgewiesen werden, obwohl diese bis zu unserer Untersuchung

klinisch nicht apparent waren oder die Patient\*innen zumindest nicht so stark belasteten, dass sie diesbezüglich zuvor einen Arzt oder eine Ärztin aufgesucht hätten. Es ist jedoch anzumerken, dass die vom COMPASS 31 erfragten Symptome nicht spezifisch für eine autonome Dysfunktion sind, sondern auch zum Beispiel durch Medikamente verursacht werden könnten. Gastrointestinale Symptome können beispielsweise auch unter einer Therapie mit Immunsuppressiva oder verschiedenen Antibiotika auftreten.

Eine urogenitale Beteiligung ist eine seltene Manifestation der ANCA-assoziierten Vaskulitiden.<sup>125-127</sup> In unserer Kohorte hatte nur ein Patient urogenitale Symptome in Form einer granulomatösen Prostatitis. Der höhere COMPASS 31 Unterscore in der Domäne der Basendysfunktion kann verschiedene Gründe haben. Es ist natürlich möglich, dass Symptome der Blasendysfunktion tatsächlich durch eine eingeschränkte autonome Blasenregulation verursacht werden. Da jedoch zwei der drei Fragen, die sich auf die Blasenfunktion beziehen, Symptome der Obstruktion erfragen und die Vaskulitiskohorte eine höhere Anzahl an Männern beinhaltet als die Kontrollgruppe, könnten diese Symptome zumindest zum Teil auch durch eine bisher nicht diagnostizierte benigne Prostatahyperplasie verursacht werden. Eine weitere mögliche Erklärung für die Blasensymptome könnte eine Cyclophosphamid-Toxizität sein. Patient\*innen, die eine Therapie mit Cyclophosphamid erhalten, haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer hämorrhagischen Zystitis und Harnblasenkarzinomen. Außerdem konnte in einem Tiermodell für hämorrhagische Zystitis gezeigt werden, dass die Detrusormuskelaktivität durch Acrolein, einem Hauptmetaboliten von Cyclophosphamid, inhibiert wird.<sup>128</sup> Bisher ist unbekannt, ob diese Effekte des Acroleins auch beim Menschen auftreten können. Nichtsdestotrotz hatte die Mehrheit der Patient\*innen in unserer Kohorte (n = 16; 59%) eine positive Anamnese hinsichtlich einer Cyclophosphamid-Therapie. Nebenwirkungen aufgrund dessen sind daher nicht auszuschließen.

Da der COMPASS 31 auch Fragen bezüglich Harninkontinenz enthält sei an dieser Stelle bereits kurz erwähnt, dass vor allem bei älteren weiblichen Patientinnen eine Harninkontinenz aufgrund beispielsweise eines urogenitalen Deszensus oder chronischen Harnwegsinfekten mit in der Auswertung berücksichtigt werden sollten. Medikamentennebenwirkungen (hauptsächlich von Immunsuppressiva und Immunmodulatoren) könnten zum Teil erklären warum der Anteil der Patient\*innen mit autonomen Symptomen höher war als der Anteil der Patient\*innen mit objektiver, in

unseren Tests nachweisbarer, absoluter autonomer Dysfunktion. Nichtsdestotrotz hatten Patient\*innen mit nachgewiesener autonomer Dysfunktion einen höheren COMPASS 31 Score als Patient\*innen ohne autonome Dysfunktion. Eine weitere Erklärung für die Diskrepanz zwischen den von Patient\*innen wahrgenommenen autonomen Symptomen und objektiver pathologischer Testergebnisse könnte mit unserer Definition der autonomen Dysfunktion zusammenhängen (siehe unten).

Autonome Symptome könnten den strukturellen Veränderungen, die letztendlich zu pathologischen Ergebnissen sowohl in den sympathischen als auch in den parasympathischen Tests führen, um einige Zeit vorausgehen.

Daten einer vorangegangenen, kleinen Studie belegen das Vorhandensein abnormer vasomotorischer Funktion bei Patient\*innen mit systemischer Vaskulitis. Bruce et al. konnten in der Unterarm-Plethysmografie bei Vaskulitispatient\*innen eine verstärkte vasomotorische Reaktion auf Acetylcholingabe nachweisen.<sup>129</sup> Eine weitere Studie zeigte eine verminderte dermale mikrovaskuläre Reaktion in der Laser-Doppler-Durchflussmessung bei Patient\*innen mit AAV.<sup>130</sup> Es bleibt jedoch unklar, ob eine beeinträchtigte Vasomotorik allein durch eine Vaskulitis-bedingte, endotheliale Dysfunktion verursacht wird oder ob die autonome vasomotorische Regulation zu dieser Beeinträchtigung beiträgt.

Unser Studiendesign umfasste weder objektive Test der Vasomotorik noch urodynamische Tests, sodass unklar bleibt, ob die Blasen- und Vasomotorik-Symptome in unserer Kohorte mit einer objektiven, in Tests nachvollziehbaren, autonomen Dysfunktion dieser Organsysteme korreliert. Eine weitere Datenerhebung mit ausgedehnten Tests hierzu wäre für die Zukunft wünschenswert.

Den erhobenen Daten zufolge sind autonome Symptome bei AAV Patient\*innen häufig und treten öfter auf als bei gesunden Kontrollen. Diese Symptome traten bei manchen Patient\*innen früh im Krankheitsverlauf auf und waren ebenso bei Patient\*innen ohne andere neurologische Manifestationen der Erkrankung zu beobachten.

Da die vom COMPASS 31 abgedeckten Symptomenkomplexe deutlich zum subjektiven Krankheitsleiden beitragen und häufiger bei AAV Patient\*innen auftraten, könnte eine Aufnahme des Fragebogens in die klinischen Verlaufskontrollen der Patient\*innen durchaus sinnvoll sein. Es wäre interessant zu sehen, wie sich die Scores bei Remission, Progress und unter laufender Therapie verändern.

Im Gegensatz zur Symptomatik einer autonomen Dysfunktion konnte bei den

objektiven Messungen der HRV, des reflektorischen Blutdruckanstiegs und des Hautleitwertes kein Unterschied zwischen Patient\*innen und Kontrollen gefunden werden, was im folgenden Abschnitt diskutiert werden soll.

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine aktive Entzündungsreaktion die autonome Regulation stört.<sup>131,132</sup> Deshalb kann es theoretisch sein, dass eine aktive Vaskulitis die autonomen Reaktionen und Regulationsmechanismen einschränkt. Zumindest in unserer Studie gab es keine Unterschiede in den autonomen Funktionstests zwischen Patient\*innen mit aktiver Erkrankung im Vergleich zu Patient\*innen in Remission. Es gab auch keine Unterschiede zwischen Patient\*innen mit neurologischer Affektion und Patient\*innen ohne neurologische Beteiligung. Es ist deswegen schwer aus diesen Beobachtungen eindeutige Schlüsse zu ziehen, zumal die einzelnen Kohorten klein sind und die meisten Patient\*innen mit aktiver Vaskulitis nur eine geringe Krankheitsaktivität (zu sehen am niedrigen mittleren BVAS) aufwiesen.

Eine nach unserer Definition absolute autonome Dysfunktion wurde bei fünf Patient\*innen und keiner Kontrolle beobachtet. Man muss hierbei beachten, dass bei drei der betroffenen Patient\*innen die Krankheitsdauer weniger als zwei Jahre betrug und dass zwei dieser Patient\*innen einen VDI von 0 aufwiesen. Autonome Dysfunktion kann daher nicht nur auf einen bereits bestehenden Schaden durch die Erkrankung zurückzuführen sein, sondern könnte ebenfalls eine frühe oder beginnende Krankheitsmanifestation darstellen, eventuell aufgrund von vaskulitischer Neuropathie der Nerven mit autonomen Qualitäten.

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede in den kardialen autonomen Funktionstests (mediane E/I-Ratio im DBT, Schmerz im Cold Pressor Test, maximaler Blutdruckanstieg im Cold Pressor Test, Hautleitfähigkeit) zwischen Patient\*innen und Kontrollen finden.<sup>81</sup>

Das kann verschiedene Gründe haben. Erstens könnte die Kohortengröße zu klein sein um signifikante Unterschiede mit eventuell nur kleinem Effekt nachweisen zu können. Zweitens könnten die Patient\*innen unter einer autonomen Dysfunktion leiden, welche die von uns durchgeführten Tests überhaupt nicht beeinflusst. Die E/I-Ratio testet die parasympathische Regulation der Herzfrequenzvariabilität, wohingegen der Cold Pressor Test die Blutdruckantwort auf einen schmerzhaften Stimulus untersucht. Es ist möglich, dass diese Teile des autonomen Nervensystems bei den meisten Patient\*innen durch die Krankheit nicht oder erst sehr spät beeinflusst

werden. Obwohl acht Patient\*innen von orthostatischen Symptomen (inkl. Präsynkopen und Synkopen) berichteten, gab es im Vergleich zu den gesunden Kontrollen hier keine signifikanten Unterschiede. Zuletzt könnten die Unterschiede in den autonomen Funktionstests bei älteren AAV Patient\*innen im Vergleich zu altersgematchten gesunden Kontrollen kleiner ausfallen als bei im Durchschnitt jüngeren Kohorten. Dies wäre dadurch erklärbar, dass die autonome Funktion bekannterweise mit steigendem Alter physiologisch abnimmt. In unserer Kohorte war die negative Korrelation der E/I-Ratio mit dem Alter signifikant für die Kontrollgruppe, nicht jedoch für die Vaskulitisgruppe. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass jüngere Vaskulitispatient\*innen eine relativ gesehen niedrigere HRV haben, wobei unsere Stichprobe für ein signifikantes Testergebnis zu klein ist.

Während die Blutdruckantwort auf einen Schmerzstimulus über verschiedene Altersklassen stabil zu sein scheint<sup>91</sup>, zeigten Studien an gesunden Erwachsenen eine physiologische Abnahme der Herzfrequenzvariabilität im Alter.<sup>82</sup> Da ein Vergleich von zwei Kohorten mit jüngeren und älteren Erwachsenen aufgrund der physiologischen Variabilitätsabnahme eventuell irreführend sein könnte, verglichen wir die Werte der HRV mit altersverwandten Referenzwerten<sup>82</sup> und benutzten eine Kombination aus beiden Tests (sowohl HRV im DBT als auch Blutdrucksteigerung im CPT) um die An- oder Abwesenheit von autonomer Dysfunktion zu beschreiben.

Auffällig war, dass die Patient\*innen, die in den durchgeführten autonomen Funktionstests eine eingeschränkte Blutdruckantwort auf Schmerz oder eine reduzierte HRV aufwiesen, auch einen höheren medianen COMPASS 31 Score als Patient\*innen hatten, die keine Beeinträchtigung in den Tests zeigten.

Interessanterweise kann eine autonome Dysfunktion auch bei Abwesenheit von PNS oder ZNS Beteiligung auftreten, wie bei zwei unserer Patient\*innen gezeigt werden konnte. Daher scheint es möglich zu sein, dass bei bestimmten Patient\*innen eher die generalisierte chronische Entzündung als die direkte vaskulitische nervale Entzündung für die autonome Dysfunktion verantwortlich ist. Es wäre denkbar, dass eine Einschränkung der autonomen Regulationsmechanismen im Körper einer Neuropathie und anderen organischen Symptomen vorausgeht.

Nach unseren Erkenntnissen ist die vorliegende Studie auch die erste, die die pupilläre autonome Dysfunktion (PAD) in einer Kohorte von Patient\*innen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden beschreibt. Der Nachweis von reduzierten

parasymphatischen Pupillenparametern (PPP) weist auf eine höhere Prävalenz pupillärer parasymphatischer Hyporeflexie bei AAV Patient\*innen als bei gesunden Kontrollen hin.

Patient\*innen mit AAV haben diesbezüglich eine signifikante pupilläre autonome Dysfunktion, die jedoch eher mit der Krankheitsdauer und strukturellen Schäden als mit der Entzündungsaktivität oder Symptomen der autonomen Dysfunktion zusammen zu hängen scheint. Außerdem wiesen AAV-Patient\*innen reduzierte sympathische Pupillenparameter (SPP) auf, obwohl der Unterschied hier nicht statistisch signifikant war. Der größte Zusammenhang mit PPP wurde beim Alter und der E/I-Ratio gefunden. Jedoch konnten wir keine Korrelation des Alters mit der relativen Amplitude feststellen. Die autonome Pupillenfunktion nimmt wie auch die autonome kardiale Funktion bekannterweise physiologisch mit dem Alter ab. Nach Adjustierung für das Alter korrelierten die PPP weder signifikant mit der E/I-Ratio noch mit klinischen Parametern. Daher scheint die Korrelation zwischen PPP und E/I-Ratio hauptsächlich durch das Alter geprägt zu sein und weniger durch eine krankheitsassoziierte autonome Dysfunktion.

Da in der vorliegenden Studie eine signifikante parasymphatische PAD in der Patient\*innenkohorte nachgewiesen werden konnte, nicht jedoch ein signifikanter Unterschied in der E/I-Ratio, könnte dies ein Hinweis dafür sein, dass eine autonome Funktionseinschränkung eher mit spezifischen Organen oder Nerven mit autonomen Qualitäten als mit einer generalisierten Entzündungsreaktion zusammenhängt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die häufige Beteiligung der Kopf-/Halsregion, vor allem bei Patient\*innen mit GPA. 91% unserer Patient\*innen litten an einer HNO-Beteiligung zu mindestens einem Zeitpunkt seit Diagnosestellung. Eine chronische Entzündung könnte benachbarte Strukturen wie Nerven mit autonomen Qualitäten mit beeinträchtigen. Im Gegensatz dazu ist eine vaskulitische Beteiligung des Herzens eher ungewöhnlich bei Patient\*innen mit AAV und lag bei keinem unserer Patient\*innen vor. Diese Tatsache könnte zum Teil die unterschiedlichen Ergebnisse der autonomen Funktionstests erklären.

Die Erhebung von PAD bei anderen autoimmunen Erkrankungen zeigte in der Vergangenheit widersprüchliche Ergebnisse. Okutucu et al. konnten beispielsweise in ihrer Studie an gesunden Proband\*innen zeigen, dass einige der Pupillometrieparameter sehr stark mit Variablen der HRV korrelieren und konnten aus den Pupillometrieergebnissen Rückschlüsse auf die kardiale autonome Funktion

ziehen.<sup>133</sup> In anderen Arbeiten konnten keine Assoziationen zwischen kardialer autonomer Regulation und Pupillenlichtreflex bei Patient\*innen mit Systemischer Sklerose oder SLE gefunden werden.<sup>67,72,78</sup>

Abgesehen von Methodenfehlern könnte dies durch ein unterschiedliches Muster der Beteiligung des autonomen Nervensystems erklärt werden, je nach zugrundeliegender Pathophysiologie. Außerdem können Komorbiditäten, aktuelle Therapie, demografische Unterschiede oder krankheitsspezifische Parameter wie Krankheitsdauer, Kontrolle der Entzündungsaktivität oder Organschäden zur PAD beitragen.

PAD wurde bereits mit dem Vorhandensein von ösophagealer Dysmotilität bei Sklerodermie, Aktivität der Entzündung bei SLE und Mortalität bei Rheumatoider Arthritis in Verbindung gebracht, obwohl die zugehörigen Studien klein und nicht dafür ausgelegt waren, eine Kausalität herauszufinden.<sup>65-67,79,80</sup>

Bei Patient\*innen mit SLE treten sowohl pupilläre Hypo- und Hyperreflexie auf. Während die Hyporeflexie nicht mit Markern der Entzündungsaktivität korrelierte, war dies bei der Hyperreflexie sehr wohl der Fall.<sup>80</sup> Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte auch die Beziehung zwischen CAD bzw. PAD und der Mortalität bei Patient\*innen mit Rheumatoider Arthritis.<sup>66</sup> Laut der Definition der hyporeflexiven autonomen Dysfunktion (Werte < 5. Perzentile jedes Tests) hatten die meisten der RA-Patient\*innen entweder einen PAD (50%) oder eine CAD (20%), nur 10% hatten sowohl eine PAD als auch eine CAD.

Eine ähnliche Beobachtung wurde bei Patient\*innen mit SLE gemacht. Hier wurde eine Gruppe von Patient\*innen identifiziert, die eine hyperreflexive autonome Dysfunktion hatten (Werte > 95. Perzentile). In einem 8-Jahres-Follow-Up wiesen Patient\*innen mit Todesereignis häufiger eine PAD auf als Patient\*innen, die noch lebten (20% vs. 0%). Daraus schlossen die Autoren, dass die PAD ein möglicher Prognoseparameter für die Mortalität bei Patient\*innen mit RA sein könnte. Eine andere Arbeitsgruppe beobachtete eine negative Korrelation zwischen Augentrockenheit und parasymphatischen Pupillenparametern (Konstriktionsgeschwindigkeit und Latenz der maximalen Konstriktionsgeschwindigkeit) bei Patient\*innen mit Rheumatoider Arthritis.<sup>65</sup>

Bei Systemischer Sklerose litten alle Patient\*innen mit CAD und/oder PAD an Ösophagusmotilitätsstörungen.<sup>79</sup> Bei diesen Patient\*innen unterschied sich die Verteilung von CAD und PAD. Nur ein\*e Patient\*in hatte eine PAD und eine CAD,

wohingegen elf Patient\*innen entweder eine PAD (n=6) oder eine CAD (n=5) aufwiesen.

Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass es unterschiedliche Muster der autonomen Dysfunktion bei Autoimmunerkrankungen gibt, mit potenziellen klinischen Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität, die Krankheitsausprägung und die mögliche Mortalität. Zumindest in unserer Kohorte von AAV Patient\*innen konnten wir keine signifikante Korrelation der vorliegenden PAD mit einer CAD oder Parametern der Krankheitsaktivität, der Anzahl an beteiligten Organen oder dem Organschaden feststellen. Die meisten unserer Patient\*innen waren zum Zeitpunkt der Erhebung der Messdaten in Remission. Unsere Kohorte beinhaltete daher eventuell Patient\*innen mit zu geringer Krankheitsaktivität, als dass wir eine möglicherweise vorhandene Verbindung zwischen BVAS und CRP finden konnten. Es sollten sich weitere, größere Studien daran anschließen. Wir beobachteten einen Trend in Richtung negativer Korrelation von PPP mit VDI und Krankheitsdauer, was auf eine mögliche Verbindung von PAD mit einer über einen längeren Zeitraum bestehenden chronischen Entzündung und mit Strukturveränderungen bei beteiligten Organen hinweist.

Erwähnenswert ist, dass es keine Verbindung zwischen generalisierten oder pupillomotorischen Symptomen der autonomen Dysfunktion gab. Die fehlende Korrelation mit dem COMPASS 31 Gesamtscore könnte, wie zuvor schon beschrieben, durch das lokalisierte Verteilungsmuster der autonomen Dysfunktion erklärt werden. Jedoch würde man dennoch eine Korrelation mit der Pupillomotorik Unterkategorie des COMPASS 31 bei festgestellter PAD erwarten. Das Fehlen dieser Korrelation bei unserer Studie könnte mehrere Gründe haben. Erstens wurde der COMPASS 31 Score als ein reiner Summen-Score entwickelt und nur für diesen Zweck validiert. Die Verwendung der einzelnen Subscores alleine könnte daher fehlerhaft sein. Zweitens könnte unsere Kohorte zu klein sein um signifikante Ergebnisse zu erreichen. Drittens könnten Vaskulitispatient\*innen anfälliger für Muskel-Fatigue sein als gesunde Kontrollen. Die meisten unserer Patient\*innen nahmen low-dose Steroide. Obwohl eine steroid-assoziierte Myopathie eher die Muskeln der Extremitäten beeinflusst, können wir nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, dass manche Steroide auch einen Effekt auf die Ziliarmuskeln am Auge haben könnten. Außerdem ist eine generalisierte Fatigue ein häufiges Symptom bei Vaskulitispatient\*innen und eine Verbindung mit einer reduzierten pupillären Lichtreaktion ist denkbar.<sup>134</sup>

Zuletzt könnte auch das Ausmaß der PAD zu gering sein um klinische Symptome zu verursachen. Die Absolutwerte in unserer Patient\*innenkohorte waren ähnlich wie die Werte bei Patient\*innen mit bekannter milder autonomer Neuropathie im Artikel von Muppidi et al.<sup>70</sup> Im Gegensatz hierzu hatten Patient\*innen mit einer ausgeprägteren autonomen Neuropathie in dieser Studie geringere Werte der absoluten Amplitude und maximalen Konstriktionsgeschwindigkeit, verglichen mit unseren AAV Patient\*innen. Möglicherweise muss eine PAD ausgeprägter als bei unseren Patient\*innen sein, um von den Patient\*innen wahrnehmbare Symptome hervorzurufen.

Unsere Studie konnte, ähnlich wie bereits vorausgegangene Studien von z.B. Muppidi et al.<sup>70</sup> und Piha et al.<sup>74</sup> zeigen, dass die dynamische Pupillometrie ein gutes Mittel zur Erfassung der pupillären autonomen Dysfunktion ist. Deshalb sollte die Aufnahme der Pupillometrie in standardisierte, autonome Testbatterien in Betracht gezogen werden. Sie könnte eine umfassendere Erfassung der autonomen Funktion bei bestimmten Patient\*innengruppen ermöglichen und auch zur Verlaufsbeurteilung und zur Beurteilung von Therapieerfolgen von Teilaspekten der Erkrankung (wie z.B. Fatigue) dienen.

Die vorliegende Studie weist einige Limitierungen auf, von denen ein paar bereits kurz angesprochen wurden.

Ein hoher Anteil an gesunden Kontrollen hatte zumindest ein pathologisches Testergebnis in der autonomen Testung. Passend dazu berichteten die Kontrollen auch von einigen autonomen klinischen Symptomen. Sowohl eine tatsächlich gestörte autonome Funktion als auch falsch positive Testergebnisse bei gesunden Kontrollen könnten eine mögliche Erklärung für diese Feststellung sein. Für Studien im Bereich der autonomen Dysfunktion ist es daher unerlässlich gesunde Kontrollen in die Studienprotokolle einzuschließen, um Fehlinterpretationen von eventuell physiologisch variierenden autonomen Parametern als autonome Dysfunktion zu vermeiden. Um bei der hier vorliegenden, sehr kleinen Kohorte nicht fälschlicherweise bei gesunden Kontrollproband\*innen oder AAV Patient\*innen eine absolute autonome Dysfunktion zu diagnostizieren, legten wir in unserem Studienprotokoll die Definition der autonomen Dysfunktion als zwei vorliegende pathologische Testergebnisse fest. Proband\*innen mussten sowohl eine gestörte Herzfrequenzvariabilität im Deep Breathing Test als auch eine pathologische Blutdruckantwort im Cold Pressor Test aufweisen, um als Proband\*in mit absoluter autonomer Dysfunktion zu gelten. In der

Literatur finden sich jedoch auch Arbeiten, die eine autonome Dysfunktion bereits bei einem vorliegenden pathologischen Testergebnis definierten.<sup>119-124</sup> Daher besteht die Möglichkeit, dass die tatsächliche Häufigkeit der autonomen Dysfunktion in unserer Studie aufgrund unserer Definition unterschätzt wird.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass obwohl der COMPASS 31 Fragebogen hauptsächlich einfach verständliche Fragen beinhaltet, er bisher in der deutschen Sprache nicht endgültig validiert wurde. Zudem gab es einige Unterschiede in den demografischen Daten. Die Kontrollgruppe war im Durchschnitt etwas jünger als die Patient\*innen und enthielt einen signifikant höheren Anteil an weiblichen Probandinnen. Da der COMPASS 31 keine geschlechtsspezifischen Fragen (z.B. Fragen zur erektilen Dysfunktion) beinhaltet, sollte die Erhebung der autonomen Symptome jedoch nicht merklich durch das Geschlecht beeinflusst werden. Die einzige Frage, die eventuell durch das Überwiegen von weiblichen Probandinnen beeinflusst werden könnte, ist die Frage nach Harninkontinenz (siehe oben). Diese könnte u.a. durch häufigere chronische Harnwegsinfekte bei Frauen sowie das Auftreten eines Descensus genitalis, v.a. mit steigendem Alter und beeinflusst durch Faktoren wie Parität und angeborene Bindegewebsschwäche, begünstigt werden. Bezogen auf die objektive autonome Dysfunktion waren jedoch geschlechts- und altersgematchte Referenzwerte für die HRV verfügbar und erlaubten den Vergleich ganz unabhängig vom Geschlecht.<sup>82</sup>

Da einige der genannten Pupillometrieparameter nicht unwesentlich durch das Alter beeinflusst werden, haben wir altersgematchte gesunde Kontrollen (+/- zwei Jahre) als Vergleichswerte sowie bereits zuvor etablierte Referenzwerte benutzt, um eine Verfälschung durch methodische Unterschiede zu vermeiden. Einerseits spielt das steigende Alter beim BPD eine große Rolle; er nimmt mit steigendem Alter ab, was laut Smith et al. vermutlich eher durch einen sinkenden Sympathikuseinfluss zustande kommt, als durch Zunahme des Parasympathikus.<sup>135</sup> Jedoch ist eine Kombination aus beiden Phänomenen durchaus denkbar.<sup>70,75,77,135-138</sup>

Außerdem scheinen auch die maximale Dilatationsgeschwindigkeit (MDV), die maximale Konstriktionsgeschwindigkeit (MCV) und die absolute Konstriktionsamplitude (ACA) im Alter zu sinken. T<sub>3/4</sub> war bei älteren Proband\*innen ebenso signifikant verlängert im Vergleich zu jüngeren Individuen.<sup>70,75,136,139</sup> Da die Altersunterschiede sowohl sympathische als auch parasympathische Parameter betreffen, sprechen die o.g. Tatsachen dafür, dass sich mit steigendem Alter eine sehr

komplexe und bis dato noch nicht komplett erklärte Beeinträchtigung des Sympathikus wie auch des Parasympathikus am Auge abspielt.

Wir führten die Pupillometrie-Untersuchungen sowohl in Ruhe als auch mehrmals nach sympathischer Stimulation durch, um eine Verfälschung durch ein unterschiedliches Level an sympathischer Grundaktivierung zu minimieren (Patient\*innen sind häufig an die Krankenhausumgebung gewöhnt, die gesunden Kontrollen für gewöhnlich nicht). Wir haben gut definierte Parameter der dynamischen Pupillometrie verwendet, von denen man weiß, dass sie unanfälliger für Fehler und Störungen sind als Parameter der statischen Pupillometrie, welche in anderen Studien verwendet wurde.

Ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Pupillomotorik wurde bisher nicht gefunden.<sup>74</sup> Jedoch sei an dieser Stelle erwähnt, dass Männer grundsätzlich einen höheren Sympathikotonus aufweisen als gleichaltrige Frauen und auch eher mit einer sympathischen Reaktion auf einen Stressor reagieren. Bei Frauen hingegen überwiegt im Grundtonus und auch in der Reaktion auf Stressoren der Parasympathikus.<sup>140</sup>

Die Patient\*innen hatten einen höheren BMI als die gesunden Kontrollen. Dies könnte die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten beeinträchtigen, da eine Adipositas alleine mit einer autonomen Dysfunktion assoziiert ist.<sup>141</sup>

Als weitere mögliche Limitation sollte erwähnt werden, dass drei Patient\*innen zum Zeitpunkt der autonomen Funktionstestung Betablocker und insgesamt sechs Patient\*innen eine für die Testung möglicherweise relevante Begleitmedikation einnahmen. Während der Cold Pressor Test aufgrund der durch die Betablocker reduzierten sympathischen Reaktionsfähigkeit falsch positiv ausfallen könnte, zeigen andere Daten, dass die HRV durch eine Einnahme von Betablockern eventuell positiv beeinflusst werden und deshalb die Testergebnisse falsch negativ sein könnten.<sup>142</sup> Deshalb könnten die autonomen Reaktionen dieser drei Patient\*innen durch die Medikation verfälscht sein. Von den fünf Patient\*innen mit nach unserer Definition absoluter autonomer Dysfunktion nahm jedoch nur ein Patient zum Untersuchungszeitpunkt einen Betablocker ein. Außer vorangegangener Immunsuppression gab es bei den restlichen vier Patient\*innen mit absoluter autonomer Dysfunktion keine anderen medizinischen Einflussfaktoren, die das Ergebnis hätten verfälschen können. Zudem baten wir die Proband\*innen, sofern dies medizinisch vertretbar war, Betablocker und jegliche andere Medikamente 48 Stunden vor unserer Testung zu pausieren.

Außerdem blieben die Studienergebnisse auch signifikant als wir die Daten nur mit den

übrigen Patient\*innen ohne Medikamenteneinnahme für die Pupillometrie analysierten (die Daten hierzu sind nicht grafisch abgebildet).

Des Weiteren könnte die Anzahl an Proband\*innen zu gering gewesen sein, um kleine aber dennoch signifikante Effekte in den autonomen Funktionstests und existente Korrelationen zwischen Pupillometrie und klinischen Parametern zu detektieren. Ebenfalls aufgrund der Kohortengröße konnten wir Patient\*innen mit und ohne PAD nicht adäquat miteinander vergleichen. Es wäre interessant, Patient\*innen mit PAD genauer zu beschreiben, um mögliche bestimmende Faktoren der PAD und damit assoziierte klinische Outcomes wie Komorbiditäten und Mortalität identifizieren zu können.

Als ein letzter Mangel ist das Fehlen einer quantitativen Erhebung autonomer Dysfunktion zu sehen. Jedoch sind der Cold Pressor Test und die E/I-Ratio während des DBT sehr gut etablierte und standardisierte Messungen, die uns qualitative Informationen über autonome Dysfunktion liefern können. Sie helfen beim Schwerpunkt der vorliegenden Studie, der Untersuchung der Prävalenz von autonomer Dysfunktion in einer Kohorte von Vaskulitispatient\*innen.

Obwohl es sinnvoll erscheint eine Verbindung zwischen autonomer Dysfunktion und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko anzunehmen und Trends in diese Richtung erkennbar sind, war die aktuell vorliegende Studie nicht dafür ausgelegt, den endgültigen Einfluss und die Kausalität des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei AAV zu klären. Es wäre jedoch von großem Interesse, ob immunsuppressive Therapien die Symptome der AAV verbessern und eventuell auch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko senken können. Deshalb sind größere, prospektive Studien zur Untersuchung der Kausalität des erhöhten kardiovaskulären Risikos und des Einflusses immunsuppressiver Therapie auf autonome Dysfunktion für die Zukunft aus unserer Sicht wissenschaftlich und klinisch sehr wünschenswert.

Im Gegensatz zur aktuellen Studie wäre in der Zukunft eine quantitative Herangehensweise im Rahmen einer Longitudinalstudie informativer im Hinblick auf die Überwachung der autonomen Dysfunktion durch die beschriebenen Tests und könnte Veränderung unter verschiedenen Therapien darstellen.

Im Rahmen eines Studiendesigns einer Longitudinalstudie könnte beispielsweise auch der Aspekt des Monitorings von AAV durch autonome Funktionstestung mit einbezogen werden. Ähnlich wie bei Tumormarkern könnte bei Diagnosestellung eine

autonome Funktionstestung erfolgen und diese auch weiter im Verlauf unter den verschiedenen Therapiemöglichkeiten als Erfolgsmarker verwendet werden. Messungen der autonomen Funktion könnten außerdem bei subjektiver klinischer Verschlechterung der Patient\*innen helfen, die Symptome zu objektivieren.

Als möglicher therapeutischer Ansatz bei auffälligen autonomen Funktionstests bei AAV-Patient\*innen wäre Biofeedback in Betracht zu ziehen. Es ist denkbar, dass Patient\*innen mit nachgewiesener eingeschränkter autonomer Funktion durch bewusstes Ansteuern der Körperfunktionen im Biofeedback-Setting zumindest eine gewisse Kontrolle über die HRV und damit das ANS erlangen könnten. In verschiedenen Studien von Lehrer et al. zum Einfluss von HRV auf Endotoxin-induzierte, systemische Inflammation im menschlichen Körper konnte ein signifikanter Effekt von Biofeedback auf die HRV und das ANS und als Folge davon auch auf die systemische Inflammation nachgewiesen werden.<sup>143-145</sup>

Das Zusammenspiel zwischen autonomem Nervensystem und Entzündung ist aus mehreren Gründen ein interessantes Feld für zukünftige Studien über Vaskulitiden. Autonome inflammatorische Reflexe sind von großer Wichtigkeit für die immunologische Homöostase und die Auflösung von Entzündung.<sup>146</sup>

In Studien konnte gezeigt werden, dass Acetylcholin produzierende T-Zellen durch Vagusnerv-Stimulation aktiviert werden können und über nikotinerge Ach-Rezeptoren die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen abschwächen.<sup>147,148</sup> Eine Stimulation dieser Reaktion konnte das Outcome in einem Mäusemodell mit Myokarditis und bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis verbessern<sup>149,150</sup>, wohingegen eine Abschwächung dieses Mechanismus mit einer erhöhten Mortalität bei Patient\*innen mit Sepsis in Verbindung gebracht werden konnte.<sup>151</sup> Acetylcholin könnte jedoch auch als Verstärker von Inflammation agieren, indem es beispielsweise die NET-osis von neutrophilen Granulozyten bei Patient\*innen mit medikamentös induzierter ANCA-assoziiierter Vaskulitis, z.B. durch das Anthelminthikum Levamisol, induziert.<sup>152</sup> Es ist bekannt, dass die NET-osis selbst ein wichtiger pathogenetischer Prozess bei der idiopathischen ANCA-assoziierten Vaskulitis ist, weshalb an der Rolle von Acetylcholin an inflammatorischen Reflexen in diesem Zusammenhang weiter geforscht werden sollte.<sup>153</sup>

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass dies die erste Studie ist, die an einer Population von Patient\*innen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis das Vorliegen von

autonomer Dysfunktion systematisch untersucht hat.

Es konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen mit AAV mehr Symptome einer autonomen Dysfunktion als Gesunde empfinden, vor allem im Bereich der Blasenfunktion und Vasomotorik. Des Weiteren konnte eine pupilläre autonome Dysfunktion bei AAV-Patient\*innen nachgewiesen werden, nicht jedoch eine gestörte Herzfrequenzvariabilität oder eine gestörte Blutdruckantwort auf einen Schmerzreiz.

Zukünftige Fragestellungen könnten sich mit dem Zusammenhang autonomer Regulationsmechanismen und Symptomkomplexen befassen, die nicht unmittelbar durch organspezifische Vaskulitismanifestationen verursacht sind. Dazu gehören zum Beispiel die Lebensqualität, Depression und Fatigue. Diese häufigen und belastenden Symptome sind bisher nur unzureichend verstanden. Eine gestörte autonome Regulation könnte hier zumindest ein Mitverursacher sein.

## 7 Zusammenfassung

ANCA-assoziierte Vaskulitiden wie die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), ehemals Wegener'sche Granulomatose, und Mikroskopische Polyangiitis (MPA) sind Autoimmunerkrankungen von Blutgefäßen, die grundsätzlich jedes Gefäß im menschlichen Körper betreffen können. Als Folge dieser autoimmunen Gefäßinflammationen können Schäden in den jeweils versorgten Organen auftreten.<sup>1</sup> Es ist daher denkbar, dass durch eine autoimmune Inflammation von Blutgefäßen im Rahmen der genannten Vaskulitiden auch das Nervensystem beeinträchtigt werden kann, wie es bei der Rheumatoiden Arthritis, dem Systemischen Lupus Erythematoses und dem primären Sjögren-Syndrom bereits beschrieben ist.<sup>23-30</sup>

Da eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität, wie sie bei einer autoinflammatorisch bedingten Funktionseinschränkung des autonomen Nervensystems auftreten kann, ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist und man weiß, dass Patient\*innen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben<sup>11-13</sup>, lässt dies einen möglichen Zusammenhang vermuten.

Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung der Prävalenz der Symptome und objektiven Zeichen und Kriterien autonomer Dysfunktion in einer Kohorte von AAV Patient\*innen.

In einer Batterie aus verschiedenen Tests (Deep Breathing Test, Cold Pressor Test, dynamische Pupillometrie) und einem Fragebogen (COMPASS 31) wurde die Funktion des autonomen Nervensystems bei Patient\*innen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden untersucht und mit Ergebnissen von altersgematchten Kontrollen verglichen. Der Fokus dieser Arbeit lag dabei auf der Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruckregulation, der Hautleitfähigkeit und der Pupillomotorik.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden häufig Symptome und objektive Zeichen einer autonomen Dysfunktion aufweisen. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass eine Beteiligung des autonomen Nervensystems zum Krankheitsleiden beiträgt. Symptome der autonomen Dysfunktion waren deutlicher ausgeprägt bei Patient\*innen mit Vaskulitis als bei gesunden Kontrollen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass AAV-Patient\*innen eine autonome Dysfunktion der Pupillen aufweisen.

In Zukunft könnte ein Screening für autonome Dysfunktion Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Patient\*innen mit erhöhtem Krankheitsleiden identifizieren.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Jennette JC, Falk RJ. Small-Vessel Vasculitis. *New England Journal of Medicine* 1997;337:1512-23.
2. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, et al. [S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol* 2017;76:77-104.
3. Liao D, Cai J, Brancati FL, et al. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus; The ARIC Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*;30:211-21.
4. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet (London, England)* 1985;1:425-9.
5. José A. Gómez-Puerta XB. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Pathogenesis in Small-Vessel Vasculitis: An Update. *The American Journal of Pathology* 2009;175:1790–8.
6. Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010;21:745-52.
7. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 1997;40:371-80.
8. Seo P, Luqmani RA, Flossmann O, et al. The future of damage assessment in vasculitis. *The Journal of rheumatology* 2007;34:1357-71.
9. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:912-20.
10. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1827-32.
11. Faurstou M, Mellekjær L, Sørensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60:1187-92.
12. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:3493-500.
13. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis care & research* 2011;63:588-96.
14. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2009;37:20-8.
15. Booth AD, Jayne DR, Kharbada RK, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation* 2004;109:1718-23.
16. Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2013;27:33-44.
17. Jin J, Wang W, Zhu L, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is an Independent Risk Factor for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *BioMed research international* 2017;2017:3270617.
18. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:447-54.
19. Milovanovic B, Stojanovic L, Milicevic N, Vasic K, Bjelakovic B, Krotin M. Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2010;138:26-32.
20. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care* 2003;26:1895-901.

21. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology* 2010;141:122-31.
22. Curtis BM, O'Keefe JH, Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clinic proceedings* 2002;77:45-54.
23. Louthrenoo W, Ruttanaumpawan P, Aramrattana A, Sukitawut W. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Qjm* 1999;92:97-102.
24. Mandl T, Granberg V, Apelqvist J, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LT. Autonomic nervous symptoms in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008;47:914-9.
25. Mandl T, Hammar O, Theander E, Wollmer P, Ohlsson B. Autonomic nervous dysfunction development in patients with primary Sjogren's syndrome: a follow-up study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010;49:1101-6.
26. Newton JL, Frith J, Powell D, et al. Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:1973-9.
27. Shalimar, Handa R, Deepak KK, Bhatia M, Aggarwal P, Pandey RM. Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international* 2006;26:837-40.
28. Stojanovich L, Milovanovich B, de Luka SR, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjogren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus* 2007;16:181-5.
29. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmunity reviews* 2009;8:569-72.
30. Nomura A, Kishimoto M, Takahashi O, Deshpande GA, Yamaguchi K, Okada M. Prolongation of heart rate-corrected QT interval is a predictor of cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international* 2014;34:643-7.
31. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
32. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992;86:1443-52.
33. Hottenrott K. Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport. *DVS* 2006;129:10-8.
34. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-48.
35. Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Muller HH, Maisch B. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)* 2000;83:531-8.
36. Kunikullaya KU, Kirthi SK, Venkatesh D, Goturu J. Heart rate variability changes in business process outsourcing employees working in shifts. *Indian pacing and electrophysiology journal* 2010;10:439-46.
37. van Amelsvoort LGPM, Schouten EG, Maan AC, Swenne CA, Kok FJ. Changes in frequency of premature complexes and heart rate variability related to shift work. *Occupational and environmental medicine* 2001;58:678-81.
38. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984;69:790-800.
39. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*;59:256-62.
40. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-83.

41. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1987;59:256-62.
42. Hadase M, Azuma A, Zen K, et al. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2004;68:343-7.
43. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2010;33:1407-17.
44. Sammito S. TB, Seibt R., Klussmann A., Weippert M., Böckelmann I. S2k-Leitlinie : Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft. 2014.
45. Krzych LJ, Bochenek A. Blood pressure variability: epidemiological and clinical issues. *Cardiology journal* 2013;20:112-20.
46. Mancia G, Frattola A, Parati G, Santucci C, Ulian L. Blood pressure variability and organ damage. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1994;24 Suppl A:S6-11.
47. Frattola A, Parati G, Gamba P, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40:1470-5.
48. Mesangeau D, Laude D, Elghozi JL. Early detection of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic pigs using blood pressure and heart rate variability. *Cardiovascular research* 2000;45:889-99.
49. Sayinalp S, Sozen T, Ozdogan M. Cold pressor test in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;26:21-8.
50. Novak P. Quantitative autonomic testing. *Journal of visualized experiments : JoVE* 2011.
51. Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. *Mayo Clin Proc* 1993;68.
52. Low PA. Testing the autonomic nervous system. *Semin Neurol* 2003;23:407-21.
53. Wirch JL, Wolfe LA, Weissgerber TL, Davies GA. Cold pressor test protocol to evaluate cardiac autonomic function. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2006;31:235-43.
54. Wroblewski T, Liszewska-Pfejfer D, Lukasik E, Najnigier M, Szaroszyk W. Patterns of cardiovascular response in cold pressor test. Studied in healthy young men. *Acta medica Polona* 1983;24:77-85.
55. Heffernan MJ, Patel HM, Muller MD. Forearm vascular responses to mental stress in healthy older adults. *Physiological reports* 2013;1:e00180.
56. Ferrer T, Ramos MJ, Perez-Sales P, Perez-Jimenez A, Alvarez E. Sympathetic sudomotor function and aging. *Muscle & nerve* 1995;18:395-401.
57. Syngle V, Syngle A, Garg N, Krishan P, Verma I. Predictors of autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2016;201:54-9.
58. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes technology & therapeutics* 2013;15:948-53.
59. Gandecka A, Araszkiwicz A, Pilacinski S, Wierusz-Wysocka B, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Evaluation of sudomotor function in adult patients with longlasting type 1 diabetes. *Polish archives of internal medicine* 2017;127:16-24.
60. He T, Wang C, Zuo A, et al. Electrochemical Skin Conductance May Be Used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy in a Chinese Population with Diabetes. *Journal of diabetes research* 2017;2017:8289740.
61. Smith SA, Smith SE. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1983;24:330-2.
62. Pittasch D, Lobmann R, Behrens-Baumann W, Lehnert H. Pupil signs of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2002;25:1545-50.

63. Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, et al. Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *Biomedical engineering online* 2010;9:26.
64. Cahill M, Eustace P, de Jesus V. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *The British journal of ophthalmology* 2001;85:1225-30.
65. Barendregt PJ, van der Heijde GL, Breedveld FC, Markusse HM. Parasympathetic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with ocular dryness. *Annals of the rheumatic diseases* 1996;55:612-5.
66. Schwemmer S, Beer P, Scholmerich J, Fleck M, Straub RH. Cardiovascular and pupillary autonomic nervous dysfunction in patients with rheumatoid arthritis - a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:683-9.
67. Straub RH, Zeuner M, Lock G, et al. Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 1996;23:87-92.
68. Barendregt PJ, van Den Meiracker AH, Markusse HM, et al. Parasympathetic failure does not contribute to ocular dryness in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 1999;58:746-50.
69. Lowenstein O, Loewenfeld IE. Electronic pupillography; a new instrument and some clinical applications. *AMA archives of ophthalmology* 1958;59:352-63.
70. Muppidi S, Adams-Huet B, Tajzoy E, et al. Dynamic pupillometry as an autonomic testing tool. *Clin Auton Res* 2013;23:297-303.
71. Tavernor SJ, Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E. Effects of pentagastrin and the cold pressor test on the acoustic startle response and pupillary function in man. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2000;14:387-94.
72. Bremner F. Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin Auton Res* 2009;19:88-101.
73. Bremner FD, Smith SE. Pupil abnormalities in selected autonomic neuropathies. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2006;26:209-19.
74. Piha SJ, Halonen JP. Infrared pupillometry in the assessment of autonomic function. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;26:61-6.
75. Fotiou DF, Brozou CG, Tsiftisios DJ, et al. Effect of age on pupillary light reflex: evaluation of pupil mobility for clinical practice and research. *Electromyography and clinical neurophysiology* 2007;47:11-22.
76. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: An analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Annals of Neurology* 1993;33:4-9.
77. Bremner F, Smith S. Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalised autonomic neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77:1163-8.
78. Bertinotti L, Pietrini U, Del Rosso A, et al. The use of pupillometry in joint and connective tissue diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;966:446-55.
79. Lock G, Straub RH, Zeuner M, et al. Association of autonomic nervous dysfunction and esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 1998;25:1330-5.
80. Straub RH, Gluck T, Zeuner M, Scholmerich J, Lang B. Association of pupillary parasympathetic hyperreflexia and systemic inflammation in patients with systemic lupus erythematosus. *British journal of rheumatology* 1998;37:665-70.
81. Moog P, Eren O, Witt M, et al. Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Auton Res* 2016;26:279-85.
82. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001;11:99-108.
83. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, et al. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability; The ARIC study. *American Journal of Cardiology*;76:906-12.

84. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle & nerve* 1997;20:1561-8.
85. Moodithaya S, Avadhany ST. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. *Journal of aging research* 2012;2012:679345.
86. Solano C, Martinez A, Becerril L, et al. Autonomic dysfunction in fibromyalgia assessed by the Composite Autonomic Symptoms Scale (COMPASS). *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2009;15:172-6.
87. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clinic proceedings* 2012;87:1196-201.
88. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *European journal of neurology* 2015;22:1124-30.
89. Pierangeli G, Turrini A, Giannini G, et al. Translation and linguistic validation of the Composite Autonomic Symptom Score COMPASS 31. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2015;36:1897-902.
90. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999;52:523-8.
91. Zhao Q, Bazzano LA, Cao J, et al. Reproducibility of blood pressure response to the cold pressor test: the GenSalt Study. *American journal of epidemiology* 2012;176 Suppl 7:S91-8.
92. Jacobs SC, Friedman R, Parker JD, et al. Use of skin conductance changes during mental stress testing as an index of autonomic arousal in cardiovascular research. *Am Heart J* 1994;128:1170-7.
93. Lollgen D, Mueck-Weymann M, Beise RD. The deep breathing test: median-based expiration-inspiration difference is the measure of choice. *Muscle & nerve* 2009;39:536-44.
94. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *British medical journal (Clinical research ed)* 1982;285:1599-601.
95. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle & nerve* 1997;20:919-37.
96. Marcus W, Agelink RM, Bruno Baumann, Thomas Majewski, Frank Akila, Thomas Zeit, Dan Ziegler. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001.
97. Fagard RH. A population-based study on the determinants of heart rate and heart rate variability in the frequency domain. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België* 2001;63:57-89; discussion 90-1.
98. Park SB, Lee BC, Jeong KS. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. *The International journal of neuroscience* 2007;117:1707-17.
99. Godden JO, Roth GM, Hines EA, Jr. The changes in the intra-arterial pressure during immersion of the hand in ice-cold water. *Circulation* 1955;12:963-73.
100. Frey MA, Selm EA, Walther JW, Jr. Reflex cardiovascular responses to cold exposure of the face or foot. *Japanese heart journal* 1980;21:665-79.
101. Fagius J, Karhuvaara S, Sundlof G. The cold pressor test: effects on sympathetic nerve activity in human muscle and skin nerve fascicles. *Acta physiologica Scandinavica* 1989;137:325-34.
102. Girard A, Weise F, Laude D, Elghozi JL. [Pressure variability in the cold-pressure response test]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 1993;86:1159-62.
103. L. Mourrot MB, J. Regnard. Effects of the Cold Pressor Test on Cardiac Autonomic Control in Normal Subjects. *Physiol Res* 2009:83-91.
104. Victor RG, Leimbach WN, Jr., Seals DR, Wallin BG, Mark AL. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1987;9:429-36.

105. Stancak A, Jr., Yamamoto A, Kulls IP, Sekyra IV. Cardiovascular adjustments and pain during repeated cold pressor test. *Clin Auton Res* 1996;6:83-9.
106. Sendowski I, Savourey G, Launay JC, et al. Sympathetic stimulation induced by hand cooling alters cold-induced vasodilatation in humans. *European journal of applied physiology* 2000;81:303-9.
107. Velasco M, Gomez J, Blanco M, Rodriguez I. The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. *American journal of therapeutics* 1997;4:34-8.
108. Davy KP, Williams JH, Herbert WG. The effect of indomethacin on the circulatory and plasma noradrenaline responses to cold pressor testing in normal subjects. *Clin Auton Res* 1993;3:325-9.
109. Mourot L, Bouhaddi M, Regnard J. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2009;58:83-91.
110. Huisman HW, Van Rooyen JM, Malan NT, et al. Cardiovascular reactivity patterns elicited by the cold pressor test as a function of aging. *Aging clinical and experimental research* 2002;14:202-7.
111. Fotiou F, Fountoulakis KN, Goulas A, Alexopoulos L, Palikaras A. Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research. *Clinical physiology (Oxford, England)* 2000;20:336-47.
112. Filipe JA, Falcao-Reis F, Castro-Correia J, Barros H. Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2003;104:66-72.
113. Bergamin O, Kardon RH. Latency of the pupil light reflex: sample rate, stimulus intensity, and variation in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1546-54.
114. Hachol A, Szczepanowska-Nowak W, Kasprzak H, et al. Measurement of pupil reactivity using fast pupillometry. *Physiological measurement* 2007;28:61-72.
115. Stergiou V, Fotiou D, Tsiptsios D, et al. Pupillometric findings in patients with Parkinson's disease and cognitive disorder. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 2009;72:97-101.
116. Lowenstein O, Loewenfeld IE. Mutual role of sympathetic and parasympathetic in shaping of the pupillary reflex to light; pupillographic studies. *Archives of neurology and psychiatry* 1950;64:341-77.
117. Philip H. Heller FP. Autonomic components of the human pupillary light reflex. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1990;Volume 31.
118. Smith SA, Smith SE. Bilateral Horner's syndrome: detection and occurrence. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1999;66:48-51.
119. Racosta JM, Sposato LA, Morrow SA, Cipriano L, Kimpinski K, Kremenchutzky M. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2015;4:104-11.
120. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, Violante A, Corona T. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica* 2000;101:85-8.
121. Anema JR, Heijenbrok MW, Faes TJC, Heimans JJ, Lanting P, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1991;104:129-34.
122. Sahin M, Kayatas M, Urun Y, Sennaroglu E, Akdur S. Performing only one cardiovascular reflex test has a high positive predictive value for diagnosing autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Renal failure* 2006;28:383-7.
123. Vita G, Princi P, Messina C. Multivariate analysis of cardiovascular reflexes applied to the diagnosis of autonomic neuropathy. *Journal of neurology* 1991;238:251-5.
124. Vita G, Fazio MC, Milone S, Blandino A, Salvi L, Messina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci* 1993;120:82-6.
125. Alba MA, Moreno-Palacios J, Beca S, Cid MC. Urologic and male genital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmunity reviews* 2015;14:897-902.

126. Dufour JF, Le Gallou T, Cordier JF, et al. Urogenital manifestations in Wegener granulomatosis: a study of 11 cases and review of the literature. *Medicine* 2012;91:67-74.
127. Huong DL, Papo T, Piette JC, et al. Urogenital manifestations of Wegener granulomatosis. *Medicine* 1995;74:152-61.
128. Wang CC, Weng TI, Wu ET, Wu MH, Yang RS, Liu SH. Involvement of interleukin-6-regulated nitric oxide synthase in hemorrhagic cystitis and impaired bladder contractions in young rats induced by acrolein, a urinary metabolite of cyclophosphamide. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2013;131:302-10.
129. Bruce IN, Harris CM, Nugent A, McDermott BJ, Johnston GD, Bell AL. Enhanced endothelium-dependent vasodilator responses in patients with systemic vasculitis. *Scandinavian journal of rheumatology* 1997;26:318-24.
130. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:162-7.
131. Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Current opinion in critical care* 2002;8:371-5.
132. Ziegler D, Strom A, Strassburger K, et al. Differential Patterns and Determinants of Cardiac Autonomic Nerve Dysfunction during Endotoxemia and Oral Fat Load in Humans. *PLoS one* 2015;10:e0124242.
133. Okutucu S, Civelekler M, Aparci M, et al. Computerized dynamic pupillometry indices mirrors the heart rate variability parameters. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016;20:2099-105.
134. Basu N, Jones GT, Fluck N, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2010;49:1383-90.
135. Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1986;3:38-41.
136. Bitsios P, Prettyman R, Szabadi E. Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age and ageing* 1996;25:432-8.
137. Bourne PR, Smith SA, Smith SE. Dynamics of the light reflex and the influence of age on the human pupil measured by television pupillometry [proceedings]. *The Journal of physiology* 1979;293:1p.
138. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med* 1983;75:249-58.
139. Morley MJ, Bradshaw CM, Szabadi E. Effects of clonidine and yohimbine on the pupillary light reflex and carbachol-evoked sweating in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology* 1991;31:99-101.
140. Davis BC, Daluwatte C, Colona NC, Yao DG. Effects of cold-pressor and mental arithmetic on pupillary light reflex. *Physiological measurement* 2013;34:873-82.
141. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *The Journal of endocrinology* 2000;164:59-66.
142. Lurje L, Wennerblom B, Tygesen H, Karlsson T, Hjalmarsen A. Heart rate variability after acute myocardial infarction in patients treated with atenolol and metoprolol. *International journal of cardiology* 1997;60:157-64.
143. Lehrer P, Karavidas MK, Lu SE, et al. Voluntarily produced increases in heart rate variability modulate autonomic effects of endotoxin induced systemic inflammation: an exploratory study. *Applied psychophysiology and biofeedback* 2010;35:303-15.
144. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in psychology* 2014;5:756.
145. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. *Applied psychophysiology and biofeedback* 2000;25:177-91.
146. Andersson U, Tracey KJ. Neural reflexes in inflammation and immunity. *The Journal of experimental medicine* 2012;209:1057-68.
147. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 2011;334:98-101.

148. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-62.
149. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016;113:8284-9.
150. Leib C, Goser S, Luthje D, et al. Role of the cholinergic antiinflammatory pathway in murine autoimmune myocarditis. *Circulation research* 2011;109:130-40.
151. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, et al. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *Journal of critical care* 2003;18:156-63.
152. Carmona-Rivera C, Purmalek MM, Moore E, et al. A role for muscarinic receptors in neutrophil extracellular trap formation and levamisole-induced autoimmunity. *JCI insight* 2017;2:e89780.
153. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nature medicine* 2009;15:623-5.

## 9 Anhang

### 9.1 BVAS

#### Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

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

#### References:

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

Abbildung 13 - Mukhtyar C et al.<sup>10</sup>



## 9.3 COMPASS 31

### 9.3.1 COMPASS 31 (Englische Version)

Sletten et al.<sup>87</sup>

1. In the past year, have you ever felt faint, dizzy, "goofy", or had difficulty thinking soon after standing up from a sitting or lying position?
  1. Yes
  2. No (if you marked No, please skip to question 5)
  
2. When standing up, how frequently do you get these feelings or symptoms?
  1. Rarely
  2. Occasionally
  3. Frequently
  4. Almost Always
  
3. How would you rate the severity of these feelings or symptoms?
  1. Mild
  2. Moderate
  3. Severe
  
4. In the past year, have these feelings or symptoms that you have experienced:
  1. Gotten much worse
  2. Gotten somewhat worse
  3. Stayed about the same
  4. Gotten somewhat better
  5. Gotten much better
  6. Completely gone
  
5. In the past year, have you ever noticed color changes in your skin, such as red, white, or purple?
  1. Yes
  2. No (if you marked No, please skip to question 8)
  
6. What parts of your body are affected by these color changes? (Check all that apply)
  1. Hands
  2. Feet
  
7. Are these changes in your skin color:
  1. Getting much worse
  2. Getting somewhat worse
  3. Staying about the same
  4. Getting somewhat better
  5. Getting much better
  6. Completely gone
  
8. In the past 5 years, what changes, if any, have occurred in your general body sweating?

1. I sweat much more than I used to
2. I sweat somewhat more than I used to
3. I haven't noticed any changes in my sweating
4. I sweat somewhat less than I used to
5. I sweat much less than I used to

**9.** Do your eyes feel excessively dry?

1. Yes
2. No

**10.** Does your mouth feel excessively dry?

1. Yes
2. No

**11.** For the symptom of dry eyes or dry mouth that you have had for the longest period of time, is this symptom:

1. I have not had any of these symptoms
2. Getting much worse
3. Getting somewhat worse
4. Staying about the same
5. Getting somewhat better
6. Getting much better
7. Completely gone

**12.** In the past year, have you noticed any changes in how quickly you get full when eating a meal?

1. I get full a lot more quickly now than I used to
2. I get full more quickly now than I used to
3. I haven't noticed any change
4. I get full less quickly now than I used to
5. I get full a lot less quickly now than I used to

**13.** In the past year, have you felt excessively full or persistently full (bloating feeling) after a meal?

1. Never
2. Sometimes
3. A lot of the time

**14.** In the past year, have you vomited after a meal?

1. Never
2. Sometimes
3. A lot of the time

**15.** In the past year, have you had a cramping or colicky abdominal pain?

1. Never
2. Sometimes
3. A lot of the time

**16.** In the past year, have you had any bouts of diarrhea?

1. Yes
2. No (if you marked No, please skip to question 20)

**17.** How frequently does this occur?

1. Rarely
2. Occasionally
3. Frequently \_\_\_\_\_ times per month
4. Constantly

**18.** How severe are these bouts of diarrhea?

1. Mild
2. Moderate
3. Severe

**19.** Are your bouts of diarrhea getting:

1. Much worse
2. Somewhat worse
3. Staying the same
4. Somewhat better
5. Much better
6. Completely gone

**20.** In the past year, have you been constipated?

1. Yes
2. No (if you marked No, please skip to question 24)

**21.** How frequently are you constipated?

1. Rarely
2. Occasionally
3. Frequently \_\_\_\_\_ times per month
4. Constantly

**22.** How severe are these episodes of constipation?

1. Mild
2. Moderate
3. Severe

**23.** Is your constipation getting:

1. Much worse
2. Somewhat worse
3. Staying the same
4. Somewhat better
5. Much better
6. Completely gone

**24.** In the past year, have you ever lost control of your bladder function?

1. Never
2. Occasionally
3. Frequently \_\_\_\_\_ times per month
4. Constantly

**25.** In the past year, have you had difficulty passing urine?

1. Never

2. Occasionally
3. Frequently \_\_\_\_\_ times per month
4. Constantly

**26.** In the past year, have you had trouble completely emptying your bladder?

1. Never
2. Occasionally
3. Frequently \_\_\_\_\_ times per month
4. Constantly

**27.** In the past year, without sunglasses or tinted glasses, has bright light bothered your eyes?

1. Never (if you marked Never, please skip to question 29)
2. Occasionally
3. Frequently
4. Constantly

**28.** How severe is this sensitivity to bright light?

1. Mild
2. Moderate
3. Severe

**29.** In the past year, have you had trouble focusing your eyes?

1. Never (if you marked Never, please skip to question 31)
2. Occasionally
3. Frequently
4. Constantly

**30.** How severe is this focusing problem?

1. Mild
2. Moderate
3. Severe

**31.** Is the most troublesome symptom with your eyes (i.e. sensitivity to bright light or trouble focusing) getting:

1. I have not had any of these symptoms
2. Much worse
3. Somewhat worse
4. Staying about the same
5. Somewhat better
6. Much better
7. Completely gone

### 9.3.2 COMPASS 31 (Deutsche Version)

Moog et al.<sup>81</sup>; ehemals Rheumaeinheit der LMU

1. Haben Sie sich im letzten Jahr einmal ohnmächtig oder benommen gefühlt oder hatten Schwierigkeiten beim Denken, kurz nachdem Sie aus einer sitzenden oder liegenden Position aufgestanden sind?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 5)

2. Wie häufig treten diese Symptome nach dem Aufstehen auf?

1. Selten
2. Gelegentlich
3. Häufig
4. Fast immer

3. Wie würden Sie die Ausprägung der Symptome beschreiben?

1. Gering
2. Mittel
3. Schwer

4. Die Symptome haben sich im Laufe des letzten Jahres wie folgt entwickelt:

1. Viel schlechter geworden
2. Etwas schlechter geworden
3. Ungefähr gleich geblieben
4. Etwas besser geworden
5. Viel besser geworden
6. Ganz verschwunden

5. Hat sich im letzten Jahr jemals Ihre Haut verfärbt, z.B. rötlich, weißlich oder lila?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 8)

6. Welche Körperstellen sind von diesen Hautverfärbungen betroffen?  
(Mehrfachnennung möglich)

1. Hände
2. Füße

7. Diese Verfärbungen sind:

1. Viel schlimmer geworden
2. Etwas schlimmer geworden
3. Ungefähr gleich geblieben
4. Etwas besser geworden
5. Viel besser geworden
6. Ganz verschwunden

8. Wie hat sich Ihre Schweißneigung in den letzten 5 Jahren verändert?

1. Ich schwitze viel mehr als früher
2. Ich schwitze etwas mehr als früher

3. Ich habe keine Veränderung bemerkt
4. Ich schwitze etwas weniger als früher
5. Ich schwitze viel weniger als früher

**9.** Fühlen sich Ihre Augen sehr trocken an?

1. Ja
2. Nein

**10.** Fühlt sich Ihr Mund sehr trocken an?

1. Ja
2. Nein

**11.** Wie hat sich Ihre Mundtrockenheit oder Augentrockenheit verändert (das Symptom, das Sie über den längsten Zeitraum hatten zählt)?

1. Ich habe keins dieser Symptome
2. viel schlechter geworden
3. Etwas schlechter geworden
4. Gleich geblieben
5. Etwas besser geworden
6. Viel besser geworden
7. Ganz verschwunden

**12.** Hat sich im letzten Jahr etwas daran geändert, wie schnell Sie beim Essen ein Völlegefühl entwickeln?

1. Das Völlegefühl stellt sich viel schneller als gewohnt ein
2. Das Völlegefühl stellt sich schneller als gewohnt ein
3. Ich habe keine Änderung bemerkt
4. Das Völlegefühl stellt sich langsamer als gewohnt ein
5. Das Völlegefühl stellt sich viel langsamer als gewohnt ein

**13.** Haben Sie im letzten Jahr mal ein extremes oder langanhaltendes Völlegefühl verspürt?

1. Nie
2. Manchmal
3. Häufig

**14.** Mussten Sie im letzten Jahr nach dem Essen erbrechen?

1. Nie
2. Manchmal
3. Häufig

**15.** Hatten Sie im letzten Jahr mal krampfartige oder kolikartige Bauchschmerzen?

1. Nie
2. Manchmal
3. Häufig

**16.** Hatten Sie im letzten Jahr Durchfallattacken?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 20)

**17.** Wie oft kommt das vor?

1. Selten
2. Gelegentlich
3. Häufig (\_\_\_\_\_mal im Monat)
4. Andauernd

**18.** Wie schwer sind diese Durchfallattacken?

1. leicht
2. mittel
3. schwer

**19.** Werden die Durchfälle:

1. viel schlimmer?
2. Etwas schlimmer?
3. Bleiben gleich
4. Etwas besser?
5. Viel besser?
6. Sind ganz verschwunden

**20.** Hatten Sie im letzten Jahr Verstopfung?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 24)

**21.** Wie oft haben Sie Verstopfung?

1. Selten
2. Gelegentlich
3. Häufig (\_\_\_\_\_mal im Monat)
4. Andauernd

**22.** Wie ausgeprägt ist die Verstopfung?

1. gering
2. mittel
3. schwer

**23.** Wird die Verstopfung:

1. viel schlimmer?
2. Etwas schlimmer?
3. Bleibt gleich
4. Etwas besser?
5. Viel besser?
6. ist ganz verschwunden

**24.** Haben Sie im letzten Jahr mal den Urin nicht halten können?

1. Nie
2. gelegentlich
3. häufig (\_\_\_\_\_mal im Monat)
4. andauernd

**25.** Hatten Sie im letzten Jahr Schwierigkeiten, Wasser zu lassen?

1. Nie
2. gelegentlich
3. häufig (\_\_\_\_\_mal im Monat)

4. andauernd

**26.** Hatten Sie im letzten Jahr Probleme, die Blase vollständig zu leeren?

1. Nie
2. gelegentlich
3. häufig (\_\_\_\_\_mal im Monat)
4. andauernd

**27.** Hat Sie im letzten Jahr helles Licht gestört, wenn Sie keine Sonnenbrille oder eine Brille mit getönten Gläsern getragen haben?

1. Nie (wenn Sie nie angekreuzt haben, dann weiter mit Frage 29)
2. Gelegentlich
3. Häufig
4. Andauernd

**28.** Wie ausgeprägt ist diese Lichtempfindlichkeit?

1. gering
2. mittel
3. schwer

**29.** Hatten Sie im letzten Jahr Probleme, Dinge mit den Augen zu fokussieren?

1. Nie (wenn Sie nie angekreuzt haben, dann weiter mit Frage 31)
2. Gelegentlich
3. Häufig
4. Andauernd

**30.** Wie ausgeprägt ist diese Schwierigkeit, Dinge zu fokussieren?

1. gering
2. mittel
3. schwer

**31.** Wie hat sich das für Sie störendste Augensymptom verändert (Lichtempfindlichkeit oder Fokussieren):

1. Ich habe keins dieser Symptome
2. viel schlechter geworden
3. Etwas schlechter geworden
4. Gleich geblieben
5. Etwas besser geworden
6. Viel besser geworden
7. Ganz verschwunden

## 10 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops für die Vergabe des Dissertationsthemas und die anschließende Betreuung und Zusammenarbeit über die gesamte Zeit bedanken.

Mein weiterer herzlicher Dank gilt vor allem meinem Dissertationsbetreuer, Herrn PD Dr. med. Philipp Moog, der mit seinem hohen Engagement und seiner Begeisterung an der klinischen Forschung einen Großteil zum Gelingen dieser Arbeit beitrug. Er stand mir jederzeit und unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite und hatte immer ein offenes Ohr und zum richtigen Zeitpunkt aufmunternde Worte parat.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Andreas Straube für die großzügige Bereitstellung der neurologischen Forschungs- und Arbeitsplätze in Großhadern bedanken.

Ein weiteres großes Dankeschön gilt Herrn Dr. med. Ozan Eren, der mein Ansprechpartner in allen neurologischen Fragen war und mich stets mit Freude und Geduld unterstützt hat.

Zudem möchte ich mich bei Frau Dr. Veronika Rauschel für die Hilfe mit den neurologischen Diagnostikgeräten und bei meiner Mit-Doktorandin Frau Katharina Valda für die Bereitstellung von Messdaten von Kontrollproband\*innen bedanken.

Ein herzliches Dankeschön geht außerdem an alle Mitarbeiter\*innen der Rheumaeinheit der LMU München für die nette Aufnahme ins Team.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und meine Großmutter. Ohne den liebenden Rückhalt meiner Familie und die bedingungslose Unterstützung und unendliche Geduld wäre all das niemals möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich allen Patient\*innen sowie Kontrollproband\*innen für die Teilnahme an unserer Studie danken. Ohne klinische Studien ist heutzutage kein medizinischer Fortschritt denkbar. Besonders bei seltenen Erkrankungen wie den ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind medizinische Erkenntnisse basierend auf neuen Studien selten. Daher tragen Sie alle mit Ihrer Teilnahme zur Verbesserung der Diagnostik und im weiteren Verlauf auch Therapie der AAV bei.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema: **Autonome Dysfunktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde. Zudem erkläre ich, dass es zuvor weder bestandene noch nicht bestandene Doktorprüfungen gab.

München, 10.09.2024

*Ort, Datum*

Sarina-Jean Kossegg

*Unterschrift*

## 12 Publikationen

### **Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis**

*P. Moog<sup>1,3</sup>, O. Eren<sup>2</sup>, M. Witt<sup>1</sup>, V. Rauschel<sup>2</sup>, S. Kossegg<sup>1</sup>, A. Straube<sup>2</sup>, M. Grünke<sup>1</sup>, H. Schulze-Koops<sup>1</sup>*

*Clin Auton Res (2016) 26:279–285; DOI 10.1007/s10286-016-0364-8*

### **Pupillary autonomic dysfunction in patients with ANCA-associated vasculitis**

*Philipp Moog<sup>1,3</sup>, O. Eren<sup>2</sup>, S. Kossegg<sup>1</sup>, K. Valda<sup>1</sup>, A. Straube<sup>2</sup>, M. Grünke<sup>1</sup>, H. Schulze-Koops<sup>1</sup>, M. Witt<sup>1</sup>*

*Clin Auton Res (2017); DOI 10.1007/s10286-017-0463-1*

1 Medizinische Klinik IV, Sektion Rheumatologie, LMU Klinikum

2 Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum

3 Abteilung für Nephrologie, Technische Universität München