

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung I
Schwerpunkte: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

Das Muckle-Wells-Syndrom als Differentialdiagnose von
unklarem Fieber und Untersuchung klinischer
Einflussgrößen auf die Ausprägung der Krankheitsaktivität
von Muckle-Wells-Syndrom Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Fabian Reeb

aus

Nürtingen

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Handgretinger

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bitzer

meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Fieber und Unklares Fieber.....	1
1.2	Autoinflammatorische Syndrome	2
1.3	Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS).....	7
1.4	Muckle-Wells Syndrom	9
1.4.1	Pathophysiologie	12
1.4.1.1	CIAS1/PYPAF1/NALP3-Gen	12
1.4.1.2	Signalkaskade.....	16
1.4.1.3	Inflammasom	16
1.4.1.4	Apoptosis associated speck-like Protein (ASC).....	18
1.4.1.5	CARDINAL	19
1.4.1.6	Caspasen	19
1.4.1.7	Interleukin 1 β	20
1.4.2	Diagnostik.....	22
1.4.3	Therapie.....	22
1.5	Differentialdiagnosen	24
	Erläuterung über den weiteren Aufbau der Arbeit.....	25
2	Fragestellung.....	25
3	Teil A: Material und Methoden.....	27
3.1	Studiendesign und Patientenauswahl	27
3.2	Fragebogen.....	28
3.2.1	Demographische Daten	28
3.2.2	Klinik / Symptome, Behandlung, Mutation	29
3.2.2.1	Fieberschübe (<i>fever episodes</i>)	29
3.2.2.2	Allgemeinanamnese (Constitutional features)	29
3.2.2.3	HNO (<i>HNO</i>)	30
3.2.2.4	Kardiopulmonale Manifestationen (<i>Cardio/Pulmonal</i>).....	31
3.2.2.5	Abdominale Manifestationen (<i>Abdominal</i>)	31
3.2.2.6	Dermatologische Manifestationen (<i>Skin</i>)	32
3.2.2.7	Neurologische Manifestationen (<i>Neurological</i>)	32
3.2.2.8	Urogenitale Manifestationen (<i>Urinal tract/renal tract</i>).....	32

3.2.2.9	Lymphknoten (<i>Lymph nodes</i>)	33
3.2.2.10	Muskuloskelettale Manifestationen (<i>Joints</i>)	33
3.2.2.11	Familienanamnese (<i>family history</i>)	33
3.2.2.12	Behandlung, Mutation	34
3.2.3	Laborparameter	34
3.2.4	Outcome	35
3.3	Statistische Auswertung	36
4	Teil A: Ergebnisse	37
4.1	Fragebogen	37
4.1.1	Demographische Daten	37
4.1.2	Klinik / Symptome, Behandlung, Mutation	38
4.1.2.1	Fieberschübe (<i>fever episodes</i>)	38
4.1.2.2	Allgemeinanamnese (Constitutional features)	39
4.1.2.3	HNO (<i>HNO</i>)	40
4.1.2.4	Kardiopulmonale Manifestationen (<i>Cardio/Pulmonal</i>)	41
4.1.2.5	Abdominale Manifestationen (<i>Abdominal</i>)	42
4.1.2.6	Dermatologische Manifestationen (<i>Skin</i>)	42
4.1.2.7	Neurologische Manifestationen (<i>Neurological</i>)	43
4.1.2.8	Urogenitale Manifestationen (<i>Urinal tract/renal tract</i>)	44
4.1.2.9	Lymphknoten (<i>Lymph nodes</i>)	44
4.1.2.10	Muskuloskelettale Manifestationen (<i>Joints</i>)	45
4.1.2.11	Familienanamnese (<i>family history</i>)	45
4.1.2.12	Behandlung, Mutation	47
4.1.3	Laborparameter	48
4.1.3.1	Labor im akuten Schub / vor Therapie	48
4.1.3.2	Labor im beschwerdefreien Intervall / unter Therapie	50
4.1.4	Outcome	52
4.1.5	Hochrisikoprofil für Muckle-Wells-Syndrom	53
5	Teil A: Diskussion	54
5.1	Zusammenfassung	54
5.2	Methodenkritik	58
5.3	Schlussfolgerungen	60

6	Teil B: Material und Methoden.....	62
6.1	Studiendesign und Patientenauswahl	62
6.2	MWS Fragebogen.....	63
6.2.1	Demographische Daten	63
6.2.2	Klinik/Symptome, Behandlung, Mutation	64
6.2.2.1	Krankheitsaktivität (Disease activity measures).....	64
6.2.2.2	Allgemeinanamnese (<i>Global measures</i>).....	65
6.2.2.3	Fieberschübe (<i>fever episodes</i>)	66
6.2.2.4	HNO (<i>HNO</i>)	67
6.2.2.5	Dermatologische Manifestationen (<i>Skin</i>)	67
6.2.2.6	Muskuloskelettale Manifestationen (<i>joints</i>)	68
6.2.2.7	Kopf-/Bauchschmerzen (<i>headache/abdominal pain</i>)	68
6.2.2.8	Nierenerkrankung (<i>Renal</i>)	68
6.2.2.9	Familienanamnese (<i>family history</i>)	69
6.2.2.10	Behandlung, Mutation.....	69
6.2.3	Laborparameter (<i>Labor</i>).....	70
6.2.4	Outcome	70
6.3	Statistische Auswertung.....	71
7	Teil B: Ergebnisse	72
7.1	MWS Fragebogen.....	72
7.1.1	Demographische Daten	72
7.1.2	Klinik/Symptome, Behandlung, Mutation	73
7.1.2.1	Krankheitsaktivität (disease activity measures)	73
7.1.2.2	Allgemeinanamnese (<i>Global measures</i>).....	74
7.1.2.3	Fieberschübe (<i>fever episodes</i>)	74
7.1.2.4	HNO (<i>HNO</i>)	76
7.1.2.5	Dermatologische Manifestationen (<i>Skin</i>)	77
7.1.2.6	Muskuloskelettale Manifestationen (<i>joints</i>)	77
7.1.2.7	Kopf- und Bauchschmerzen (<i>headache/abdominal pain</i>)	78
7.1.2.8	Nierenerkrankungen (<i>renal</i>).....	79
7.1.2.9	Familienanamnese (<i>family history</i>)	79
7.1.2.10	Behandlung, Mutation.....	81

7.1.3	Laborparameter (<i>Labor</i>).....	82
7.1.4	Outcome	86
7.2	Univariate analysis.....	87
8	Teil B: Diskussion	92
8.1	Zusammenfassung	92
8.2	Methodenkritik.....	100
8.3	Schlussfolgerungen	101
9	Zusammenfassung	103
10	Literaturverzeichnis	106
11	Anhang	115
11.1	Abbildungsverzeichnis	115
11.2	Tabellenverzeichis	115
11.3	Fragebögen.....	117
11.4	Danksagung.....	120

Abkürzungsverzeichnis

AE	<u>A</u> ppend <u>e</u> ktomie
ASC	<u>A</u> poptosis associated <u>s</u> peck-like protein containing a <u>C</u> ARD
Apaf-1	<u>a</u> poptotic <u>p</u> rotease <u>a</u> ctivating <u>f</u> actor <u>1</u>
ATP	<u>A</u> denosin <u>t</u> riphosphat
BSG	<u>B</u> luts <u>e</u> nkung <u>s</u> geschwindigkeit
CARD	<u>C</u> aspase <u>r</u> ecruitment <u>d</u> omain
CARDINAL	<u>C</u> ARD Inhibitor of <u>N</u> F- κ B- <u>a</u> ctivating <u>L</u> igands
CAPS	<u>c</u> ryopyrin- <u>a</u> ssociated <u>p</u> eriodic <u>s</u> yndrome
CD2BP1	<u>CD</u> 2- <u>b</u> inding <u>p</u> rotein <u>1</u>
CIAS	<u>c</u> old <u>i</u> nduced <u>a</u> utoinflammatory <u>s</u> yndrome
CIITA	MHC <u>C</u> lass <u>I</u> I <u>T</u> ranscription <u>A</u> ctivator
CINCA	<u>c</u> hronic <u>i</u> nfantile <u>n</u> eurological <u>c</u> utaneous and <u>a</u> rticular syndrome
CLR	<u>C</u> -type <u>L</u> ectin <u>R</u> eceptor
COX2	<u>C</u> yclooxygenase <u>2</u>
CRP	<u>C</u> - <u>r</u> eaktives <u>P</u> rotein
DD	<u>D</u> eath <u>D</u> omain
DED	<u>D</u> eath <u>E</u> ffector <u>D</u> omain
diast.	diastolisch
FCAS	<u>f</u> amilial <u>c</u> old <u>a</u> utoinflammatory <u>s</u> yndrome
FCU	<u>f</u> amilial <u>c</u> old <u>u</u> rticaria
FMF	<u>F</u> amiliäres <u>M</u> ittelmeer <u>f</u> ieber
GE	<u>G</u> astro <u>e</u> nteritis
GTP	<u>G</u> uanosin <u>t</u> riphosphat
Hb	<u>H</u> ämoglobin
HIDS	<u>h</u> yperimmunoglobulinaemia <u>D</u> with periodic fever <u>s</u> yndrome
HNO	<u>H</u> als <u>N</u> asen <u>O</u> hren
HPF	<u>H</u> ereditäre <u>P</u> eriodische <u>F</u> iebersyndrome
HSM	<u>H</u> epatosplenomegalie
ICE	<u>I</u> nterleukin-1 β <u>c</u> onverting <u>e</u> nzyme
IgA	<u>I</u> mmunglobulin <u>A</u>

IgD	<u>I</u> mmunglobulin <u>D</u>
IL-1 β	<u>I</u> nter <u>l</u> eukin- <u>1</u> β
IL-1-Ra	<u>I</u> nter <u>l</u> eukin- <u>1</u> - <u>R</u> ezeptor <u>A</u> ntagonist
IL-1R1	<u>I</u> L- <u>1</u> type <u>1</u> r <u>e</u> zeptor
IL-1R1AcP	<u>I</u> L- <u>1</u> - <u>R</u> ezeptor <u>a</u> kzessorisches <u>P</u> rotein
IL-1R2	<u>I</u> L- <u>1</u> type <u>2</u> r <u>e</u> zeptor
IL 6	<u>I</u> nter <u>l</u> eukin <u>6</u>
iNOS	induzierbare Stickoxidsynthase
IPAF	<u>I</u> CE <u>P</u> rotease <u>A</u> ctivating <u>F</u> actor
kDa	<u>k</u> ilo <u>D</u> alton
LRR	<u>L</u> eucin- <u>R</u> ich- <u>R</u> egion
MDP	<u>M</u> uramyl <u>D</u> i <u>p</u> eptide
MEFV	<u>M</u> editerranean <u>f</u> ever
MRP 8/14	<u>m</u> yeloid r <u>e</u> lated p <u>r</u> otein <u>8/14</u>
MVK	<u>M</u> evalonat <u>k</u> inase
MWS	<u>M</u> uckle- <u>W</u> ells- <u>S</u> yndrom
MWS-DAS	<u>M</u> uckle- <u>W</u> ells- <u>S</u> yndrom d <u>i</u> s <u>e</u> ase a <u>c</u> tivity s <u>c</u> ore
NACHT	<u>N</u> AIP, <u>C</u> IITA, <u>H</u> ETE, <u>I</u> P1
NAIP	<u>N</u> euronal <u>A</u> ppoptosis <u>I</u> nhibitor <u>P</u> rotein
NALP	<u>N</u> ACHT- <u>L</u> RR- <u>P</u> YD-containing Protein
NALP3	<u>N</u> ACHT <u>L</u> RR <u>P</u> YD containing Protein <u>3</u>
NB-ARC	<u>n</u> ucleotide- <u>b</u> inding domain shared by <u>A</u> raf-1, certain <u>R</u> gene products and <u>C</u> ED-4
NBS	<u>N</u> ucleotide <u>b</u> inding <u>s</u> ite
NF- κ B	<u>n</u> uclear <u>f</u> actor <u>k</u> appa <u>B</u>
NLR	<u>N</u> OD- <u>l</u> ike <u>R</u> eceptor
NOD	<u>N</u> ucleotide <u>O</u> ligomerization <u>D</u> omain
NOMID	<u>n</u> eonatal <u>o</u> nset <u>m</u> ulti <u>i</u> nflammatory <u>s</u> ndrome
NTPase	<u>N</u> ucleosid <u>T</u> riphosphatase
ORF	open reading frame
OM	o <u>t</u> her <u>m</u> utations
PAAD	<u>P</u> yrin, <u>A</u> IM, <u>A</u> SC und <u>D</u> eath Domain-like

PAMP	pathogen-associated molecular pattern
PAPA	pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome
PFAPA	periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis Syndrome
PGAS	physician global assessment score
PLA2	Phospholipase A2
proIL-1 β	proInterleukin-1 β
PRR	pattern-recognition receptor
PSTPIP1	proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1
PYD	Pyrimidine
PYPAF1	pyrin-containing apaf-1-like Protein
RA	Rheumatoide Arthritis
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SAA	Serum Amyloid A
syst.	systolisch
TIR	Toll/IL-1 Rezeptor
TLR	Toll-like Receptor
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TNFRSF	TNF-Rezeptor Superfamily
TRAPS	tumour necrosis factor α receptor-associated periodic syndrome
TREM	Triggering receptor expressed on myeloid cells
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Fieber und Unklares Fieber

Fieber ist eines der häufigsten Krankheitssymptome in allen Altersstufen, vor allem aber im Kindesalter. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass Fieber keine Erkrankung an sich ist, sondern ein Symptom einer Erkrankung darstellt [1].

Es gibt sehr viele verschiedene Ursachen für das Auftreten von Fieber, daher ist das Spektrum an in Frage kommenden Differentialdiagnosen entsprechend groß. Die größte Gruppe stellen Infektionskrankheiten (virale und bakterielle Infekte) dar. Aber auch entzündliche Erkrankungen, wie z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie verschiedene nicht-infektiöse Erkrankungen gehen oftmals mit Fieber einher. Hierzu gehören z.B. rheumatologische/Autoimmunerkrankungen (z.B. juvenile idiopathische Arthritis, M.Still, Kawasaki-Syndrom, akutes rheumatisches Fieber), neoplastische Erkrankungen (z.B. Lymphome, Leukämien) und sonstige Erkrankungen wie Allergien oder auch hereditäre periodische Fiebersyndrome [1, 2].

Manchmal lässt sich die Ursache des Fiebers auch nach gründlicher Untersuchung nicht feststellen. Petersdorf und Beeson definierten 1961 dieses sogenannte Fieber unklarer Ursache (fever of unknown origin, FUO) als

- 1) Fieberdauer von mindestens 3 Wochen mit
- 2) Temperaturen über 38,3°C und
- 3) nach 1 Woche gründlicher Untersuchung keine sichere Diagnose [3].

Die Ursachen für ein FUO sind vielfältig. Über 200 Ursachen für FUO wurden berichtet und in verschiedene Kategorien eingeteilt [2, 4, 5].

- 20-45% Infektionskrankheiten
- 10-25% rheumatologische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen
- 10-30% maligne Erkrankungen
- 5-15% Sonstige Erkrankungen

Eine recht neue Untergruppe bei den sonstigen Erkrankungen stellen die sogenannten Autoinflammatorischen Syndrome dar, welche im folgenden Abschnitt näher beschrieben werden.

1.2 Autoinflammatorische Syndrome

Definition. Unter dem Begriff Autoinflammatorische Syndrome versteht man eine Gruppe von Erkrankungen, die rezidivierende Entzündungen hervorrufen und dabei, im Gegensatz zu Autoimmunerkrankungen, kein Nachweis für Autoantikörper oder autoreaktive T-Zellen geführt werden kann [6-8]. Zu diesen, auch Hereditäre Periodische Fiebersyndrome (HPF) genannten Erkrankungen, zählen das *Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome* (CAPS), das *Hyperimmunoglobulinaemia D with periodic fever Syndrome* (HIDS), das *Familiäre Mittelmeerfieber* (FMF), das *Tumour necrosis factor α Receptor-Associated Periodic Syndrome* (TRAPS), das *Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne syndrome* (PAPA) und das *Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis syndrome* (PFAPA) [6, 9, 10]. Sie sind charakterisiert durch das Auftreten unklarer Fieberepisoden und teils schwerer Entzündungsreaktionen [9]. Diesen Erkrankungen gemeinsam ist, dass bei jeder, ausser beim PFAPA, Genmutationen nachgewiesen werden konnten, die für Proteine kodieren, welche eine wichtige Rolle für die Zellapoptose, die Regulierung von Entzündungsreaktionen und die Zytokinproduktion spielen [11]. Pathogenetisch spielt hier vor allem die gestörte Regulation von Interleukin-1 β (IL-1 β) und nuclear factor κ B (NF- κ B) eine wichtige Rolle [9].

Klinische Symptome. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Symptome und Charakteristika der autoinflammatorischen Syndrome. Auf die CAPS wird im nächsten Kapitel näher eingegangen.

Abbildung 1, Autoinflammatorische Syndrome

	FMF	HIDS	TRAPS	PAPA	PFAPA
Symptome	Fieber, Bauchschmerzen, Arthralgien, Arthritis, Erysipel-ähnliche Exantheme, Kopfschmerzen, Spleno-megalie, Thoraxschmerzen, Pleuritis, Perikarditis.	Fieber, Bauchschmerzen, Polyarthritis, urtikarielles Exanthem, orale und vaginale Aphten, Spleno-megalie, zervikale Lymphadenopathie.	Fieber, Bauchschmerzen, Arthralgien, makuläres wanderndes Exanthem, Myalgien, periorbitales Ödem, Pleuritis.	Arthritis, Hautulzera, zystische Akne.	Fieber (> 40°C), Bauchschmerzen Pharyngitis, Adenitis, Stomatitis aphtosa.
Genetik	autosom.-rez. MEFV Gen Chromosom 16p	autosom.-rez. MVK Chromosom 12q	autosom.-dom. TNFRSF1A-Gen Chrom. 12p13	autosom.-dom. CD2BP1 Chromosom 15q	
Erkrankungsbeginn	Kindesalter, 90% < 20.Lj.	Säuglingsalter, ab 6.Lm.	meist < 20.Lj		meist vor dem 5.Lj
Dauer der Schübe	12-72h	3-7 Tage	variabel, Tage bis Wochen		ca 4-5 Tage
Komplikation	Amyloidose in 15%	Amyloidose	Amyloidose in 10%		

1) Familiäres Mittelmeerfieber (FMF):

Das FMF ist ein autosomal-rezessiv vererbtes Krankheitsbild, das seine Ursache in einer Mutation im MEFV Gen auf Chromosom 16p hat [12]. Diese Mutationen kodieren für ein Protein namens Pyrin oder Marenstrin.

Erste klinische Symptome zeigen sich zumeist im Kindesalter, können aber auch erst in der Adoleszenz manifest werden. 90% aller Patienten werden bis zum 20.Lebensjahr symptomatisch [13]. Als auftretende Symptome stehen u.a. 12-72 stündige Fieberattacken im Vordergrund, die von weiteren Beschwerden begleitet werden. Hierzu zählen teils peritonitische Bauchschmerzen [14], Kopfschmerzen und Gelenkbeschwerden wie Arthralgien und Arthritiden. Meist zeigt sich eine Monoarthritis. Arthralgien können auch einziges Symptom sein. An der Haut kann es zum Auftreten eines Erysipel-ähnlichen Exanthems kommen, welches bevorzugt an der unteren Extremität auftritt. Etwa 30% der Patienten zeigen eine Spleno-megalie [14]. Seltener Symptome sind pleuritische Schmerzen, Pleuraergüsse und eine Perikarditis. Schwerwiegendste Komplikation ist die Entwicklung einer Amyloidose in ca 15% aller Fälle [14].

2) Hyperimmunoglobulinaemia D with periodic fever syndrome (HIDS)

Das HIDS ist ein autosomal-rezessiv vererbtes Krankheitsbild, welches Mutationen in dem Genabschnitt auf Chromosom 12q [15, 16] zeigt, der für das Protein Mevalonatkinase (MVK) kodiert. Mevalonatkinase spielt eine wichtige Rolle im Cholesterinstoffwechsel. Durch die Mutation ist ihre Aktivität herabgesetzt.

Erste Krankheitssymptome zeigen sich bereits im Säuglingsalter ab dem 6. Lebensmonat [17]. Dabei treten die Schübe alle 4-8 Wochen auf und dauern zwischen 3-7 Tagen an [18]. Als Triggerfaktor spielt möglicherweise eine vorrausgegangene Impfung eine Rolle.

Die Schübe gehen meist mit Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen einher. Dazu kommen Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Entgegen dem FMF zeigt sich beim HIDS meist eine polyartikuläre Arthritis [19].

Das auftretende Exanthem zeigt keine bevorzugte Lokalisation, ist von urticariellen Charakter und teilweise schmerzhaft. Als zusätzliche Hautbeteiligung können vaginale und orale Aphten auftreten [20].

Eine Splenomegalie und eine zervikale Lymphadenopathie kommen ebenfalls vor [17]. Obici et al beschrieben 2004 erstmals das Auftreten einer Amyloidose bei einem Patienten mit HIDS [21].

Im Labor zeigen sich meist erhöhte Werte für das Immunglobulin D (IgD) und das Immunglobulin A (IgA) [19]. Allerdings wurden auch Fälle beschrieben, in denen normale Werte für IgD nachgewiesen wurden [22]. Während der akuten Phase findet sich eine Leukozytose, eine Neutrophilie sowie erhöhte BSG Werte [19]. Erhöhte IgD-Spiegel allein sind nicht pathognomisch für das HIDS. Auch in FMF und TRAPS Patienten wurden erhöhte IgD Werte gemessen [23-25].

3) TNF-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Beim TRAPS handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbtes Krankheitsbild. Ihm liegt eine Mutation im TNFRSF1A-Gen auf Chromosom 12p13 zugrunde, welches für den 55kDa schweren TNF-Rezeptor kodiert [7].

Klinische Merkmale zeigen sich meist vor dem 20.Lebensjahr und ähneln denen des FMF [20, 26].

Die Schubdauer zeigt eine recht große Variabilität, von wenigen Tagen bis Wochen. Schübe sind durch Fieber, eine Serositis, eine Synovitis und Hautaffektionen gekennzeichnet. Konkret leiden die Patienten unter teils peritonitischen Bauchschmerzen, eine Pleuritis kann auftreten. An Gelenkbeschwerden zeigen sich vor allem Arthralgien von mono- oder oligoartikulärem Charakter. Eine Arthritis tritt selten auf. Bei dem Exanthem handelt es sich um ein makuläres, wanderndes Exanthem, das teils schmerzen kann. Aufgrund einer Begleitfasziitis kann es zu ausgeprägten Myalgien kommen. Eine ophtalmologische Beteiligung zeigt sich im Auftreten eines periorbitalen Ödems und einer Konjunktivitis. Etwa 10% aller TRAPS Patienten entwickeln eine Amyloidose [20, 26, 27]. Während eines akuten Schubes zeigen sich im Labor erhöhte Werte der Akute-Phase-Antwort, v.a. beim CRP, der BSG, sowie dem Haptoglobin, dem Ferritin und dem Fibrinogen. Des Weiteren wurden eine Neutrophilie, eine Thrombozytose und eine evtl. entzündungsbedingte Anämie beschrieben [28].

4) Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne syndrome (PAPA)

Das PAPA Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. Die dem Syndrom zugrunde liegende Mutation ist auf Chromosom 15q lokalisiert und betrifft einen Abschnitt, der für das *proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1* (PSTPIP1) oder auch *CD2-binding protein 1* (CD2BP1) kodiert. Die Hauptsymptome dieses Syndroms finden sich in seinem Namen wieder. Die Patienten leiden unter schweren Arthritiden, ausgeprägten Hautulzerationen im Sinne eines Pyoderma gangraenosum und einer zystischen Akne [29].

5) Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis syndrome (PFAPA)

Das PFAPA Syndrom ist vorrangig eine klinische Diagnose. Es handelt sich hierbei um ein periodisches Fiebersyndrom, dessen Ursache noch unklar ist. Eine Genmutation konnte bislang nicht nachgewiesen werden, ebenso zeigen sich keine charakteristischen Veränderungen der Laborparameter. Im akuten Schub konnten eine Leukozytose und eine erhöhte BSG nachgewiesen werden [30]. Manche Patienten wiesen erhöhte IgD Werte auf [31]. Typisch für das PFAPA ist das hohe Fieber (meist bis über 40°C), welches ca. alle 2-8 Wochen auftritt und für 4-5 Tage anhält. Zusätzlich tritt in ca 70% der Fälle eine aphtöse Stomatitis auf. Etwa genauso viele Patienten zeigen eine Pharyngitis und in 88% der Fälle wurde das Auftreten einer v.a. cervicalen Adenitis beobachtet. Fakultativ können Bauch- und Kopfschmerzen auftreten. Padeh et al beschrieben zusätzlich das Auftreten einer Tonsillitis, sowie Arthralgien und einer leichten Hepatosplenomegalie [31].

In bislang allen beschriebenen Fällen von PFAPA traten die ersten Symptome vor dem 5. Lebensjahr auf. Zwischen den einzelnen Fieberperioden sind die Patienten beschwerdefrei. In mehr als der Hälfte aller Fälle zeigt sich ein spontanes Sistieren der Krankheitssymptome innerhalb eines Zeitraumes von weniger als 5 Jahren. Ca. 30% der Patienten haben über diesen Zeitraum hinaus Beschwerden. Während eines akuten Schubes zeigt sich ein sehr gutes Ansprechen des Fiebers auf eine Behandlung mit Prednisolon. Allerdings verkürzt eine Kortisonbehandlung scheinbar das beschwerdefreie Intervall zwischen den Krankheitsepisoden. 82% der Patienten zeigen nach einer Tonsillektomie ein sofortiges Sistieren der Beschwerden [10, 30, 32, 33].

1.3 Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS)

Definition. Unter dem Begriff *Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome* (CAPS) versteht man Erkrankungen, bei denen eine Mutation in dem Genabschnitt bestimmt werden kann, der für das Protein Cryopyrin kodiert. Der betroffene Genabschnitt liegt auf Chromosom 1q44 [34] im CIAS1 Gen (*cold induced autoinflammatory syndrome 1*) [35]. In 60% der Fälle kann eine Mutation nachgewiesen werden. Bei 40% der als CAPS diagnostizierten Patienten zeigt sich keine Genveränderung [36]. Die CAPS folgen einem autosomal dominanten Erbgang und gehören zur Gruppe der Autoinflammatorischen Syndrome.

Zu den CAPS zählen die *Familial Cold Urticaria* (FCU) oder auch *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* (FCAS), das *Muckle-Wells-Syndrom* (MWS) und das *Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome* (CINCA) bzw. *Neonatal Onset Multiinflammatory Syndrome* (NOMID). Zunächst wurden diese Syndrome als einzelne Krankheitsbilder angesehen. In der Zwischenzeit konnte man aber aufgrund der gemeinsamen Ätiologie nachweisen, dass es sich hierbei um ein Spektrum von Erkrankungen unterschiedlichen Ausmaßes handelt [11, 37]. Den mildesten Verlauf zeigt das FCAS, die nächst schwerere Verlaufsform zeigt das MWS und die schwersten klinischen Ausprägungen können beim CINCA Syndrom beobachtet werden [11]. Eine strikte Abgrenzung von FCAS, MWS und CINCA Syndrom voneinander ist allerdings aufgrund der sich teilweise überlappenden Symptomatik nicht immer möglich. So gibt es z.B. klinische Mischformen von FCAS/MWS oder auch MWS/CINCA [38, 39].

FCAS. Das FCAS ist charakterisiert durch das Auftreten von Fieberepisoden, einem kälteabhängigen Auftreten eines Urticaria-ähnlichem Exanthems und Polyarthralgien [27] bereits im Kleinkindalter [20]. Als weiteres Symptom kann eine Konjunktivitis auftreten, in einigen Fällen wurde die Entwicklung einer Amyloidose beobachtet [40]. Die Dauer der Krankheitsschübe wird meist mit unter einem Tag angegeben [20].

Wichtigstes Abgrenzungskriterium des Muckle-Wells Syndrom gegenüber dem FCAS scheint das Auftreten einer sensorischen Hörminderung, welche beim MWS beobachtet wird. Die weiteren klinischen Merkmale des MWS werden im nächsten Kapitel ausführlicher behandelt.

CINCA/NOMID. Den schwersten Verlauf aller CAPS zeigt das CINCA/NOMID Syndrom. Prieur und Griscelli beschrieben 1981 erstmals Patienten mit folgender Symptomtrias:

- 1) Exanthem,
- 2) Arthropathie und
- 3) ZNS-Beteiligung [41].

Der Erkrankungsbeginn liegt innerhalb der Neonatalzeit und äußert sich durch das Auftreten eines wandernden urtikariellen Exanthems und rekurrierender Fieberschübe. Des Weiteren zeigen sich morphologische Auffälligkeiten. Hierzu gehören z.B. der von Prieur bereits beschriebene Kleinwuchs, Trommelschlegelfinger, sowie eine typische Facies mit Sattelnase und prominenter Stirnpartie [42].

Die ZNS-Beteiligung zeigt sich in unterschiedlichen Symptomen. So reicht das Spektrum von Kopfschmerzen, über zerebrale Krampfanfälle und spastischer Plegien bis hin zu mentaler Retardierung und dem Auftreten chronischer Meningitiden [42]. Die Augen betreffend zeigen sich Papillenödeme, sowie Chorioretinitiden und Uveitiden [43]. Wie auch beim MWS kann es beim CINCA Syndrom zu einer sensorischen Hörminderung kommen [42]. Auch eine Amyloidose wird bei CINCA Patienten beschrieben [44]. Etwa 20% aller CINCA Patienten sterben vor Erreichen des Erwachsenenalters [42].

1.4 Muckle-Wells Syndrom

Definition. Das Muckle-Wells Syndrom (MWS) wurde erstmals im Jahre 1962 von Thomas J. Muckle und Michael Wells beschrieben. Sie berichteten von einem bis dahin unbekanntem autosomal dominant vererbten Krankheitsbild, welches bei 9 Mitgliedern einer Verwandtschaft auftrat. Die betroffenen Patienten litten unter 1) rekurreierenden Urticaria-ähnlichen Hautausschlägen, die mit einer deutlichen Reduzierung des Allgemeinbefindens einhergingen, 2) einer progressiven Innenohrschwerhörigkeit sowie 3) einer Nephropathie. Bei zwei Patienten konnte postmortal eine Amyloidose festgestellt werden [45].

Wie bereits oben beschrieben gehört das MWS zu den Cryopyrin-assoziierten Periodischen Syndromen (CAPS).

Eine genaue Differenzierung zwischen FCAS, MWS und CINCA/NOMID gestaltet sich schwierig. Bisher schienen die Kälteabhängigkeit des Exanthems beim FCAS gegenüber dem MWS und die ZNS-Beteiligung beim CINCA Syndrom gegenüber dem MWS wichtige Abgrenzungspunkte zu sein. Trotzdem wurden auch Fälle beschrieben, bei denen diese Abgrenzung nicht eindeutig getroffen werden konnte, sog. Overlap-Syndrome [39, 46-48].

Klinik. Klinische Symptome zeigen sich bei MWS-Patienten meist schon im Kindesalter, können aber auch erst im Erwachsenenalter manifest werden [11, 20]. Rezidivierend auftretende Fieberschübe werden als eher mild und von variabler Dauer beschrieben. Hinzu kommt ein allgemeines Unwohlsein, Glieder- und Muskelschmerzen [27, 49].

Weitere Gelenkbeteiligungen äußern sich in Arthralgien und Arthritiden, die meist symmetrisch ausgeprägt und von oligo- oder monoartikulärem Typ sind. Betroffen sind zumeist die großen Gelenke [20].

Eine Hautbeteiligung zeigt sich in dem allen CAPS gemeinsamen Urticaria-ähnlichen Exanthem, welches teils als juckend, teils als nicht juckend beschrieben wird. Histologisch findet sich in den betroffenen Hautarealen ein Infiltrat aus Neutrophilen und Lymphozyten [27].

Ophthalmologische Beschwerden äußern sich in Konjunktivitiden. In seltenen Fällen kommt es auch zu Episkleritiden und Iridozyklitiden [20].

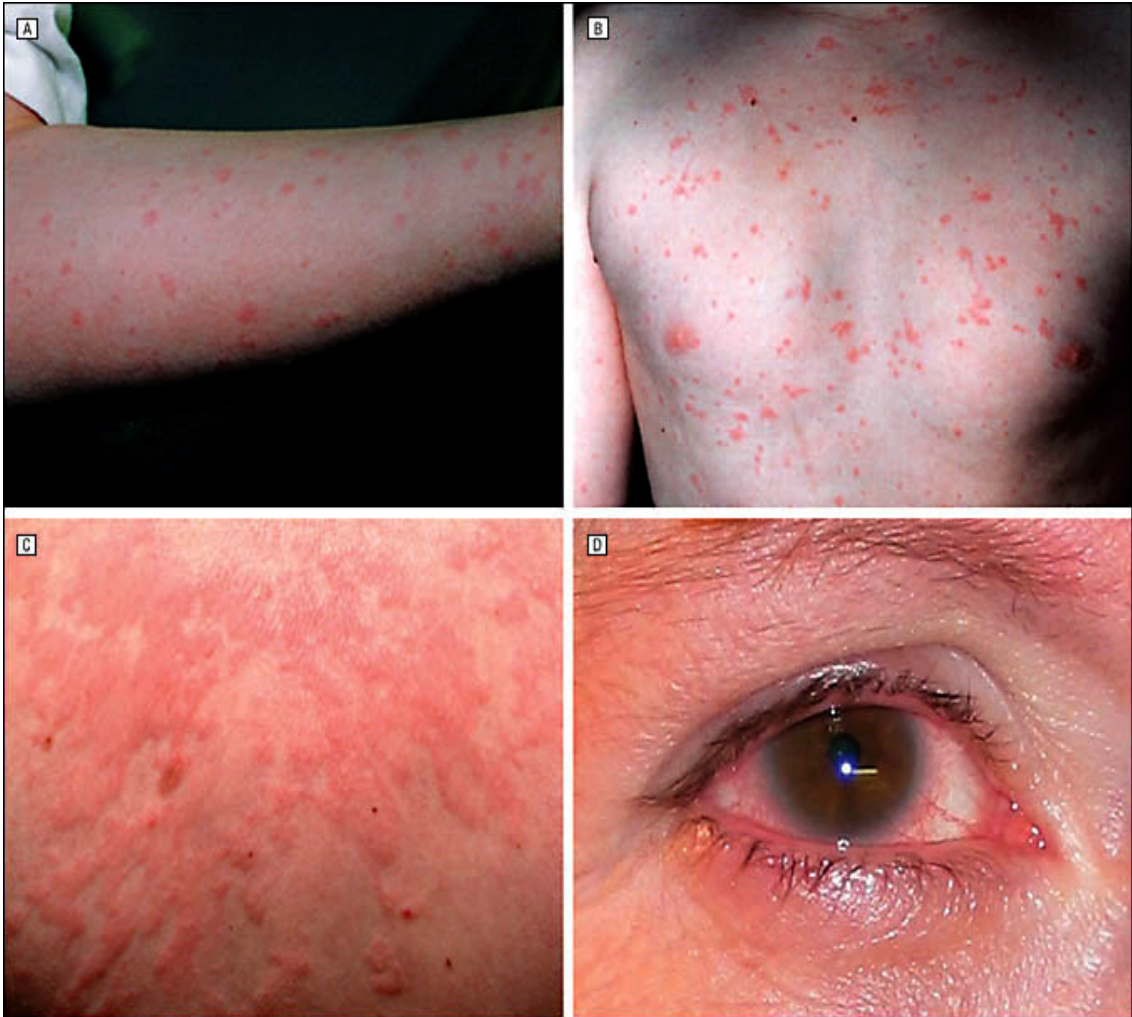
Mutationen im CIAS1 Gen können unterschiedliche phenotypische Ausprägungen haben. Aganna et al beschrieben z.B. ein periorbitales Ödem, welches bis dahin als charakteristisch für das *Tumornekrosefaktor- α -Rezeptor assoziierte periodische Syndrom* (TRAPS) galt [39].

Die schwerwiegendsten Komplikationen des MWS sind die progressive Hörminderung und eine sich entwickelnde Amyloidose. Bei der Hörminderung handelt es sich um eine sensorineurale Hörminderung, welche letztendlich in einem totalen Hörverlust münden kann. In 10-50% der Fälle kommt es zur Ausbildung einer systemischen Amyloidose [49], welche schwerwiegende Organschäden bis hin zum völligen Funktionsverlust des betroffenen Organs hervorrufen kann.

Labor. Während eines akuten Schubes zeigen sich eine Leukozytose mit Neutrophilie sowie erhöhte Entzündungsparameter, wie das CRP, die BSG und das SAA [50, 51]. Bei MWS und CINCA Patienten wurden sowohl im akuten Schub als auch im beschwerdefreien Intervall erhöhte Werte für das IgD beobachtet [50]. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse über die Pathogenese der CAPS erwartet man auch bei MWS Patienten erhöhte Werte für das Zytokin Interleukin-1 β [52].

Gerbig et al berichten über erhöhte Interleukin 6 Werte während symptomatischen Episoden bei MWS Patienten [53].

Abbildung 2, klinische Merkmale MWS



aus Leslie et al. [54]; Bild A-C: urticarielle Exantheme, Bild D: Konjunktivitis

1.4.1 Pathophysiologie

Ursache der CAPS sind Mutationen im CIAS1 Gen auf Chromosom 1q44 [34]. Hierbei handelt es sich um heterogene Missense Mutationen, die v.a. in Exon 3 lokalisiert sind und die NACHT Domäne des Cryopyrins betreffen [48]. Seit der Erstbeschreibung der CIAS1 Mutationen durch Cuisett 1999 wurden 115 Mutationen identifiziert und in der online Datenbank „infevers“ registriert [55].

1.4.1.1 CIAS1/PYPAF1/NALP3-Gen

Hoffmann et al beschrieben Mutationen im CIAS1-Gen bei Patienten mit FCAS und MWS, welche für ein Protein namens Cryopyrin kodieren [35]. Synonym verwendete Namen sind *pyrin-containing apaf-1-like Protein* (PYPAF1) [56] oder *NACHT LRR PYD containing Protein 3* (NALP3) [57]. Das CIAS1-Gen liegt auf Chromosom 1q44 [34], besteht aus 9 Exons und kodiert für eine open reading frame (ORF) von 3105 Basenpaaren mit 2 potentiellen Startcodons im Exon 1 und einem Stopcodon in Exon 9 [35].

Exprimiert wird das CIAS1-Gen vor allem in polymorphkernigen Zellen und in Chondrozyten [58]. Das könnte eine Erklärung für die Gelenkprobleme bei MWS- und CINCA-Patienten sein [51].

Cryopyrin. Das Cryopyrin/NALP3 besteht aus 3 Domänen, einer N-terminalen PYD (*Pyrin*)-Domäne, einer zentralen *Nucleotide binding site* NBS/NACHT (*NAIP*, *CIITA*, *HETE*, *IP1*)-Domäne und einer C-terminalen LRR (*Leucin-Rich-Region*)-Domäne [35].


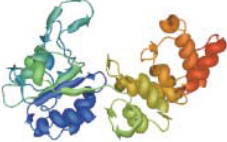

Damit gehört das Cryopyrin zur Gruppe der *NACHT-LRR-PYD-containing Proteins* (NALP). Diese NALPs sind wichtige Bestandteile von Multiproteinkomplexen, den sogenannten Inflammasomen, die an der Aktivierung von Caspasen und der Prozessierung von Interleukin-1 β beteiligt sind [57].

Bis heute sind 14 verschiedene Unterformen von NALPs bekannt, die, zusammen mit 5 Mitgliedern der *Nucleotide Oligomerization Domain* (NOD)-Subfamilie sowie dem *ICE Protease Activating Factor* (IPAF), dem *Neuronal*

Apoptosis Inhibitor Protein (NAIP) und dem *MHC Class II Transcription Activator* (CIITA), zur Gruppe der *NOD-like Receptors* (NLRs) gehören [59].

Die NLRs wiederum gehören zusammen mit den *Toll-like Receptors* (TLRs), den TREM Receptors und den *C-type Lectin Receptors* (CLRs) zu den sogenannten *pattern-recognition receptors* (PRRs), die mit ihrer Fähigkeit *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) zu erkennen, das Immunsystem befähigen, zwischen verschiedenen Pathogenen zu unterscheiden und eine entsprechende Immunantwort auszulösen [60].

Abbildung 3, Aufbau des Cryopyrins

Role of the domain	Ligand sensing domain	Oligomerization domain	Recruitment domain
Domains found in caspase activating platforms	LRR WD40	NB-ARC NACHT	DD DED CARD PYD
Structure			
Type of fold	Repetitive Fold	AAA+/NOD Fold	Death Fold

aus Martinon und Tschopp 2004 „inflammatory caspases“ [61]

Pyrimidomäne

Pawlowski et al beschrieben 2001 erstmals eine Proteindomäne, die bei mehreren Proteinen nachgewiesen werden konnte, welche an Apoptoseprozessen, Entzündungsreaktionen und bei der Regulierung der Immunantwort beteiligt sind [62]. Er benannte die Domäne PAAD, nach den Proteinfamilien, bei welchen diese Domäne gefunden wurde. *Pyrin*, *AIM* (*Absent in Melanoma*), *ASC* und *Death Domain-like* (DD). Martinon et al konnten eine strukturelle Ähnlichkeit im Aufbau von PYD zu den anderen Mitgliedern der Death Domain Superfamily, *Death Domain* (DD), *Death Effector Domains* (DED) und *Caspase recruitment domains* (CARD) zeigen und beschrieben somit PYD als 4. Mitglied der Familie [63]. Diese Domänen wurden

bei mehreren Proteine gefunden und spielen eine wichtige Rolle bei der Apoptose und dem Ablauf der Entzündungskaskade. Aufgabe der PYD ist die Vermittlung von Protein-Protein Interaktionen zwischen verschiedenen PYD enthaltenden Proteinen [62]. Dadurch werden entscheidende Schritte für den Ablauf der Apoptose und die Aktivierung der Pro-Caspase-1 und des NF- κ B vermittelt [56, 64].

NACHT-Domäne

Die NBS/NACHT-Domäne gehört zur NACHT-Subfamilie der NTPasen (*Nucleosid Triphosphat-asen*) [65].

Die NACHT Domäne enthält 7 verschiedene Motive einschließlich eines ATP/GTP-spezifischen P-loops und einer Magnesium binding site [65]. Im Gegensatz zu den Toll like Rezeptoren, die sich auf der Zelloberfläche befinden und mit ihren LRRs für die Erkennung von extrazellulären Pathogenen zuständig sind, liegt die Aufgabe der Mitglieder der NACHT Familie in der Erkennung intrazellulärer Pathogene [66]. Exprimiert werden sie v.a. in Phagozyten, Makrophagen und intestinalen epithelialen Zellen [66]. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit der verwandten NB-ARC- (*nucleotide-binding domain shared by Apaf-1, certain R gene products and CED-4*) Domäne der Apoptose regulierenden Proteine CED-4 und Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor 1*) [67], nimmt man an, dass die NACHT Domäne als Oligomerisationsdomäne fungiert, die einen wichtigen Baustein in den Signaltransduktionskomplexen darstellt [65, 68].

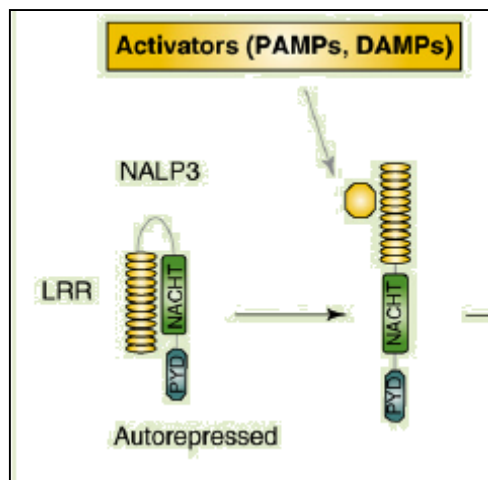
Die eine NACHT-Domäne enthaltenden Proteine vermitteln ihre Effekte auf Entzündungsvorgänge durch 2 verschiedene Wege:

- 1) der Aktivierung der Caspase 1, einer Protease, die von der Interleukin-1 β Vorgängerstufe pro-Interleukin-1 β einen Peptidrest abspaltet und somit in die aktive Form, das Interleukin-1 β überführt [69] und
- 2) der Aktivierung der Familie der NF- κ B Transkriptionsfaktoren [68].

LRR-Domäne

Die Länge der LRR Domäne variiert zwischen 20 bis 29 Aminosäuren [70]. Bis 1995 waren 60 eine LRR Domäne enthaltende Proteine mit ganz unterschiedlichen Funktionen bekannt [70]. Eine wichtige Funktion der LRRs ist die Erkennung extra- und intrazellulärer Pathogene. So besitzen zum Beispiel Toll-like Rezeptoren extrazellulär sitzende LRRs, die als Rezeptoren für mikrobiologische Pathogene fungieren und in Verbindung mit der intrazellulären Toll/IL-1 Rezeptor (TIR) Domäne befähigt sind, proinflammatorische Signale weiterzuvermitteln [71]. Auf intrazellulärer Ebene erkennen die LRRs bakterielle Zellwandbestandteile z.B. Peptidoglykan, bzw. die allen Bakterien gemeinsame bioaktive Form davon, das Muramyl Dipeptide (MDP) [72, 73]. LRRs sind also aufgrund ihrer Verbindung zu NBS-Domänen, die in Aktivierung und Weiterleitung inflammatorischer Signalkaskaden involviert sind, in der Lage, eine Immunantwort auszulösen [74]. LRRs zeigen aber auch eine inhibierende Wirkung. Ungebundene LRRs unterdrücken die Oligomerisation der NACHT Domäne solange, bis der stimulierende Ligand bindet und somit diese Autoinhibition aufhebt [64].

Abbildung 4, Autoinhibition

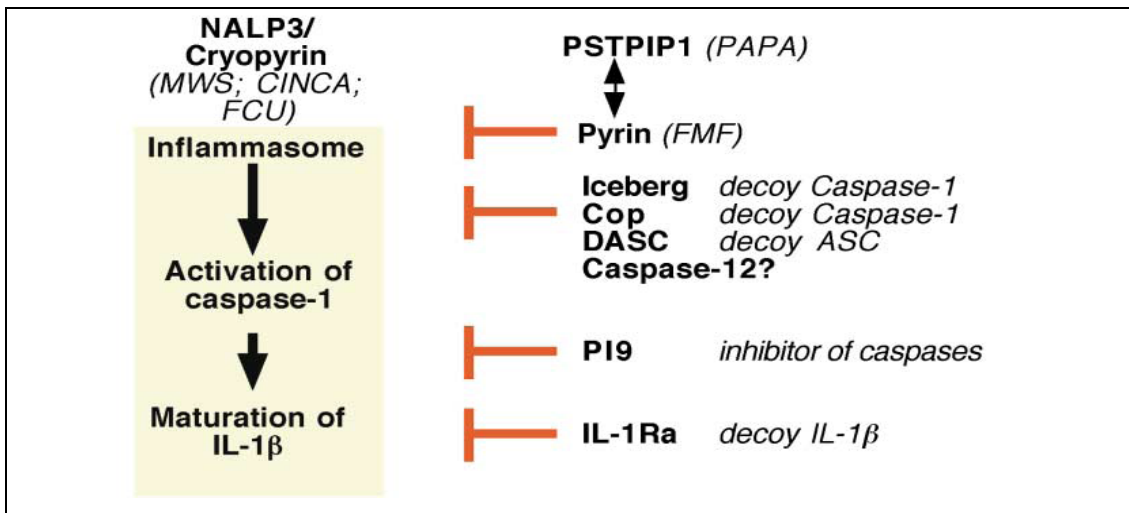


aus McDermott und Tschopp 2007 [59]. Das initial autoinhibierte NALP3 wird durch virale (RNA), bakterielle (PGN, toxins) (PAMPs) oder endogene Komponenten (Harnsäurekristalle, MSU, ATP) (DAMPs) aktiviert.

1.4.1.2 Signalkaskase

Auf die einzelnen Bestandteile der Signalkaskade wird im nächsten Kapitel ausführlicher eingegangen. Nachdem das Inflammasom aktiviert wurde, kommt es zur Aktivierung der Caspase 1, was wiederum zur Reifung des Interleukin-1 β führt.

Abbildung 5, NALP3 Signalkaskade



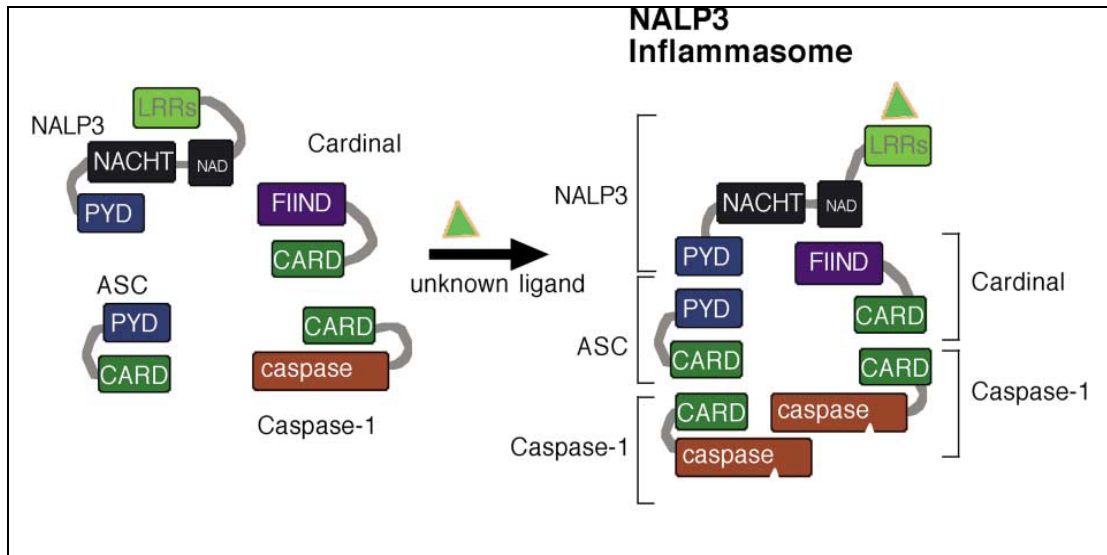
modifiziert nach Martinon und Tschopp 2004 „inflammatory caspases“ [61]

Auf dem Weg von der Aktivierung des Inflammasoms, bis zur Reifung des Interleukin-1 β , gibt es verschiedene Proteine und Enzyme, die diesen Prozess auf verschiedenen Ebenen blockieren.

1.4.1.3 Inflammasom

Das NALP3 Inflammasom ist ein multimerischer Proteinkomplex, der an der Weiterleitung der inflammatorischen Signalkaskade und damit in die Aktivierung des proinflammatorischen Zytokins proInterleukin-1 β (proIL-1 β) bzw. seiner aktiven Form, das Interleukin-1 β wesentlich beteiligt ist [75]. Neben dem Cryopyrin/NALP3 Protein gehören zum Inflammasom noch das Adaptorprotein ASC (Apoptosis associated speck-like protein containing a CARD), die Caspase-1 und der *CARDINAL* (CARD Inhibitor of NF- κ B-activating Ligands) [59].

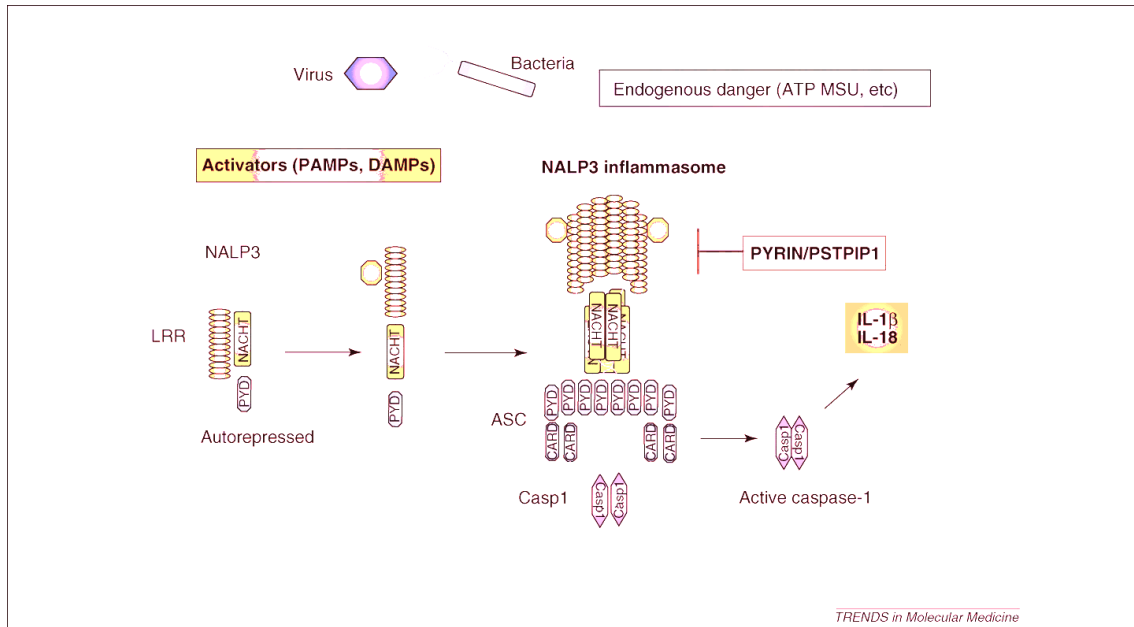
Abbildung 6, Bestandteile des Inflammasoms



aus Martinon und Tschopp 2004 „inflammatory caspases“ [61]; links: die einzelnen Bestandteile des Inflammasoms im Ruhezustand. rechts: das aktivierte Inflammasom.

Über die Aktivatoren und Modulatoren des Inflammasoms ist bis jetzt noch recht wenig bekannt. Man ist sich einig, dass für die Aktivierung und Ausschüttung des Interleukin-1 β verschiedene Signalwege in Frage kommen. So konnte man zeigen, dass sowohl exogene als auch endogene Faktoren zur Aktivierung der Inflammasoms führen. Ein bekannter exogener Aktivator ist der bakterielle Zellwandbestandteil MDP (Muramyl-dipeptide), der von Toll-like Rezeptoren erkannt wird, welche dann eine Entzündungskaskade auslösen [76]. Als endogene Faktoren konnten von Martinon et al Harnsäurekristalle identifiziert werden [77]. Mariathasan et al beschrieben eine Inflammasom-aktivierende Wirkung von Cryopyrin in Abhängigkeit von ATP und als Antwort auf Toxinexposition [78]. Das ATP wirkt hierbei als aktivierender Ligand für den P2X₇ Rezeptor, der neben den Toll-like Rezeptoren zu einer Aktivierung des Inflammasoms führen kann [79].

Abbildung 7, Inflammasomaktivierung



aus McDermott und Tschopp 2007 [59]

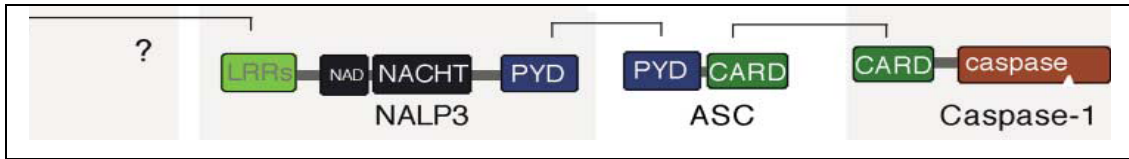
Das aktivierte NALP3 oligomerisiert und rekrutiert ASC und Caspase-1, was in einer Caspase-1 Prozessierung und Aktivierung resultiert. Die Caspase-1 spaltet und aktiviert dann die Vorläuferstufen von IL-1 β und IL 18. Das Inflammasom wird durch Pyrin und dessen Interaktionspartner PSTPIP1 inhibiert. CARD, CARD domain; LRR, Leucine-rich domain; NACHT, NACHT domain; PGN, Peptidoglycan; PYD, Pyrin domain.

Der Aufbau und die Funktion der einzelnen Bestandteile des Cryopyrins wurden bereits im Kapitel 1.5.1 ausführlich beschrieben. Im Folgenden wird näher auf die übrigen Bausteine des Inflammasoms eingegangen.

1.4.1.4 Apoptosis associated speck-like Protein (ASC)

Das Apoptosis associated speck-like Protein (ASC) kodiert für ein 22 kDa schweres Protein, das aus einer CARD und einer PYD Domäne besteht [80]. Es besitzt somit die ideale Voraussetzung als Adaptorprotein zwischen CARD- und PYD- enthaltenden Proteinen. ASC wird v.a. in epithelialen Zellen und Monozyten exprimiert [81]. Innerhalb des IL-1 β Prozessierungsvorgangs kommt dem ASC eine entscheidende Vermittlerrolle zwischen dem Cryopyrin und der Procaspase-1 zu. Mit seiner PYD-Domäne dockt es an die PYD-Domäne des NALP3 [57] und mit seiner CARD-Domäne an die CARD-Domäne der Procaspase-1 an [82]. Abhängig vom Ausmaß der Expression des ASC wirkt dieses einerseits aktivierend, andererseits inhibierend auf die ProCaspase-1 und die daraus resultierende Sekretion von IL-1 β [82].

Abbildung 8, Vermittlerrolle von ASC



aus Martinon und Tschopp 2004 „inflammatory caspases“ [61]

1.4.1.5 CARDINAL

CARDINAL setzt sich zusammen aus einer CARD Domäne und einer FIIND (*function to find*) Domäne, wobei es wohl eher eine untergeordnete Rolle in der Entstehung von Interleukin-1 β spielt. Es scheint eher eine Funktion des Inflammasoms als Verbindung mit dem Zytoskelett zu haben [75].

1.4.1.6 Caspasen

Die Caspase 1 wurde erstmals 1989 als Enzym identifiziert, welches für die Weiterverarbeitung des proinflammatorischen Zytokins pro-Interleukin-1 β in Monozyten verantwortlich ist [83, 84]. Bis jetzt wurden 13 verschiedene Caspasen beim Menschen und bei Mäusen identifiziert, wobei die Caspasen 4 und 5 nur beim Menschen vorkommen [85]. Caspasen erkennen Tetrapeptidsequenzen und spalten diese Peptidbindungen hinter der Aminosäure Aspartat [61]. Die Caspasen können weiter in 2 Gruppen unterteilt werden: Initiatorcaspasen (-1, -2, -4, -5, -8, -9, -10, -11 und -12) und Effektorcaspasen (-3, -6, -7). Die Aktivierung der Initiatorcaspasen erfolgt über eine Dimerisierung/Oligomerisierung der als inaktive Monomere vorliegenden Caspasen. Die Effektorcaspasen werden von den Initiatorcaspasen aktiviert [61]. Ein Adaptor für die Aktivierung der Caspase-1 ist das bereits oben beschriebene PYRIN-CARD Protein ASC. Über eine CARD-CARD Interaktion induziert ASC die Oligomerisation der proCaspase 1 [86].

Eine weitere Untergruppe bilden die Caspasen 1, -4, -5, -11 und -12. Sie bilden die Gruppe der Inflammatorischen Caspasen. Ihre Hauptaufgabe liegt in der Regulierung von Entzündungsprozessen. Inflammatorische Caspasen haben an

ihrem N-terminalen Ende eine CARD-Domäne, mit der sie über Protein-Protein Interaktionen eine Verbindung zu anderen CARD-Domäne enthaltenden Proteinen herstellen kann. Die Bedeutung der Caspase-1 für die Bildung von Interleukin-1 β konnten Kuida et al 1995 nachweisen. Sie konnten zeigen, dass Caspase-1-defiziente Mäuse einen Defekt in der IL-1 β Reifung aufweisen und somit den Wirkungen von Endotoxinen standhalten konnten [87].

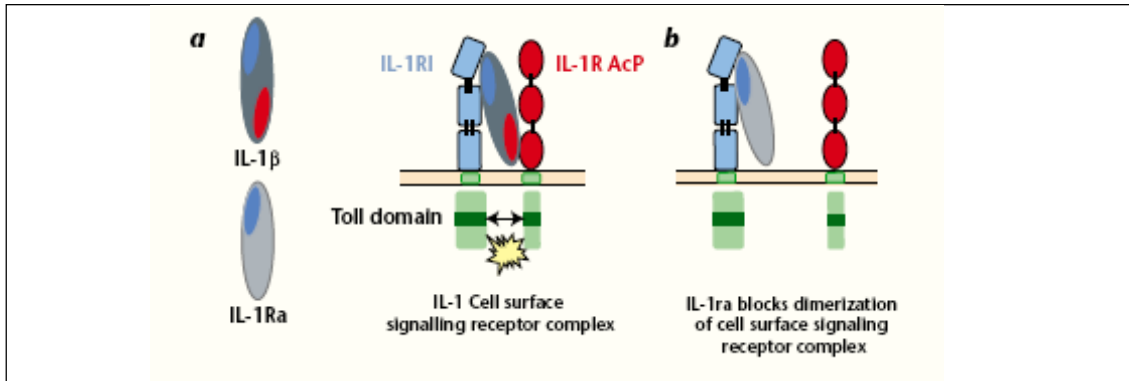
Die Caspase 1 ist auch unter dem Namen *Interleukin-1 β converting enzyme* (ICE) bekannt. Ihre Aufgabe besteht in der Spaltung des Vorläuferzytokins pro-IL-1 β hinter der Aminosäure Aspartat an Position 116, wodurch das reife Interleukin-1 β entsteht [69]. Ein weiteres Substrat für die Caspase 1 ist das pro-Interleukin 18, durch dessen Spaltung das Zytokin Interleukin 18 entsteht [69].

1.4.1.7 Interleukin 1 β

Interleukin-1 β wird als 31 kDa große Vorstufe, das pro-Interleukin-1 β (pro-IL-1 β) synthetisiert. Um in die 17,5 kDa große aktive Form gebracht zu werden, ist die Spaltung von pro-IL-1 β durch das *Interleukin-1 β converting enzyme* (ICE)/Caspase 1 notwendig. In die aktive Form gebracht, erfolgt die Sekretion in den extrazellulären Raum [82, 88].

Es existieren 2 Rezeptoren für Interleukin 1 auf der Zelloberfläche. Der *IL-1 type 1 receptor* (IL-1R1) ist an der Signaltransduktion beteiligt, der *IL-1 type 2 receptor* (IL-1R2) bindet zwar IL-1, bewirkt aber keine Signaltransduktion [88]. IL-1 β bindet zunächst mit geringer Affinität an den Rezeptor, wodurch noch keine Transduktion ausgelöst wird. Der durch diese Bindung entstandene Komplex bindet das *IL-1-Rezeptor akzessorische Protein* (IL-1R1AcP). Dadurch entsteht eine hohe Bindungsaffinität des IL-1 β zum Rezeptorkomplex und die Signaltransduktion wird ausgelöst. [88, 89]

Abbildung 9, IL-1 β Rezeptorsignalkomplex



aus Dinarello 2003 „setting the cytokine trap for autoimmunity“ [89] Blocking IL-1 activity. **a**, Interleukin-1 β besitzt 2 verschiedene Rezeptorbindungsstellen (rot und blau). Der IL-1R1 bindet eine Seite und das IL-1R AcP bindet die zweite Seite. Der daraus resultierende Komplex aktiviert die Zelle. Der natürlich vorkommende IL-1 Rezeptorantagonist (IL-1Ra) besitzt nur die Typ 1 Rezeptorbindungsstelle.

Das IL-1 β vermittelt eine Vielzahl von Reaktionen und beeinflusst unterschiedliche Vorgänge im Körper.

So spielt IL-1 β eine Schlüsselrolle als wichtiges proinflammatorisches Zytokin.

IL-1 β wirkt auf die Transkription bestimmter proinflammatorischer Gene.

3 Gene, die besonders auf IL-1 β ansprechen, kodieren für die Enzyme induzierbare Stickoxidsynthase (iNOS), Cyclooxygenase 2 (COX2) und Phospholipase A2 (PLA2), deren Produkte starke inflammatorische Wirkung besitzen [90].

Interleukin-1 β gehört zu den stärksten Induktoren der Cyclooxygenase 2 (COX2) und vermittelt dadurch eine Vielzahl weiterer Effekte. So bewirkt es z.B. als starkes endogenes Pyrogen die Entstehung von Fieber [90, 91].

Erhöhte Interleukin-1 β Werte wurden unter anderem bei Patienten mit viralen, bakteriellen und parasitären Infektionen gefunden. Außerdem auch bei manchen Tumorerkrankungen, Leukämiepatienten sowie bei Patienten, die an einer Pankreatitis erkrankt waren [90].

Auswirkungen auf bestimmte Laborparameter zeigen sich z.B. im stimulierenden Effekt auf die SAA Produktion in den Hepatozyten während der Akute-Phase-Antwort [51].

Desweiteren hat das IL-1 β Einfluss auf weitere Zytokine wie z.B. das Interleukin 6 oder auch auf TNF α [90].

1.4.2 Diagnostik

Komplikationen des Muckle-Wells-Syndroms sind eine lebensbedrohliche Amyloidose und das Auftreten einer progressiven sensorischen Hörminderung, durch welche die Patienten an Lebensqualität einbüßen.

Daher ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung anzustreben, um durch eine entsprechende Therapie das Auftreten dieser Komplikationen hinauszuzögern bzw. zu verhindern.

Vor allem die ausführliche Anamnese und eine sorgfältige Befunderhebung sind wichtige Punkte für eine rasche Diagnose, wobei hier die Erfahrung des Untersuchers ein wesentlicher Punkt ist. Bei der Verdachtsdiagnose „Autoinflammatorisches Syndrom“ spielt als weiterer Schritt die molekulargenetische Diagnostik eine wichtige Rolle. In den meisten Fällen kann hier die Verdachtsdiagnose bestätigt werden, wobei es auch Fälle gibt, bei denen die genetische Untersuchung keine Hinweise auf eine Mutation liefern kann und allein die klinische Symptomatik als Diagnosekriterium herangezogen wird [50, 92].

1.4.3 Therapie

Hawkins et al berichten 2004 über Therapieerfolge in der Behandlung von 3 MWS Patienten mit dem Interleukin-1-Rezeptor Antagonisten (IL-1-Ra) Anakinra [51].

Anakinra ist aus der Behandlung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) bekannt [93] und seit 2001 in Deutschland zugelassen. Hierbei handelt es sich um einen rekombinanten humanen Interleukin-1-Rezeptor Antagonisten, der die Bindung von IL-1 β an den IL-1-Rezeptor kompetitiv hemmt.

Hawkins beschreibt eine rasche Besserung der krankheitsdefinierenden Symptome kurz nach Beginn der Therapie mit Anakinra. Bereits 4 Stunden nach Verabreichung von 100mg/d s.c. als Initialdosis kam es zu einer deutlichen Reduzierung der Entzündungsreaktion. Nach 7 Tagen fielen die Werte für das Serumamyloid A (SAA) unter die Normgrenze. Auch nach Halbierung der Dosis auf 50mg/d nach 2 Wochen zeigte keiner der Patienten

Anzeichen der Erkrankung wie Exanthem, Fieber, Konjunktividen oder Gelenkschmerzen. Auch die Entzündungsparameter zeigten unter Anakinratherapie keine auffälligen Werte. Ähnliche Ergebnisse zeigen Studien von Kuemmerle-Deschner. Nach bereits 2 wöchiger Therapie mit Anakinra zeigten die behandelten Patienten einen deutlichen Rückgang der krankheitsspezifischen Symptome sowie der laborchemischen Entzündungsparameter [94] (*eingereicht*).

Rynne berichtet von einer 59-jährigen Patientin, die trotz fehlenden Mutationsnachweises klinisch deutliche Zeichen eines MWS mit überlappenden Anteilen eines FCAS und eines CINCA-Syndroms zeigte. Auch diese Patientin zeigte eine rasche Besserung auf Anakinra. Zudem stellte sich unter Anakinratherapie eine nachweisbare Besserung ihrer Hörminderung ein. Audiometrisch konnte eine Hörverbesserung von 15-30 dB im Frequenzbereich von 250-4000 Hz auf jedem Ohr festgestellt werden, so dass die Patientin nicht mehr auf Hörgeräte angewiesen war [92].

Auch Mirault et al berichten von einer 22-jährigen MWS Patientin mit nachgewiesener E311K Mutation. Nach 3 Monaten Therapie mit Anakinra war die Patientin nicht mehr auf ihre Hörgeräte angewiesen. Ein daraufhin durchgeführtes Audiogramm bestätigte die beinahe vollständige Regression der Hörminderung [95].

Auch in der Anakinra-Behandlung des FCAS und des CINCA-Syndroms zeigen sich gute Ergebnisse [96, 97]. Zudem werden in der Therapie des PAPA-Syndroms und des TRAPS Erfolge bei der Behandlung mit Anakinra beschrieben [98, 99].

Nebenwirkungen von Anakinra sind das erhöhte Infektionsrisiko [100] und lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle.

Ein weiterer Nachteil von Anakinra ist die kurze Halbwertszeit und die sich daraus ergebende Notwendigkeit der täglichen Applikation.

Zur Zeit laufen Studien mit einem humanen monoklonalen anti-IL-1 β Antikörper, namens Canakinumab, der eine längere Halbwertszeit besitzt und deshalb in längeren Intervallen verabreicht werden kann.

1.5 Differentialdiagnosen

Wie oben bereits erwähnt ist die klare Abgrenzung zwischen den verschiedenen CAPS nicht immer möglich. Wichtige Differentialdiagnosen des MWS sind natürlich die anderen CAPS, das FCAS und das CINCA Syndrom.

Als weitere Differentialdiagnosen kommen die ebenfalls oben bereits genauer beschriebenen anderen Autoinflammatorischen Syndrome (FMF, TRAPS, HIDS PAPA) sowie das PFAPA-Syndrom in Betracht.

Erläuterung über den weiteren Aufbau der Arbeit

Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilen mit unterschiedlichen Fragestellungen. Zur besseren Übersicht werden im Folgenden beide Teile nacheinander dargestellt. Zunächst folgen die Punkte „Material und Methoden“, „Ergebnisse“ und „Diskussion“ zur ersten Fragestellung, danach entsprechend die jeweiligen Punkte zur zweiten Fragestellung der Arbeit.

2 Fragestellung

Ziel der Arbeit Teil A

Unklares Fieber ist ein Symptom, das den behandelnden Arzt in alle differentialdiagnostischen Richtungen blicken lassen muss. Hierbei spielt die Erfahrung des Untersuchers eine große Rolle, v.a. bei so seltenen Erkrankungen wie dem MWS. In vielen Fällen wird die Diagnose MWS oft verspätet gestellt und somit eine sich anschließende Therapie verzögert eingeleitet. Daraus resultiert auch, dass Komplikationen der Erkrankung spät behandelt werden. Oftmals haben Familien, in denen ein oder mehrere Mitglieder erkrankt sind, unzählige Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte hinter sich, was nicht nur wegen der Arzt- bzw Krankenhauskosten, sondern auch indirekt aufgrund der eventuellen Verdienstauffälle des begleitenden Elternteils eine hohe finanzielle Belastung darstellt. Trotzdem ist aus wirtschaftlicher Sicht die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung, im Sinne einer Screeninguntersuchung, nicht bei allen Patienten mit FUO möglich.

Frage: Gibt es klinische Parameter, die bei der Vorstellung von Kindern mit unklarem Fieber auf ein MWS hindeuten und somit die aufwändige und teure molekulargenetische Untersuchung rechtfertigen?

Das Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war es

- 1) einen neu entwickelten Fragebogen als „differentialdiagnostisches Hilfsmittel“ anzuwenden,
- 2) anhand dieses Fragebogens klinische und laborchemische Merkmale von MWS Patienten mit einer Fieberkontrollgruppe zu vergleichen und
- 3) anhand der klinischen Merkmale ein Hochrisikoprofil für die Diagnose MWS zu erstellen.

Ziel der Arbeit Teil B

Es wurde beobachtet, dass Patienten mit unterschiedlichen MWS Mutationen ähnliche klinische Symptome zeigen und dass Patienten mit gleicher MWS Mutation sehr verschiedene Krankheitsverläufe aufweisen. Aufgrund der großen Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes bei Patienten mit CIAS 1 Mutationen, ist eine klare Genotyp/Phänotyp Korrelation kaum möglich.

Frage: Gibt es klinische oder laborchemische Parameter, anhand derer man eine Aussage über den Verlauf bzw. die Schwere der Krankheitsausprägung treffen kann?

Ziel des zweiten Teils der Arbeit war es

- 1) klinische und laborchemische Merkmale von verschiedenen MWS Mutationen am Beispiel E311K/nicht E311K Mutation miteinander zu vergleichen,
- 2) einen neu entwickelten Muckle-Wells-Syndrom Krankheitsaktivitäts-score (MWS-DAS) anzuwenden und damit das Outcome der Patienten zu definieren und
- 3) ein Hochrisikoprofil für den Krankheitsverlauf/Outcome von MWS Patienten zu erstellen, mit der Frage: „Welche Variable korreliert mit einem schwerem Verlauf?“

3 Teil A: Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie über Patienten mit unklaren rezidivierenden Fieberschüben sowie MWS-Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 11/1992 und 01/2007 ambulant oder stationär vorstellten. (Beteiligte Zentren: 1. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, 2. Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg, 3. Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie in Sankt Augustin, 4. Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen, 5. Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des Landeskrankenhauses Bregenz)

Diese Studie wurde von einer lokalen Ethikkommission genehmigt. (Ethiknummer 325/2007B01; 326/2007B01)

Einschlusskriterien. In diese Studie eingeschlossen wurden Kinder und Erwachsene mit 1) unklaren rezidivierenden Fieberschüben, 2) rezidivierendem Fieber, bei denen klinisch der Verdacht auf ein autoinflammatorisches Syndrom geäußert wurde, sowie 3) Patienten mit nicht periodischem Fieber, die aufgrund einer positiven Familienanamnese bezüglich unklarer Fieberschübe abgeklärt wurden. Desweiteren Patienten, bei denen 4) molekulargenetisch ein Muckle-Wells-Syndrom nachgewiesen werden konnte sowie Probanden mit einer 5) Mutation im CIAS1 Gen, die von der klinischen Ausprägung als FCU/MWS overlapping eingeordnet wurden und Patienten, die 6) ein klares klinisches Bild eines Muckle-Wells-Syndroms zeigten, ohne Nachweis einer Mutation im CIAS1 Gen.

Ausschlusskriterien. Ausgeschlossen wurden Patienten mit definiertem anderen periodischen Fiebersyndrom sowie Patienten mit der gesicherten Diagnose einer anderen Erkrankung, welche mit Fieber einhergeht. Desweiteren Patienten mit dem klinischen Bild eines CINCA Syndroms sowie

Patienten mit einer Mutation im CIAS-1 Gen und einer zusätzlichen Assoziation mit einer anderen autoinflammatorischen Erkrankung.

Datenerhebung. Um die Gemeinsamkeiten bzw. die Unterschiede klinischer Symptome zwischen der Gruppe der Fiebersyndrompatienten und der Gruppe der MWS-Patienten herauszuarbeiten, wurde ein Fragebogen verwendet, der eigens für diese Studie erstellt wurde. (Fragebogen, Abb. 10, siehe Anhang). Hierbei handelt es sich um einen, vor Beginn der Datenerhebung, interdisziplinär entwickelten Konsensusfragebogen.

Die in diesem Fragebogen erhobenen Items berücksichtigen die in der Literatur beschriebenen wichtigsten klinischen Symptome der in frage kommenden Differentialdiagnosen.

Alle Daten wurden anhand der zur Verfügung stehenden Patientenakten sowie anhand der elektronisch gespeicherten Befunde erhoben. Konnten aufgrund fehlender Akten oder mangelnder Dokumentation Befunde nicht erhoben werden, so wurden die Patienten telefonisch befragt.

3.2 Fragebogen

(kursiv = Namen der Items in Tabelle im Ergebnisteil)

3.2.1 Demographische Daten

In die **demographischen Daten** gehen das Alter (*age range*), das Geschlecht (*sex*) der Patienten und das Alter bei Diagnosestellung (*average age at diagnosis*) ein. Als Diagnosedatum wurde bei den MWS Patienten das Datum des genetischen Nachweises, bei den übrigen Patienten das Datum des erstmaligen Vorstellens wegen der Beschwerden herangezogen.

Daraus wurden die weiteren Items (*median age at diagnosis, male / female ratio*) bestimmt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten (*No. of patients*) wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Der Gruppe der Fiebersyndrompatienten wurden alle Patienten zugewiesen, die unter die Einschlusskriterien 1-3 fielen (1. unklare rezidivierende Fieberschüben, 2. rezidivierendes Fieber, bei klinischem

Verdacht auf Vorliegen eines autoinflammatorischen Syndroms, 3. Patienten mit nicht periodischem Fieber, aber positiver Familienanamnese bezüglich rezidivierender unklarer Fieberschübe). In die Gruppe der MWS-Patienten wurden alle Probanden aufgenommen, die unter die Kriterien 4-6 fielen (4. molekulargenetisch gesichertes MWS, 5. Mutation im CIAS1 Gen, plus klinisch FCU/MWS overlapping, 6. klares klinisches Bild eines Muckle-Wells-Syndroms, ohne Nachweis einer Mutation im CIAS1 Gen).

Als Beobachtungszeitraum (*mean follow up*) wurde die Zeit von Diagnosestellung bis Zeitpunkt dieser Untersuchung bestimmt.

3.2.2 Klinik / Symptome, Behandlung, Mutation

In den Teil der klinischen Symptome fließen eine Vielzahl verschiedener Merkmale von unterschiedlichen Organsystemen mit ein. Das Auftreten der Symptome wurde anhand vorher festgelegter Zielgrößendefinitionen bestimmt.

3.2.2.1 Fieberschübe (*fever episodes*)

Zunächst wird nach Fieberschüben gefragt. Weitere Charakteristika berücksichtigen die durchschnittliche Dauer des Fiebers in Tagen (*duration*), sowie die durchschnittliche Temperaturhöhe während eines Fieberschubes in °C (*average temperature*).

Um den Verlauf des Fiebers zu erfassen, wurde erhoben in welchem Alter die Fieberschübe zum ersten Mal auftraten (*first presentation*), wieviele Schübe die Patienten in den ersten 12 Monaten nach Beginn der Erkrankung hatten (*no. of fever episodes*) und ob das Fieber in der Zwischenzeit sistiert (*fever stopped*) und wenn ja, in welchem Alter (*age at feverstop*).

Ein Sistieren des Fiebers wurde angenommen, wenn die Fieberschübe seit mindestens 6 Monate ausblieben. Dabei war es unerheblich, ob das Sistieren spontan oder aufgrund einer medikamentösen Therapie stattfand.

3.2.2.2 Allgemeinanamnese (Constitutional features)

Die Allgemeinanamnese beinhaltet Leistungsabfall (*dec performance*), definiert als anamnestic Müdigkeit, Leistungsminderung und allgemeine Schlapheit.

Manche Patienten gaben auch retrospektiv Leistungsabfall an, wenn sie unter Therapie eine deutliche Leistungssteigerung bemerkten. Unter diesem Punkt wurde auch die Fatigue berücksichtigt, definiert als schwere Erschöpfung ohne körperliche Ursache, die nicht durch Schonung oder Ruhe zu beheben ist. Ausschlusskriterien: depressive Störungen, Angststörungen und körperliche Erkrankungen, die mit gesteigerter Ermüdbarkeit einhergehen.

Ein weiterer Punkt war das Auftreten einer Entwicklungsverzögerung (*developmental delay*), definiert als eine vom Arzt bestätigte Verzögerung der motorischen, der sprachlichen oder der Wachstums- und Pubertätsentwicklung.

Andere allgemeinanamnestische Punkte waren Gewichtsverlust (*loss of weight*), beim Kind definiert als nachweisbarer Perzentilenknick, beim Erwachsenen anamnestischer Verlust von > 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten, Nachtschweiß (*night sweat*), definiert als vermehrtes Schwitzen, so dass ein Hemdwechsel nötig ist und Haarausfall (*loss of hair*), definiert als anamnestisch vermehrter Haarausfall.

3.2.2.3 HNO (HNO)

Der Punkt HNO beinhaltet Symptome, die die Ohren, den Mund und die Augen betreffen.

Hier wird nach dem subjektiven Hörvermögen der Patienten gefragt (*hearing loss*) und ob eine Innenohrschwerhörigkeit durch eine audiologische Untersuchung bestätigt werden konnte (*verified by audiogram*).

Eine Schallleitungsschwerhörigkeit (*middle ear deafness*) wurde definiert als durch einen HNO-Arzt bzw. eine audiologische Untersuchung bestätigt.

Das Alter bei Auftreten der Schwerhörigkeit (*age at hearing loss*) wurde anhand des HNO Untersuchungsdatums bestimmt oder anamnestisch erfragt.

Als letzter Punkt wurde das Auftreten einer rezidivierenden Mittelohrentzündung (*rec. otitis media*) erfragt, definiert als >3 von einem Arzt bestätigten Mittelohrentzündungen pro Jahr.

Ophtalmologische Manifestationen (Eye) beinhalteten ein periorbitales Ödem (*periorbital edema*), definiert als anamnestisch „geschwollene Augen“ oder durch Arzt bestätigt, eine Konjunktivitis (*conjunctivitis*), definiert als von einem

Arzt bestätigt oder anamnestisch „rote Augen“, sowie das Auftreten einer Uveitis (*uveitis*) und eines Papillenödems (*papilla edema*), beide definiert als in augenärztlicher Untersuchung bestätigte Befunde. Periorbitale Schmerzen (*periorbital pain*) wurden als anamnestische Augenschmerzen definiert.

Orale Manifestationen. Dieser Punkt beinhaltet das Auftreten von Aphten (*oral ulcers*), definiert als anamnestische oder durch einen Arzt bestätigte vereinzelte Aphten, sowie eine aphtöse Stomatitis (*stomatitis*), definiert als anamnestische oder von einem Arzt bestätigte ausgeprägte Stomatitis aphtosa.

Eine rezidivierende Pharyngitis (*rec. pharyngitis*) war definiert als von einem Arzt bestätigt oder ein anamnestisch >2/Jahr geröteter Rachen mit vermehrt Halsschmerzen. Die Definition des Auftretens einer rezidivierenden Tonsillitis (*rec. tonsillitis*) waren anamnestische „Mandelentzündungen“ oder >2 von einem Arzt bestätigte Tonsillitiden pro Jahr.

3.2.2.4 Kardiopulmonale Manifestationen (*Cardio/Pulmonal*)

Kardiale Symptome beinhalten eine Hypertonie (*hypertension*), beim Kind definiert als eine permanente Erhöhung des syst./diast. RR >95. Perzentile der Altersnorm und beim Erwachsenen als wiederholt gemessener Blutdruck >139/89 mmHg nach Riva Rocci, sowie ein Herzgeräusch (*cardiac murmur*), definiert als vom Arzt beschrieben und kardiologisch abgeklärt.

Pulmonale Symptome beinhalten eine Pleuritis (*pleurisy*), definiert als durch Sonographie oder Röntgenuntersuchung bestätigte Pleuritis, rezidivierende Atemwegsinfekte (*rec respiratory disease*), definiert als anamnestisches Auftreten von >2 Atemwegsinfekten pro Jahr, sowie Brustschmerz (*thoracical pain*), definiert als anamnestische Angaben von Ruheschmerz, Belastungsschmerz und atemabhängige Schmerzen im Brustbereich.

3.2.2.5 Abdominale Manifestationen (*Abdominal*)

An abdominalen Beschwerden wurde das Auftreten von Bauchschmerzen (*abdominal pain*) erfragt, definiert als anamnestisches Schmerzempfinden im Bereich des Bauches, Schmerzen bei Palpation, Anspannen der Bauchdecke

und Anziehen der Beine. Das Auftreten einer Peritonitis (*peritonitis*) wurde erhoben, wenn diese von einem Arzt bestätigt wurde.

Eine Hepatosplenomegalie (*Hepatosplenomegalie*) war definiert als palpatorisch von einem Arzt beschrieben und in der Sonographie bestätigter Befund. Weitere Punkte waren eine durchgeführte Appendektomie (*Appendektomie*), eine Orchitis (*orchitis*), die definiert war durch anamnestische Angaben und einer Bestätigung von einem Arzt, sowie rezidivierende Gastroenteritiden (*rec Gastroenteritis*), definiert als anamnestisch >2/Jahr durchgemachte Gastroenteritiden.

3.2.2.6 Dermatologische Manifestationen (*Skin*)

Die Hautbeteiligung beinhaltet ein Exanthem (*rash*) sowie weitere Angaben zu den Eigenschaften des Exanthems, z.B. ob das Auftreten des Ausschlags kälteinduziert (*cold induced*) ist oder mit Fieber assoziiert ist (*associated with fever*). Des Weiteren wurde das Erscheinungsbild des Exanthems, makulös/makulopapulös (*makulös/makulopapulös*), erhoben, und ob das Exanthem juckend (*pruritus*) ist. Alle diese Items waren definiert als anamnestische Angaben und/oder von einem Arzt bestätigte Befunde.

3.2.2.7 Neurologische Manifestationen (*Neurological*)

Neurologische Symptome beinhalten Kopfschmerzen (*headache*), definiert als anamnestische Angaben, Parästhesien (*paresthesia*), definiert als anamnestische Sensibilitätsstörungen, Kribbeln, elektrisierende Schmerzen und schmerzhaftes Brennen, Anfallserscheinungen (*seizures*), definiert als anamnestische oder von einem Arzt bestätigte jegliche Art von Krampfleiden, unklaren Bewusstlosigkeiten, Absencen, Fieberkrämpfe oder Synkopen und kognitive Defizite (*cognitive deficiency*), definiert als Teilleistungsschwächen, Konzentrationsstörungen sowie anamnestische Angaben wie z.B.: „ist in der Schule schlechter geworden“.

3.2.2.8 Urogenitale Manifestationen (*Urinal tract/renal tract*)

Zu diesem Punkt zählt das Auftreten rezidivierender Harnwegsinfekte (*rec. UTIs*), definiert als anamnestische Angaben oder von einem Arzt bestätigt,

einer Hämaturie (*hematuria*), definiert als anamnestisch sichtbares Blut im Urin, oder dem Nachweis einer Mikrohämaturie oder Hämoglobulinämie sowie genitale Ulcera (*genital ulcers*), definiert als anamnestische „Geschwüre im Genitalbereich“ und/oder von einem Arzt beschriebene Ulzera.

Das Auftreten einer Proteinurie (*Proteinuria*) wurde anhand einer Urinstick Untersuchung (≥ 30 mg/dl) oder dem Nachweis von Eiweiß im 24h Sammelurin (> 300 mg/Tag) nachgewiesen.

3.2.2.9 Lymphknoten (*Lymph nodes*)

Dieser Punkt beinhaltet eine Lymphknotenschwellung (*lymph node swelling*) und die Lokalisation der Schwellung (*lokalisiert / generalisiert*). Beide Punkte sind definiert als palpatorisch von einem Arzt beschrieben und/oder in der Sonographie bestätigt.

3.2.2.10 Muskuloskelettale Manifestationen (*Joints*)

Dieser Punkt berücksichtigt das Auftreten von Arthralgien (*arthralgia*), einer Arthritis (*arthritis*) und Myalgien (*myalgia*). Arthralgien und Myalgien sind definiert als von einem Arzt bestätigte und/oder anamnestische Angaben von Gelenk- bzw. Muskelschmerzen. Als Definition einer Arthritis gilt die ärztliche Diagnose und/oder anamnestische Angaben, die mindestens 2 von 5 Arthritiskriterien (*calor, rubor, tumor, dolor, functio laesa*) erfüllen.

3.2.2.11 Familienanamnese (*family history*)

In der Familienanamnese wurden neben der Konsanguinität (*cons.*) verschiedene klinische Symptome erfragt wie Fieberschübe (*fever fmhx*), Nierenprobleme (*renal failure fmhx*), definiert als diagnostizierte Niereninsuffizienz oder dialysepflichtiges Nierenversagen, Hypertonie (*hypertension fmhx*), Hörminderungen bzw. Hörverlust (*hearing loss fmhx*). Desweiteren Gelenkbeschwerden wie Schmerzen (*arthralgia fmhx*) oder Entzündung (*arthritis fmhx*), Muskelschmerzen (*myalgia fmhx*) sowie eine Mitbeteiligung der Augen (*eye inv. fmhx*) in Form einer Konjunktivitis, Uveitis, einem Papillenödem, einem periorbitalen Ödem oder periorbitalen Schmerzen, das Auftreten von Hautexanthenen (*rash fmhx*) und Infektneigungen (*freq*

infection fmhx). Für die hier genannten Symptome gelten die gleichen Definitionen wie bereits oben beschrieben. Eine Infektneigung wurde definiert als anamnestisch gehäufte Infekte (> 8 Infekte/Jahr) und/oder eine von einem Arzt vorbeschriebene Infektanfälligkeit.

3.2.2.12 Behandlung, Mutation

Unter diesem Punkt spiegelt sich die Anzahl der mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra behandelten Patienten (*anakinra*) wieder sowie deren durchschnittliche Behandlungsdauer in Monaten (*duration*) bis zum Untersuchungszeitpunkt.

Ausserdem wurde erhoben, bei welchen Patienten eine molekulargenetisch gesicherte Mutation (*mws mutation*) im CIAS-1 Gen vorliegt und um welche Art von Mutation es sich handelt.

Mutationsnachweis. Für jedes Exon des CIAS 1 Gens wurde ein Primerpaar entworfen. Das Exon 3 wurde in 5 sich überlappenden Fragmenten analysiert. Dann wurde eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) unter Anwendung der im Vorfeld beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Die PCR-Produkte wurden von den Primern gereinigt. Die gesamte Sequenz kodierender Regionen wurde in jedem Patienten bestimmt. Mit Hilfe der ABI 310 Sequence Navigator Software version 1.0.1 (Applied Biosystems) wurden dann die DNA-Sequenzen mit den veröffentlichten CIAS 1 Sequenzen und den Sequenzen gesunder Kontrollpatienten verglichen.

3.2.3 Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden anhand der altersabhängigen Referenzwerte des Tübinger Labors bestimmt:

Blutbild: Leukozyten (*Leukocytes*), Neutrophile (*Neutrophils*), Hämoglobin (*Hemoglobin*), Thrombozyten (*platelets*), als Entzündungsparameter die Blutsenkungsgeschwindigkeit (*sedimentation rate*) und das C-reaktive Protein (*C-reactive Protein*). An proinflammatorischen Zytokinen wurde das Interleukin

1β (*IL 1 β*), der Tumornekrosefaktor α (*TNF α*) und das Interleukin 6 (*IL 6*) bestimmt.

Des Weiteren wurden Werte für das Serumamyloid A (*SAA*) und die Immunglobuline A und D (*IgA/IgD*) erhoben.

Alle Laborparameter wurden nach den üblichen standardisierten Methoden bestimmt.

Alle Laborparameter wurden sowohl im akuten Schub als auch im beschwerdefreien Intervall bestimmt. Damit hat man die Möglichkeit, einen Verlauf der Parameter zwischen beiden Gruppen zu sehen und diese miteinander zu vergleichen, z.B. ob ein bestimmter Wert im akuten Schub in beiden Gruppen erhöht ist, im beschwerdefreien Intervall aber nur in einer Gruppe normale Werte anzeigt.

3.2.4 Outcome

Das **Outcome** (*outcome*) für diesen Teil der Arbeit war das Auftreten oder Fehlen eines Muckle-Wells-Syndroms, definiert als Zutreffen der Einschlusskriterien 4-6 (4. molekulargenetisch gesichertes MWS, 5. Mutation im CIAS1 Gen, plus klinisch FCU/MWS overlapping, 6. klares klinisches Bild eines Muckle-Wells-Syndroms, ohne Nachweis einer Mutation im CIAS1 Gen).

3.3 Statistische Auswertung

Um die Charakteristika beider Gruppen miteinander zu vergleichen wurde für kontinuierliche Variablen die Studentsche t-Verteilung angewandt.

Weitere statistische Analysen für kategoriale Variablen erfolgten unter Anwendung des Fisher's exact test und des Chi-Quadrat-Tests. Alle Analysen wurden durchgeführt unter Verwendung des statistischen Software Programms SAS (Version 8, SAS Institut, Cary, NC).

4 Teil A: Ergebnisse

4.1 Fragebogen

4.1.1 Demographische Daten

Alle **demographischen Daten** wurden dem Fragebogen entnommen. Die demographischen Daten werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt wurden in diese Untersuchung 62 Patienten (33 männlich und 29 weiblich) eingeschlossen, die 2 Gruppen zugewiesen wurden. Der MWS Gruppe wurden 32 Patienten zugewiesen, der Fiebergruppe 30 Patienten.

In der MWS Gruppe gab es 15 männliche und 17 weibliche Patienten, in der Fiebergruppe 18 männliche und 12 weibliche Patienten. Somit war das Geschlechterverhältnis in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt. Das Durchschnittsalter aller Patienten bei Diagnosestellung lag bei 15,8 Jahren. Die MWS Patienten waren bei Diagnosestellung im Schnitt 22,7 Jahre alt, die Probanden der Fiebergruppe 8,4 Jahre. Somit zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied ($p=0,0009$). Das mediane Alter der Gesamtgruppe bei Diagnosestellung lag bei 9,25 Jahren, das der MWS Patienten bei 15,4 Jahren und das der Fieberpatienten bei 4,75 Jahren. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum war in beiden Gruppen ähnlich lange. Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden die Probanden 47,1 Monate lang beobachtet. Der Beobachtungszeitraum der MWS Patienten dauerte im Schnitt 37,5 Monate, der der Fieberpatienten im Mittel 57,3 Monate.

Ausgeschlossen wurden 2 Patienten, welche eine CIAS-1 Gen Mutation aufwiesen aber zusätzlich ein molekulargenetisch gesichertes TRAPS hatten.

Tabelle 1, Demographische Daten

	Total group N (%)	MWS group N (%)	Fever group N (%)	p-value, MWS vs Fever
Demographics				
No. (%) of patients	62 (100)	32 (52)	30 (48)	NA
Average age at diagnosis, years (std.dev)	15,8	22,7 (19,39)	8,4 (11,77)	0.0009
Median age at diagnosis, years	9,25	15,4	4,75	
Age range, years	0,75 - 75	3,75 - 75	0,75 - 59,25	
Sex, no. male/no.female	33/29	15/17	18/12	0.30, NS
Male/Female ratio	1,1:1	0,9:1	1,5:1	
mean follow up, months (std.dev)	47,1	37,5 (22,3)	57,3 (50,8)	0.05

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2 Klinik / Symptome, Behandlung, Mutation

Alle klinischen Daten wurden dem Fragebogen entnommen.

4.1.2.1 Fieberschübe (*fever episodes*)

Unter Fieberschüben litten insgesamt 45 Patienten. Definitionsgemäß traten Fieberschübe bei 100% der Fieberpatienten auf, dagegen zeigten sich diese nur bei 47% der MWS Patienten. Somit zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen beiden Gruppen. Der errechnete Mittelwert des erstmaligen Auftretens der Fieberschübe in Jahren ergab 5,5 Jahre (range 0,25-57) für alle Patienten, 8,9 Jahre (range 0,5-57) in der MWS- und 3,45 Jahre (range 0,25-13) in der Fiebergruppe. Bei insgesamt 23 Patienten sisitierte das Fieber im mittleren Alter von 12,19 Jahren (range 2-67). Bei 9 MWS Patienten sisitiert das Fieber in der Zwischenzeit im errechneten Durchschnittsalter von 21,1 Jahren (range 8-67). In der Fiebergruppe haben 14 Patienten kein Fieber mehr. Hier lag das Durchschnittsalter bei 8,37 Jahren (range 2-16,5). Die durchschnittliche Dauer der Fieberschübe in Tagen beträgt in der Gesamtgruppe 2,76 Tage (range 0,25-7), 1,58 Tage (range 0,25-4) bei MWS Patienten und 3,52 Tage (range 1-7) bei den Fieberpatienten. Die Häufigkeit der Fieberschübe in den ersten 12 Monaten nach Beginn der Erkrankung betrug in der MWS Gruppe 7,2 (range 1-15) und in der

Fiebergruppe 13,79 mal (range 3-50). Die durchschnittliche Temperaturhöhe liegt in beiden Gruppen bei über 39° Celsius.

Tabelle 2, Fieberschübe

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Fever				
Fever episode (%)	45 (73)	15 (47)	30 (100)	<0.0001
- First presentation, years (range)	5,5 (0,25-57)	8,9 (0,5-57)	3,45 (0,25-13)	
- Age at feverstop, years (range)	12,19 (2-67)	21,1 (8-67)	8,37 (2-16,5)	
- Duration, days (range)	2,76 (0,25-7)	1,58 (0,25-4)	3,52 (1-7)	
- No. of fever episodes, mean (range)	11,7 (1-50)	7,2 (1-15)	13,79 (3-50)	
- Mean temperature, °C, (range)	39,7 (38,5-40,9)	39,9 (38,7-40,9)	39,6 (38,5-40,5)	

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.2 Allgemeinanamnese (Constitutional features)

Das häufigste Symptom in der Allgemeinanamnese ist der Leistungsabfall. Die Hälfte aller Probanden gab einen Leistungsabfall an. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0004$) zwischen beiden Gruppen. 72% der Patienten der MWS Gruppe und 27% der Patienten der Fiebergruppe klagten über Leistungsabfall. Insgesamt wiesen 15% aller Patienten eine Wachstumsverzögerung oder allgemeine Entwicklungsverzögerung auf. Dies zeigte sich bei 16% der Patienten der MWS Gruppe und 4 Patienten (13%) in der Fiebergruppe. Weitere Symptome der Allgemeinanamnese wie Gewichtsverlust und Haarausfall wurden nur selten angegeben. Nachtschweiß gab keiner der Patienten an.

Tabelle 3, Allgemeinanamnese

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Constitutional features				
Decreased performance (%)	31 (50)	23 (72)	8 (27)	0.0004
Developmental delay (%)	9 (15)	5 (16)	4 (13)	0.8, NS
Weight loss (%)	3 (5)	1 (3)	2 (7)	0.6, NS
Night sweat (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Hair loss (%)	3 (5)	2 (6)	1 (3)	1.0, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.3 HNO (HNO)

Signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) zeigen sich beim Auftreten einer Hörminderung. Insgesamt zeigten 20 Patienten (32%) eine Hörminderung. Bei 56% der MWS Patienten konnte eine Innenohrschwerhörigkeit audiometrisch nachgewiesen werden. Lediglich 7% der Fieberpatienten wiesen eine bestätigte Innenohrschwerhörigkeit auf. Bei einem Patienten der MWS Gruppe konnten keine Angaben über die Art der Schwerhörigkeit erhoben werden. Keiner der untersuchten Probanden zeigte eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Hörminderung lag mit 20,4 Jahren (range 5,5-41) in der MWS Gruppe etwa 12 Jahre unter dem der Fiebergruppe mit 32,5 Jahren (range 20-45). Der mittlere Beginn der Hörminderung aller Patienten lag bei 21,7 Jahren (range 5,5-45).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich in der Häufigkeit des Auftretens von rezidivierenden Mittelohrentzündungen.

Orale Manifestationen. Das Auftreten von Aphten ist in beiden Gruppen ähnlich häufig verteilt und auch sonst zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich des Auftretens einer Stomatitis aphtosa, sowie rez. Pharyngitiden oder rez. Tonsillitiden.

Ophthalmologische Manifestationen (Eye). Das Auftreten einer Konjunktivitis sowie einer Uveitis kam in der Gruppe der MWS Patienten signifikant häufiger vor als in der Fieberpatientengruppe. Eine Konjunktivitis zeigten insgesamt 48% aller Patienten, 63% in der MWS und 33% in der Fiebergruppe ($p = 0,02$). Eine Uveitis zeigten nur 6% aller Patienten, 13% der MWS Gruppe und keiner der Fieberpatienten ($p = 0,045$). Andere, die Augen betreffende Symptome wie ein periorbitales Ödem, ein Papillenödem oder periorbitale Schmerzen waren weniger häufig und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4, HNO

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
HNO				
Hearing loss verified per audiogram (%)	20 (32)	18 (56)	2 (7)	<0.0001
Middle ear deafness (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Age at hearing loss, years (range)	21,7 (5,5-45)	20,4 (5,5-41)	32,5 (20-45)	
rec. Otitis media (%)	5 (8)	3 (9)	2 (7)	1.0, NS
Oral ulcers (%)	20 (32)	12 (38)	8 (27)	0.36, NS
Stomatitis (%)	2 (3)	2 (6)	0 (0)	0.49, NS
rec. Pharyngitis (%)	9 (15)	3 (9)	6 (20)	0.29, NS
rec. Tonsillitis (%)	11 (18)	5 (16)	6 (20)	0.65, NS
Eye				
Periorbital edema (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	1.0, NS
Conjunctivitis (%)	30 (48)	20 (63)	10 (33)	0.02
Uveitis (%)	4 (6)	4 (13)	0 (0)	0.045
Papilla edema (%)	4 (6)	3 (9)	1 (3)	0.61, NS
Periorbital pain (%)	4 (6)	3 (9)	1 (3)	0.61, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.4 Kardiopulmonale Manifestationen (Cardio/Pulmonal)

Keines der hier aufgeführten kardiopulmonalen Symptome zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der MWS und Fiebergruppe.

Eine Hypertonie fand sich bei insgesamt 4 Patienten (6%), 3 Patienten (9%) der MWS und 1 Patient (3%) der Fiebergruppe. Ein Herzgeräusch wurde bei 12 Patienten (19%), je 6 (19%) aus der MWS und 6 (20%) aus der Fiebergruppe festgestellt.

Auf pulmonaler Seite fanden sich mit 16% am häufigsten rezidivierende Atemwegsinfekte, diese zeigten 16% der MWS und 17% der Fieberpatienten.

Eine Pleuritis hatten 3 Patienten (9%) der MWS Gruppe und keiner der Fieberpatienten. Von Brustschmerzen berichteten 7 Patienten (12%), davon 5 (16%) aus der MWS und 2 (7%) aus der Fiebergruppe.

Tabelle 5, Kardiopulmonale Manifestationen

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Cardio/Pulmonal				
Hypertension (%)	4 (6)	3 (9)	1 (3)	0.61, NS
Cardiac murmur (%)	12 (19)	6 (19)	6 (20)	0.91, NS
Pleurisy (%)	3 (5)	3 (9)	0 (0)	0.24, NS
rec. Respiratory disease (%)	10 (16)	5 (16)	5 (17)	0.911, NS
Chest pain (%)	7 (12)	5 (16)	2 (7)	0.43, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.5 Abdominale Manifestationen (*Abdominal*)

Bauchschmerzen traten bei 34 Probanden (55%) auf. Hier zeigte sich, dass Bauchschmerzen mit 67% häufiger in der Fiebergruppe auftraten. Im Vergleich hierzu klagten 44% aus der MWS Gruppe über Bauchschmerzen. Die weiteren Punkte wie Peritonitis, Hepatosplenomegalie, Appendektomie, Orchitis und rez. Gastroenteritiden waren allesamt recht selten und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 6, Abdominale Manifestationen

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Abdominal				
Abdominal pain (%)	34 (55)	14 (44)	20 (67)	0.07, NS
Peritonitis (%)	5 (8)	1 (3)	4 (13)	0.19, NS
Hepatosplenomegalie (%)	6 (10)	4 (13)	2 (7)	0.67, NS
Appendektomie (%)	8 (13)	4 (13)	4 (13)	1.0, NS
Orchitis (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
rec. Gastroenteritis (%)	5 (8)	2 (6)	3 (10)	0.67, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.6 Dermatologische Manifestationen (*Skin*)

33 Patienten (53%) entwickelten ein Hautexanthem, welches bei 30 Patienten ein makulöses oder makulopapulöses Aussehen hatte. Bei 2 Patienten wurde das Aussehen nicht näher beschrieben.

Ein makulöses oder makulopapulöses Exanthem kommt in der MWS Gruppe signifikant häufiger vor als in der Fiebergruppe ($p=0,0024$). 72% der MWS Patienten und 33% der Fieberpatienten entwickelten ein Exanthem, welches bei allen MWS Patienten ein makulöses oder makulopapulöses Aussehen hatte ($p=0,0004$). Von den 10 Fieberpatienten mit Exanthem wurde bei 2 Patienten das Aussehen des Ausschlags nicht näher beschrieben.

In beiden Gruppen trat in etwa der Hälfte der Fälle ein Juckreiz auf. Bei 16% der MWS Gruppe war das Exanthem kälteinduziert, hingegen nur bei 3% in der Fiebergruppe. Keinen Unterschied gab es bei der Frage nach dem fieberassoziierten Auftreten des Exanthems. Bei 7 Patienten, 3 aus der MWS und 4 aus der Fiebergruppe, trat das Exanthem in Zusammenhang mit Fieber auf.

Tabelle 7, Dermatologische Manifestationen

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Skin				
Rash (%)	33 (53)	23 (72)	10 (33)	0.0024
- cold induced (%)	6 (10)	5 (16)	1 (3)	0.10, NS
- pruritic (%)	15 (24)	11 (34)	4 (13)	0.05, NS
- makulös/makulopapular (%)	31 (50)	23 (72)	8 (27)	0.0004
- associated with fever (%)	7 (12)	3 (9)	4 (13)	0.62, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.7 Neurologische Manifestationen (*Neurological*)

Unter Kopfschmerzen litt die Hälfte aller MWS Patienten, während nur 27% der Fieberpatienten Kopfschmerzen angaben. Insgesamt klagten 24 Patienten (39%) über Kopfschmerzen. Parästhesien fanden sich bei 12% aller Patienten, 19% der MWS Patienten und 3% in der Fiebergruppe. Diese Parameter zeigen noch keine signifikanten Unterschiede, deuten aber einen Trend an.

Weitere neurologische Symptome wie Anfallserscheinungen oder kognitive Defizite waren nicht häufig und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 8, Neurologische Manifestationen

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Neurological				
Headache (%)	24 (39)	16 (50)	8 (27)	0.059, trend
Paresthesia (%)	7 (12)	6 (19)	1 (3)	0.055, trend
Seizures (%)	7 (12)	5 (16)	2 (7)	0.43, NS
Cognitive deficiency (%)	7 (12)	4 (13)	3 (10)	1.0, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.8 Urogenitale Manifestationen (*Urinal tract/renal tract*)

Urogenitale Symptome wie rez. Harnwegsinfekte und Hämaturie waren insgesamt selten und ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Genitale Ulzera zeigte keiner der Patienten. 16 Patienten (33%) zeigten eine Proteinurie. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich jedoch nicht ($p=0,30$). Bei 11 MWS Patienten (39%) und 5 Patienten (25%) der Fiebergruppe trat eine Proteinurie auf.

Tabelle 9, Urogenitale Manifestationen

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Urinal tract/renal tract				
rec. UTIs (%)	8 (13)	3 (9)	5 (17)	0.39, NS
Hematuria (%)	6 (10)	4 (13)	2 (7)	0.67, NS
Genital ulcers (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Proteinuria (%)	16 (33)	11 (39)	5 (25)	0.30, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.9 Lymphknoten (*Lymph nodes*)

18% der Gesamtgruppe zeigte Lymphknotenschwellungen. Diese traten in der Fiebergruppe signifikant häufiger auf als in der MWS Gruppe ($p=0,0023$). 33% aller Fieberpatienten hatten LK-Schwellungen, die wenn sie auftraten stets lokalisiert waren ($p=0,0023$). Lediglich 1 MWS Patient (3%) zeigte lokalisierte LK-Schwellungen.

Tabelle 10, Lymphknoten

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Lymph nodes				
Lymph node swelling, (%)	11 (18)	1 (3)	10 (33)	0.0023
lok./gen. (lokalisiert/generalisiert) (%)	11 (18)	1 (3)	10 (33)	0.0023

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.10 Muskuloskelettale Manifestationen (*Joints*)

Muskuloskelettale Beschwerden kamen insgesamt häufig vor. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Auftreten von Arthralgien und Arthritiden. Insgesamt 48 Patienten (77%) litten unter Arthralgien. 88% der MWS Patienten und 67% der Fieberpatienten gaben Gelenkschmerzen an (p=0,049). V.a. das Auftreten einer Arthritis zeigte sich signifikant häufiger in der MWS Gruppe (p=0,001). 24 aller Patienten (39%) hatten eine Arthritis. 63% der MWS Patienten und 13% der Patienten in der Fiebergruppe zeigten eine Arthritis. Myalgien kamen in beiden Gruppen ähnlich häufig vor und zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 11, Muskuloskelettale Manifestationen

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Joints				
Arthralgia (%)	48 (77)	28 (88)	20 (67)	0.049
Arthritis (%)	24 (39)	20 (63)	4 (13)	0.001
Myalgia (%)	16 (26)	10 (31)	6 (20)	0.31, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.11 Familienanamnese (*family history*)

Insgesamt weisen 76% aller Patienten eine positive Familienanamnese auf, davon 84% der MWS Patienten und 67% der Fieberpatienten. Ein signifikanter Unterschied (p=0,02) zeigte sich bei der Konsanguinität. Bei 17% der Fieberpatienten und keinem der MWS Patienten bestand eine Konsanguinität.

Fieber, als Symptom in der Familienanamnese, trat in der MWS-Gruppe mit 72% signifikant häufiger ($p=0,04$) auf, als in der Fiebergruppe mit 47%. Insgesamt trat Fieber bei 37 Patienten (60%) auf. Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich beim Auftreten von Nierenversagen oder einer Niereninsuffizienz ($p=0,007$). Bei 23 Patienten (37%) zeigte sich eine Nierenbeteiligung in der Familie, welche bei 53% in der Gruppe der MWS Patienten und bei 20% in der Fiebergruppe auftrat.

Auch beim Auftreten einer Hörminderung oder eines Hörverlusts in der Familie, bei muskuloskelettalen Beschwerden wie Arthralgien, Arthritiden oder Myalgien, sowie beim Auftreten eines Exanthems oder einer Augenbeteiligung (Konjunktivitis, Uveitis, Papillenödem, periorbitale Schmerzen, periorbitales Ödem) zeigten sich signifikante Unterschiede. Alle diese Symptome sind in der Gruppe der MWS Patienten signifikant häufiger vertreten als in der Gruppe der Fieberpatienten.

Eine Hörminderung in der Familie beschrieben insgesamt 23 Patienten, in der MWS-Gruppe 19 Patienten, bei den Fieberpatienten 4 ($p=0,0002$). 84% der MWS Patienten bejahten das Vorkommen von Arthralgien in der Familie, in der Fiebergruppe geben 40% Arthralgien an ($p=0,0003$). Bei 63% aller Patienten kommen Arthralgien in der Familie vor. Vom Auftreten einer Arthritis in der Familie berichteten insgesamt 26 Patienten (42%), davon 63% in der MWS Gruppe und 20% bei den Fieberpatienten ($p=0,0007$). Ebenso kommen Myalgien (34% aller Patienten) mit 53% in der MWS, gegenüber 13% in der Fiebergruppe häufiger vor ($p=0,0009$). 29 Patienten (47%), 72% aus der MWS-Gruppe und 20% der Fieberpatienten beschrieben eine Mitbeteiligung der Augen in der Familie ($p<0,0001$). Bei 55% aller Patienten tritt in der Familie ein Hautexanthem auf, dabei ist das Auftreten eines Exanthems in der MWS Gruppe mit 75% häufiger als in der Fiebergruppe mit 33% ($p=0,001$).

Sowohl die Häufigkeit einer Hypertonie in der Familie, als auch eine erhöhte Infektanfälligkeit sind in beiden Gruppen ähnlich häufig verteilt und zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 12, Familienanamnese

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Family History (FmHx)				
Overall pos fmHx (%)	47 (76)	27 (84)	20 (67)	0.10, NS
Consanguinity (%)	5 (8)	0 (0)	5 (17)	0.02
Fever (%)	37 (60)	23 (72)	14 (47)	0.04
Renal failure (%)	23 (37)	17 (53)	6 (20)	0.007
Hypertension (%)	24 (39)	15 (47)	9 (30)	0.1728, NS
Hearing loss (%)	23 (37)	19 (59)	4 (13)	0.0002
Arthralgia (%)	39 (63)	27 (84)	12 (40)	0.0003
Arthritis (%)	26 (42)	20 (63)	6 (20)	0.0007
Myalgia (%)	21 (34)	17 (53)	4 (13)	0.0009
Eye disease (%)	29 (47)	23 (72)	6 (20)	<0.0001
Rash (%)	34 (55)	24 (75)	10 (33)	0.001
Freq infections (%)	2 (3)	1 (3)	1 (3)	1.0, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.2.12 Behandlung, Mutation

Definitionsgemäß wurde keiner der Fieberpatienten mit Anakinra behandelt. Die Zahl der mit Anakinra behandelten Patienten in der MWS Gruppe lag bei 18 (56%). Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 21,72 Monaten.

Ebenfalls definitionsgemäß wurde bei keinem der Fieberpatienten eine MWS Mutation nachgewiesen (p=0,0001). In der MWS Gruppe wurde dieser Nachweis bei 26 der Patienten (81%) erbracht. Bei 13 Patienten wurde die Mutation E311K bestimmt. 5 Patienten hatten eine V198M Mutation, bei 4 Patienten wurde die Mutation T348M nachgewiesen und bei jeweils einem Patienten zeigten sich die Mutationen E525K, D303N, R135H und Q703K.

Tabelle 13, Behandlung, Mutation

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value, MWS vs Fever
Treatment				
Anakinra (%)	18 (29)	18 (56)	0 (0)	NA
Duration, months	21,72	21,72	0	NA
Mutationen				
MWS mutation (%)	26 (42)	26 (81)	0 (0)	<0.0001

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.3 Laborparameter

4.1.3.1 Labor im akuten Schub / vor Therapie

Im akuten Schub zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Parameter. Für das Blutbild (Leukozyten, Neutrophile, Hämoglobin und Thrombozyten) konnten bei 3 der MWS Patienten und 8 der Fieberpatienten keine Werte im Schub erhoben werden. Der Mittelwert der Leukozyten lag bei 12132/ μ l (std.dev. 5153) und mit 12947/ μ l (std.dev. 5356) in der MWS und 11059/ μ l (std.dev. 4779) in der Fiebergruppe ähnlich hoch. Die Neutrophilenzahlen lagen bei allen Patienten im Mittel bei 8239 (std.dev. 4683) in der Gruppe der MWS Patienten bei 8968/ μ l (std.dev. 4912), die der Fieberpatienten bei 7277/ μ l (std.dev. 4283). Auch die Werte für Hämoglobin und die Thrombozytenzahlen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Ebenso zeigte sich bei den Entzündungsparametern (BSG und CRP) kein signifikanter Unterschied. Die BSG wurde bei insgesamt 48 Patienten bestimmt, dabei lag der Mittelwert bei 42 mm/h (std.dev. 25). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist in beiden Gruppen ähnlich hoch. Bei 29 gemessenen BSG in der MWS Gruppe liegt der Mittelwert bei 40 mm/h (std.dev. 26). In der Fiebergruppe wurde die BSG bei 19 Patienten im Schub bestimmt mit einem Mittelwert von 45 mm/h (std.dev. 24).

Auch das C-reaktive Protein ist in beiden Gruppen erhöht. Bei insgesamt 51 gemessenen Patienten lag der errechnete Mittelwert bei 16,5 mg/dl (std.dev. 27,7). Bei den 29 MWS Patienten zeigte sich ein Mittel von 15,3 mg/dl (std.dev. 29,4), bei den 22 Patienten der Fiebergruppe ein Mittel von 18,1 mg/dl (std.dev. 25,9).

Das SAA wurde bei 17 MWS Patienten bestimmt. Hier zeigte sich ein Mittelwert von 58,4 mg/l (std.dev. 102,8). In der Fiebergruppe wurde das SAA bei 13 Probanden bestimmt mit einem Mittelwert von 333,6 mg/dl (std.dev. 335). Bei den insgesamt gemessenen 30 Patienten ergab sich ein Mittel von 177,6 mg/l (std.dev. 267,4).

Die folgenden Parameter wurden aufgrund der geringen Datenmenge nicht in der statistischen Berechnung berücksichtigt.

Das IL1 β wurde bei 12 MWS Patienten bestimmt mit einem Mittelwert von 0,77 pg/ml (std.dev. 0,68). Bei lediglich 1 Fieberpatienten konnte das IL1 β erhoben werden. Dieser Wert lag bei 1,01 pg/ml.

Der Mittelwert für das TNF α , bestimmt bei 20 Patienten der MWS Gruppe, lag bei 9,1 pg/ml (std.dev. 4,7) und bei 17,9 pg/ml (std.dev. 11,6) bei den 10 gemessenen Fieberpatienten. Der TNF α Mittelwert aller Patienten betrug 12,0 pg/ml (std.dev. 8,6).

Für das bei insgesamt 28 Patienten bestimmte Interleukin 6 ergab sich ein Mittelwert von 11,55 pg/ml (std.dev. 13,44). Das IL6 wurde bei 20 MWS Patienten und 8 Fieberpatienten bestimmt. Der Mittelwert in der MWS Gruppe lag bei 10,8 pg/ml (std.dev. 13,4), in der Fiebergruppe bei 13,4 pg/ml (std.dev. 14,4).

Das bei 27 Patienten bestimmte Immunglobulin A zeigte ein Mittel von 208 mg/dl (std.dev. 135). Bei der Hälfte aller MWS Patienten wurde das IgA im akuten Schub gemessen mit einem Mittel von 230,4 mg/dl (std.dev. 145,8). Das bei 11 Fieberpatienten bestimmte IgA zeigte einen Mittelwert von 175,5 mg/dl (std.dev. 118,8).

In 5 Fällen wurde das IgD in der MWS Gruppe bestimmt. Der Mittelwert lag hier bei 158,1 U/ml (std.dev. 168,4). Ebenfalls bei 5 Patienten der Fiebergruppe zeigte sich ein Mittelwert von 67,6 U/ml (std.dev. 86,9). Der Mittelwert aller Patienten lag bei 122,8 U/ml (std.dev. 135,0).

Tabelle 14, Labor akuter Schub, vor Therapie

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value
Leukocytes mean, .../µl (std.dev)	12132 (5153), 51/62	12947 (5356), 29/32	11059 (4779), 22/30	0.2, NS
Neutrophils mean, .../µl (std.dev)	8239 (4683), 51/62	8968 (4912), 29/32	7277 (4283), 22/30	0.20 NS
Hemoglobin mean, g/dl (std.dev)	12,2 (1,8), 51/62	12,5 (2,2), 29/32	11,7 (1,09), 22/30	0.1, NS
Platelets mean, ...x10 ³ /µl (std.dev)	389 (172), 51/62	416 (157), 29/32	352 (188), 22/30	0.19, NS
Sedimentation rate mean, mm/h (std.dev)	42 (25), 48/62	40 (26), 29/32	45 (24), 19/30	0.5, NS
C-reactive protein mean, mg/dl (std.dev)	16,5 (27,7), 51/62	15,3 (29,4), 29/32	18,1 (25,9), 22/30	0.73, NS
SAA mean, mg/l (std.dev)	177,6 (267,4), 30/62	58,4 (102,8), 17/32	333,6 (335), 13/30	0.7, NS
IL 1β mean, pg/ml (std.dev)	0,79 (0,65), 13/62	0,77 (0,68), 12/32	1,01 (NA), 1/30	ND
TNF α mean, pg/ml (std.dev)	12,0 (8,6), 30/62	9,1 (4,7), 20/32	17,9 (11,6), 10/30	ND
IL 6 mean, pg/ml (std.dev)	11,55 (13,44), 28/62	10,8 (13,4), 20/32	13,4 (14,4), 8/30	ND
IgA mean, mg/dl (std.dev)	208 (135), 27/62	230,4 (145,8), 16/32	175,5 (118,8), 11/30	ND
IgD mean, U/ml (std.dev)	122,8 (135,0), 10/62	158,1 (168,4), 5/32	67,6 (86,9), 5/30	ND

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.3.2 Labor im beschwerdefreien Intervall / unter Therapie

Im beschwerdefreien Intervall zeigten sich bei den Neutrophilen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der Neutrophilenmittelwert der MWS Patienten waren mit 5059/µl (std.dev. 3201) signifikant höher als der der 28 Fieberpatienten mit 3548/µl (std.dev. 1119) (p=0,02). Der errechnete Mittelwert aller Patienten lag für die Neutrophilen bei 4353/µl (std.dev. 2556). Beim CRP zeigte sich ein Trend. Der Mittelwert für das CRP aller Patienten lag bei 3,5 mg/dl (std.dev. 11,3), der der MWS Patienten lag bei 6,0 mg/dl (std.dev. 15,3) und damit deutlich über dem Wert der 29 Fieberpatienten mit 0,65 mg/dl (std.dev. 1,0). Alle weiteren Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Für die Leukozyten lag der Mittelwert der Gesamtgruppe bei 7887/ μ l (std.dev. 3231), in der MWS Gruppe bei 8613,1/ μ l (std.dev. 4030), bei 29 Fieberpatienten bei 7086/ μ l (std.dev. 1767). Der Mittelwert für das Hämoglobin lag insgesamt bei 13,0 g/dl (std.dev. 1,5), in der MWS Gruppe bei 13,3 g/dl (std.dev. 1,7), in der Fiebergruppe bei 12,8 g/dl (std.dev. 1,3). Das Mittel für die Thrombozytenzahlen lag in beiden Gruppen etwa gleich hoch.

Auch die BSG zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der Mittelwert in der Gesamtgruppe lag bei 15 mm/h (std.dev. 11), in der MWS Gruppe bei 16 mm/h (std.dev. 13) und in der Fiebergruppe bei 15 mm/h (std.dev. 10).

Das SAA wurde bei lediglich 2 MWS Patienten im beschwerdefreien Intervall bestimmt mit einem Mittel von 19 mg/l (std.dev. 52,2). Bei 27 Patienten der Fiebergruppe ergab sich hier ein Mittelwert von 26,3 mg/l (std.dev. 65), insgesamt lag der Mittelwert aller Patienten bei 23,0 mg/l (std.dev. 59,1).

Die folgenden Parameter wurden nicht in die statistische Berechnung mit aufgenommen.

Das IL1 β wurde bei 14 MWS und 3 Fieberpatienten bestimmt. Der Mittelwert in der Gesamtgruppe lag bei 0,83 pg/ml (std.dev. 0,65), in der MWS Gruppe bei 1,0 pg/ml (std.dev. 0,6), in der Fiebergruppe bei 0,2 pg/ml (std.dev. 0,06). Der TNF α wurde bei insgesamt 32 Probanden bestimmt, 20 aus MWS und 12 aus der Fiebergruppe. Das Mittel der Gesamtgruppe lag bei 8,71 pg/ml (std.dev. 4,04), das der MWS Gruppe lag bei 8,0 pg/ml (std.dev. 3,5) und in der Fiebergruppe bei 9,9 pg/ml (std.dev. 4,8). Bei 20 MWS Patienten wurde das IL6 bestimmt mit einem Mittelwert von 3,8 pg/ml (std.dev. 3,5). In 10 Fällen wurde das IL6 in der Fiebergruppe bestimmt mit einem Mittelwert von 2,7 pg/ml (std.dev. 0,9). Der Mittelwert aller Patienten lag bei 3,42 pg/ml (std.dev. 2,94).

Das IgA wurde bei je 13 Patienten aus jeder Gruppe bestimmt. In der Gesamtgruppe lag das Mittel bei 214,7 mg/dl (std.dev.117,7), in der MWS Gruppe bei 230,1 mg/dl (std.dev. 113,2), in der Fiebergruppe bei 199,5 mg/dl (std.dev. 124,8).

Lediglich bei 2 MWS Patienten und 6 Fieberpatienten konnte ein Wert für das IgD erhoben werden. Der Mittelwert aller Patienten lag bei 190,5 U/ml (std.dev.

347,9), in der MWS Gruppe bei 82,8 U/ml (std.dev. 114,9), in der Fiebergruppe bei 226,5 U/ml (std.dev. 365,8).

Tabelle 15, Labor beschwerdefreies Intervall, unter Therapie

	Total group (n = 62)	MWS group (n = 32)	Fever group (n = 30)	p-value
Leukocytes mean, .../µl (std.dev)	7887 (3231), 61/62	8613,1 (4030), 32/32	7086 (1767), 29/30	0.06, NS
Neutrophils mean, .../µl (std.dev)	4353 (2556), 60/62	5059 (3201), 32/32	3548 (1119), 28/30	0.02
Hemoglobin mean, g/dl (std.dev)	13,0 (1,5), 61/62	13,3 (1,7), 32/32	12,8 (1,3), 29/30	0.23, NS
Platelets mean, ...x10 ³ /µl (std.dev)	324 (90), 61/62	329 (91), 32/32	319 (90), 29/30	0.64, NS
Sedimentation rate mean, mm/h (std.dev)	15 (11), 61/62	16 (13), 32/32	15 (10), 29/30	0.72, NS
C-reactive protein mean, mg/dl (std.dev)	3,5 (11,3), 61/62	6,0 (15,3), 32/32	0,65 (1,0), 29/30	0.06, trend
SAA mean, mg/l (std.dev)	23,0 (59,1), 29/62	19 (52,2), 2/32	26,3 (65), 27/30	0.7, NS
IL 1β mean, pg/ml (std.dev)	0,83 (0,65), 17/62	1,0 (0,6), 14/32	0,2 (0,06), 3/30	ND
TNF α mean, pg/ml (std.dev)	8,71 (4,04), 32/62	8,0 (3,5), 20/32	9,9 (4,8), 12/30	ND
IL 6 mean, pg/ml (std.dev)	3,42 (2,94), 30/62	3,8 (3,5), 20/32	2,7 (0,9), 10/30	ND
IgA mean, mg/dl (std.dev)	214,7 (117,7), 26/62	230,1 (113,2), 13/32	199,5 (124,8), 13/30	ND
IgD mean, U/ml (std.dev)	190,5 (347,9), 8/62	82,8 (114,9), 2/32	226,5 (365,8), 6/30	ND

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.4 Outcome

Das **Outcome** liegt definitionsgemäß bei 100% in der MWS Gruppe und bei 0% in der Fieberpatientengruppe. Bei ähnlicher Gruppengröße liegt somit das Outcome in der Gesamtgruppe bei 52%.

Tabelle 16, Outcome

	Total group N (%)	MWS group N (%)	Fever group N (%)	p-value, MWS vs Fever
Outcome MWS	32 (52)	32 (100)	0 (0)	<0.0001

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

4.1.5 Hochrisikoprofil für Muckle-Wells-Syndrom

In der Zusammenfassung der signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der MWS Patienten und der Fieberkontrollgruppe lässt sich ein Hochrisikoprofil für die Diagnose Muckle-Wells-Syndrom ableiten.

Das Vorliegen einer Innenohrschwerhörigkeit geht signifikant mit der Diagnose MWS einher. Bei der Augenbeteiligung sind eine Konjunktivitis und eine Uveitis mit dem MWS assoziiert. Die MWS Patienten zeigten signifikant häufiger eine Leistungsminderung, ein makulöses/makulopapulöses Exanthem, sowie Gelenkbeschwerden. Hier traten v.a. Arthralgien und eine Arthritis auf.

Insbesondere eine detaillierte Familienanamnese, in der spezifische Symptome des Muckle-Wells-Syndroms erfragt werden, zeigte hochsignifikante Werte. V.a. eine positive Familienanamnese im Hinblick auf das Auftreten einer Hörminderung sowie das Vorliegen von Arthralgien, einer Arthritis und Augenbeteiligungen im Sinne einer Konjunktivitis/ Uveitis gingen signifikant mit dem Vorliegen eines MWS einher. Weitere Signifikanzen zeigten sich bei familienanamnestisch positivem Vorliegen einer Nierenbeteiligung im Sinne einer Niereninsuffizienz oder eines dialysepflichtigen Nierenversagens, Myalgien, Hautexanthenen und Fieberschüben.

Die Laborparameter liefern im akuten Schub keinen differentialdiagnostischen Hinweis für das Vorliegen eines MWS. Einziger signifikanter Unterschied sind die erhöhten Neutrophilenzahlen im beschwerdefreien Intervall in der MWS Gruppe.

5 Teil A: Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Fieber ist eines der häufigsten Erkrankungssymptome in der Medizin. Eine Vielzahl von Krankheiten geht mit Fieber einher. Deshalb steht der behandelnde Arzt bei jedem Fieberpatienten vor der Aufgabe, ein breites Spektrum an differentialdiagnostischen Möglichkeiten abzuklären.

Ursachen für Fieber oder Fieber unklarer Genese sind:[2, 4, 5]

- 20-45% Infektionskrankheiten
- 10-25% rheumatologische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen
- 10-30% maligne Erkrankungen
- 5-15% Sonstige Erkrankungen

Eine Ursache für FUO sind die Autoinflammatorischen Syndrome. Hierzu gehören das FMF, das HIDS, das TRAPS, das PAPA-Syndrom, das PFAPA-Syndrom und die CAPS. Die CAPS beinhalten das FCAS, das MWS und das CINCA/NOMID Syndrom, wobei das FCAS den mildesten Verlauf zeigt, gefolgt vom MWS und das CINCA die schwerste Ausprägung der CAPS zeigt.

Diese Arbeit richtet den Schwerpunkt speziell auf das Muckle-Wells-Syndrom. Das MWS ist eine seltene bzw. nicht ausreichend diagnostizierte Erkrankung. Aufgrund mangelnder Kenntnis über das MWS liegt der Verdacht nahe, dass die Inzidenz höher ist als bislang angenommen. Für den behandelnden Arzt ist es als Differentialdiagnose wichtig zu kennen, da durch die molekulargenetische Untersuchung eine klare Diagnose möglich ist.

V.a. eine frühe Diagnose hilft dabei, durch eine entsprechend früh eingeleitete Therapie schwerste Komplikationen der Erkrankung zu verhindern oder hinauszuzögern. Hierzu gehören v.a. die Entwicklung einer beidseitigen progressiven Innenohrschwerhörigkeit, oder auch die Entwicklung einer lebensbedrohlichen systemischen Amyloidose.

Aus wirtschaftlichen Gründen ist die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung bei allen Patienten mit FUO nicht möglich. Daher entwickelten wir einen Fragebogen, der ein Hochrisikoprofil für das Muckle-Wells-Syndrom definiert.

Das Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war es

- 1) einen neu entwickelten Fragebogen als „differentialdiagnostisches Hilfsmittel“ anzuwenden,
- 2) anhand dieses Fragebogens klinische und laborchemische Merkmale von MWS Patienten mit einer Fieberkontrollgruppe zu vergleichen und
- 3) anhand der klinischen Merkmale ein Hochrisikoprofil für die Diagnose MWS zu erstellen.

Anhand dieses Fragebogens kann der behandelnde Arzt Patienten mit hohem MWS-Risiko von denen mit niedrigem MWS-Risiko differenzieren und bei den Hochrisikopatienten eine molekulargenetische Untersuchung veranlassen.

Klinische Merkmale:

Der Fragebogen wurde auf alle Patienten der Fiebergruppe und der MWS Gruppe angewendet. Hier zeigten sich v.a. bei der Familienanamnese hochsignifikante Unterschiede zwischen der MWS und der Fiebergruppe. Diese Untersuchung konnte zeigen, dass v.a. eine positive Familienanamnese im Hinblick auf spezifische MWS Symptome signifikant mit der Diagnose MWS korreliert. Hierzu gehören insbesondere das Auftreten einer Innenohrschwerhörigkeit, muskuloskelettale Beschwerden wie Arthralgien, Arthritiden und Myalgien sowie das Auftreten eines makulösem/makulopapulösem Exanthems, einer Augenmitbeteiligung (Konjunktivitis, Uveitis) und einer Nierenbeteiligung in Form einer Niereninsuffizienz oder Nierenamyloidose. Anhand dieser wenigen und leicht zu erhebenden Merkmale hat man bereits einen guten Hinweis auf das mögliche Vorliegen eines MWS.

Des Weiteren konnten wir durch diese Untersuchung zeigen, dass eine Reihe von klinischen Merkmalen signifikant mit der Diagnose Muckle-Wells-Syndrom einhergeht.

Hervorzuheben ist hierbei v.a. die progressive Innenohrschwerhörigkeit, die in mehr als der Hälfte unserer Probanden nachweisbar war. Das durchschnittliche Alter bei Auftreten der Hörminderung lag in der MWS Gruppe bei 20,4 Jahren. Es zeigt sich also eine Altersabhängigkeit im Auftreten der Schwerhörigkeit. Das bedeutet, dass ein normales Hörvermögen bei kleinen Kindern bzw. in jungen Jahren das Vorliegen eines Muckle-Wells-Syndroms nicht ausschließt. Im Bereich der ophtalmologischen Manifestationen zeigte sich, dass eine Konjunktivitis sowie eine Uveitis signifikant häufiger bei Patienten mit MWS auftraten. Ausserdem konnten wir durch diese Studie belegen, dass MWS-Patienten unter einer deutlichen Leistungsminderung und Gelenkbeschwerden in Form von Arthralgien und Arthritiden zu leiden haben sowie signifikant häufiger ein makulöses/makulopapulöses Exanthem entwickeln.

Muckle und Wells beschrieben als erste das nach ihnen benannte Syndrom mit folgender klinischen Ausprägung. Urticaria-ähnliches Exanthem, progressive Innenohrschwerhörigkeit und Nephropathie mit Entwicklung einer Amyloidose [45].

Weitere Symptome, die bei Muckle-Wells-Syndrom Patienten in der Literatur berichtet wurden, sind das Auftreten von Fieber, Arthralgien, Kopfschmerzen sowie verschiedene Augenbeteiligungen wie ein Papillenödem, eine Konjunktivitis, eine Uveitis, eine Episkleritis, Drusenpapillen und ein periorbitales Ödem. Ausserdem wurden in seltenen Fällen Aphten, eine Lymphadenopathie und Bauchschmerzen beobachtet [27, 39, 51, 101].

Jedes dieser Symptome, mit Ausnahme der Episkleritis, konnte auch in dieser Untersuchung bei den MWS Patienten beobachtet werden. Fieberschübe zeigten etwa die Hälfte unserer MWS-Patienten. Kopfschmerzen kamen nicht signifikant häufiger vor als in der Vergleichsgruppe der Fieberpatienten, zeigten jedoch einen Trend. Insgesamt sind Kopfschmerzen ein sehr unspezifisches klinisches Merkmal, welches bei einer Vielzahl von Erkrankungen begleitend

vorkommt. Das Vorkommen eines Papillenödems und eines periorbitalen Ödems zeigte sich in dieser Untersuchung bei 3 bzw. 1 MWS-Patienten. Aufgrund dieser Ergebnisse kann man nicht von MWS-spezifischen Merkmalen ausgehen, sondern muss das Auftreten dieser Merkmale eher als mögliche Begleitbefunde innerhalb des weiten klinischen Spektrums des MWS bewerten. Differentialdiagnostisch muss man beim Auftreten eines periorbitalen Ödems an ein TRAPS denken. Abweichend vom MWS zeigt sich beim TRAPS das Exanthem makulär mit wanderndem Charakter und die Dauer der Fieberschübe variiert von Tagen bis Wochen.

Bauchschmerzen sind ebenfalls sehr unspezifische Merkmale. Gerade sie sind eines der häufigsten Symptome in der Pädiatrie, hinter denen sich eine Vielzahl von Erkrankungen verstecken kann. Bauchschmerzen mit peritonitischem Charakter zeigen sich v.a. beim FMF und beim TRAPS. Auch die in der Literatur beschriebenen Aphten konnten wir bei MWS-Patienten nicht signifikant häufiger nachweisen, als in der Vergleichsgruppe der Fieberpatienten. Deshalb stellen Aphten nach unseren Untersuchungsergebnissen kein spezifisches MWS-Symptom dar.

Orale und genitale Aphten, zusammen mit cervikalen Lymphknotenschwellungen müssen differentialdiagnostisch an ein HIDS denken lassen. Eine Stomatitis aphtosa mit cervikaler Lymphadenopathie zeigt sich auch beim PFAPA. In dieser Untersuchung zeigte gerade mal 1 MWS-Patient lokalisierte Lymphknotenschwellungen, so dass man aufgrund dieses ebenfalls sehr unspezifischen Merkmals keinen eindeutigen Hinweis auf ein MWS hat.

Laborparameter

Die Laborparameter liefern im akuten Schub keinen differentialdiagnostischen Hinweis für das Vorliegen eines MWS. Auch die differentialdiagnostisch in Frage kommenden Syndrome FMF, HIDS, TRAPS, PAPA und PFAPA zeigen im akuten Schub erhöhte Entzündungsparameter, wie Leukozytose, Neutrophilie, erhöhtes CRP und BSG [19, 28, 30]. Einziger signifikanter Unterschied sind die

erhöhten Neutrophilenzahlen 5059/ μ l (std.dev. 3201) in der MWS Gruppe im beschwerdefreien Intervall.

Allerdings beobachteten Hull et al erhöhte Entzündungsparameter im beschwerdefreien Intervall auch bei TRAPS Patienten [28].

IgA und IgD liefern kein differentialdiagnostisches Unterscheidungskriterium. Erhöhte Werte zeigen sich beim HIDS, beim FMF und TRAPS. Auch beim PFAPA zeigten sich teilweise erhöhte IgD Werte [19, 23-25].

Hawkins et al konnten zeigen, dass unter Behandlung mit dem IL-1 β -Rezeptorantagonisten Anakinra ein deutlicher Rückgang des Laborparameters SAA, erreicht werden kann [51]. Diese Beobachtung konnten wir in dieser Studie ebenfalls nachvollziehen. Wenn auch nicht als differentialdiagnostisches Mittel einsetzbar, lässt sich doch das Ansprechen der Therapie anhand dieser Parameter gut verifizieren.

Die proinflammatorischen Zytokine wie z.B. IL-1 β wurden in dieser Untersuchung nicht in ausreichendem Maße bestimmt. In der Literatur wird von erhöhten IL-1 β Leveln berichtet, die auf eine Therapie mit dem IL-1 β -Rezeptorantagonisten Anakinra gut ansprechen [51, 75, 102, 103].

Insgesamt lässt sich auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie feststellen, dass v.a. die ausführliche Familienanamnese unter besonderer Berücksichtigung der MWS spezifischen Merkmale einen guten Anhaltspunkt für das mögliche Vorliegen eines MWS gibt.

5.2 Methodenkritik

Grenzen.

Datenerhebung. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie. Alle Daten wurden anhand der zur Verfügung stehenden Patientenakten bzw. der elektronisch gespeicherten Daten erhoben. Ausserdem wurden die Patienten bei fehlenden Unterlagen oder mangelnder Dokumentation telefonisch befragt. Bei manchen telefonisch befragten Patienten, lagen tlw. Krankheitssymptome schon längere Zeit zurück, so dass

sie sich schwer erinnern und folglich nur ungefähre Angaben machen konnten. Hier ist auch die Patientencompliance ein limitierender Faktor.

Klinik. Problem jeder retrospektiven Studie ist, dass Merkmale erhoben werden, die damals evtl. nicht explizit erfasst und dokumentiert wurden. Ausserdem wurden die Patienten oftmals von mehreren Ärzten betreut. Hier schlägt sich die Erfahrung des Untersuchers mit dem Krankheitsbild sowie eine routinierte Befunderhebung in der Dokumentation nieder. Jeder Arzt schätzt die Symptome eines Patienten immer etwas anders ein.

Desweiteren sind mögliche Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf das klinische Erscheinungsbild bisher nur unzureichend verstanden.

Bei manchen Patienten scheinen Symptome z.B. das Auftreten von Fieber tageszeitabhängig zu sein. Bei anderen Symptomen wie z.B. dem kälteinduzierten Exanthem sind jahreszeitliche Abhängigkeiten bekannt.

Labor. Ausgerechnet die Zytokine (IL-1 β , TNF α , IL6) sowie das Serumamyloid A (SAA) konnte in dieser Untersuchung bei nur unzureichend vielen Patienten erhoben werden. Hier wäre interessant zu sehen, ob und falls ja, in welchem Ausmaß die Zytokine mit der Diagnose Muckle-Wells-Syndrom korrelieren.

Anhand dieser Parameter lässt sich ein Ansprechen der Therapie nachvollziehen. Hawkins et al konnten bei 3 Patienten kurz nach Therapiebeginn mit Anakinra einen deutlichen Rückgang der Entzündungsparameter sowie des Biomarkers SAA zeigen. Gerade dieser Parameter ist in der Prophylaxe einer sich eventuell entwickelnden Amyloidose von besonderer Bedeutung. Dauerhaft erhöhte SAA-Spiegel führen zu einer Ablagerung des Amyloids z.B. in der Niere und somit zu einer dauerhaften bis hin zur lebensbedrohlichen Schädigung des Organs [104].

Patienten. In diese Untersuchung wurden insgesamt 62 Patienten eingeschlossen und in zwei Gruppen eingeteilt. Mit 62 Patienten ist die Probandenzahl relativ gering, um verwertbare Aussagen treffen zu können. Trotzdem handelt es sich hierbei, im Vergleich mit anderen veröffentlichten

Studien, um die bis zum heutigen Datum größte Untersuchung mit MWS-Patienten.

5.3 Schlussfolgerungen

Der von uns entwickelte Fragebogen ist ein hilfreiches Werkzeug, um Patienten mit dem klinischen Bild eines MWS zu identifizieren. Die MWS spezifische Familienanamnese und die klinischen Symptome, wie die sensorineuralen Hörminderung und Konjunktivitis/Uveitis, das Exanthem und die Gelenkbeschwerden (Arthralgien/Arthritis) korrelieren statistisch signifikant mit der Diagnose „Muckle-Wells-Syndrom“.

Die Entzündungsparameter lieferten keinen differentialdiagnostischen Hinweis auf das MWS, wobei die möglicherweise relevanten Biomarker, wie SAA und die proinflammatorischen Zytokine, nicht ausreichend bestimmt wurden. Lediglich die erhöhten Neutrophilenzahlen im beschwerdefreien Intervall korrelieren signifikant mit dem MWS.

Dieser Fragebogen kann den behandelnden Ärzten dabei helfen, Patienten mit einem hohen MWS-Risiko von denen mit geringem MWS-Risiko zu differenzieren.

Mit einfachen und v.a. kostengünstigen Methoden ist es möglich, potentielle MWS Patienten früh zu diagnostizieren und damit Spätschäden und Komplikationen der Erkrankung zu verhindern. Wichtig sind hierbei v.a. eine ausführliche und gründliche Familienanamnese mit Schwerpunkt auf MWS spezifische Merkmale, sowie eine sorgfältige körperliche Untersuchung. Ein wichtiger Augenmerk sollte auf den Symptomen Schwerhörigkeit und Augenbeteiligung liegen, um eine evtl. bestehende Innenohrschwerhörigkeit in entsprechenden HNO-ärztlichen Untersuchungen mit Durchführung einer Audiometrie sowie eine Konjunktivitis oder Uveitis in augenärztlichen Konsilen bestätigen lassen zu können.

Bei den Hochrisikopatienten kann dann die molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden, um die Diagnose Muckle-Wells-Syndrom zu bestätigen.

Allerdings gilt zu beachten, dass laut Aksentijevich et al bei 25% aller als MWS diagnostizierten Patienten keine Mutation im CIAS 1 Gen nachgewiesen werden kann [105]. Somit bleibt in diesen Fällen das Muckle-Wells-Syndrom eine klinische Diagnose.

Aufgrund der geringen Patientenzahl kann diese Studie keine endgültigen Aussagen zum klinischen Hochrisikoprofil für MWS Patienten machen. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um das Hochrisikoprofil für die Diagnose Muckle-Wells-Syndrom dieser Untersuchung zu bestätigen oder zu erweitern.

6 Teil B: Material und Methoden

6.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie über Patienten mit Muckle-Wells-Syndrom, die sich im Zeitraum zwischen 02/1999 und 01/2007 ambulant oder stationär vorstellten. (Beteiligte Zentren: 1 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, 2 Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg, 3 Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie in Sankt Augustin, 4 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie in Garmisch-Partenkirchen, 5 Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des Landeskrankenhauses Bregenz). Diese Studie wurde von einer lokalen Ethikkommission genehmigt. (Ethiknummer 325/2007B01; 326/2007B01)

Einschlusskriterien. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen 1) molekulargenetisch ein Muckle-Wells-Syndrom nachgewiesen werden konnte sowie Probanden mit einer 2) Mutation im CIAS1 Gen, die von der klinischen Ausprägung als FCU/MWS overlapping eingeordnet wurden und Patienten, die 3) ein klares klinisches Bild eines Muckle-Wells-Syndroms zeigten, ohne Nachweis einer Mutation im CIAS1 Gen.

Ausschlusskriterien. Ausgeschlossen wurden Patienten mit dem klinischen Bild eines CINCA Syndroms sowie Patienten mit einer Mutation im CIAS-1 Gen und einer zusätzlichen Assoziation mit einer anderen autoinflammatorischen Erkrankung.

Datenerhebung. Um die Ausprägung der Krankheitsaktivität der Muckle-Wells-Syndrom Patienten zu ermitteln, wurde ein zweiter Fragebogen verwendet (Muckle-Wells-Syndrom Fragebogen, Abb.11, siehe Anhang). Vor Beginn der Datenerhebung wurde dieser Fragebogen entwickelt, der auf spezielle Weise die klinischen Symptome der Muckle-Wells Patienten genauer betrachtet.

Hierbei handelt es sich um einen interdisziplinär entwickelten Konsensusfragebogen.

Alle Daten wurden anhand der zur Verfügung stehenden Patientenakten sowie anhand der elektronisch gespeicherten Befunde erhoben. Konnten aufgrund fehlender Akten oder mangelnder Dokumentation Befunde nicht erhoben werden, so wurden die Patienten telefonisch befragt. Alle Angaben beziehen sich auf den Zeitraum vor Therapie. Bei nicht medikamentös therapierten Patienten wurden die am ältesten zur Verfügung stehenden Daten herangezogen, um den Beginn der Erkrankung möglichst gut zu erfassen.

6.2 MWS Fragebogen

(kursiv = Namen der Items in Tabelle im Ergebnisteil)

6.2.1 Demographische Daten

In die **demographischen Daten** gehen das Alter (*age range*), das Geschlecht (*sex*) der Patienten und das Alter bei Diagnosestellung (*average age at diagnosis*) ein. Als Diagnosedatum wurde bei den MWS Patienten mit nachgewiesener Mutation das Datum des genetischen Nachweises, bei den übrigen Patienten das Datum des erstmaligen Vorstellens wegen der Beschwerden herangezogen.

Daraus wurden die weiteren Items (*median age at diagnosis, male/female ratio*) bestimmt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten (*No. of patients*) wurden anhand der Mutationen in 2 Gruppen eingeteilt. Der 'E311K Gruppe' wurden alle Patienten zugewiesen, die unter das Einschlusskriterium 1 (molekulargenetisch gesichertes MWS) fielen und bei denen die MWS Mutation E311K nachgewiesen werden konnte. In die 'Vergleichsgruppe' wurden alle Patienten aufgenommen, die unter die Kriterien 1-3 fielen und keine E311K Mutation aufwiesen (1. molekulargenetisch gesichertes MWS, 2. Mutation im CIAS1 Gen, plus klinisch FCU/MWS overlapping, 3. klares klinisches Bild eines Muckle-Wells-Syndroms, ohne Nachweis einer Mutation im CIAS1 Gen).

Als Beobachtungszeitraum (*mean follow up*) wurde die Zeit von der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt dieser Untersuchung bestimmt.

6.2.2 Klinik/Symptome, Behandlung, Mutation

In den **klinischen Teil** gehen Angaben aus den 10 Unterpunkten des MWS-spezifischen Fragebogens mit ein. (Allgemeinanamnese, Fieberschübe, Hörminderung, Augenerkrankung, orale Beteiligung, Hautveränderungen, Gelenkprobleme, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Nierenerkrankung).

Die Patienten hatten die Möglichkeit, anhand des Fragebogens, die Ausprägung ihrer Symptome in mild oder schwer einzuteilen. Anhand dieser Angaben berechnete sich ein MWS disease activity score (MWS-DAS), aufgrund dessen die Krankheitsaktivität der Patienten in einen milden oder schweren Verlauf eingeteilt wurde. Außerdem wurde ein Physician global assessment score (PGAS) erhoben, der die vom Arzt eingeschätzte Krankheitsaktivität auf einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS) von 0 = sehr gesund/sehr leistungsfähig bis 10 = sehr krank/nicht leistungsfähig dokumentiert. Neben einer ausführlichen Familienanamnese wurde erhoben, ob eine Therapie mit Anakinra durchgeführt wurde und ob bei den Patienten eine MWS Mutation nachgewiesen werden konnte. Diese Angaben (Familienanamnese, Therapie, Mutation) wurden von den bereits erhobenen Daten des Fragebogens aus Teil A übernommen.

6.2.2.1 Krankheitsaktivität (Disease activity measures)

Diese Angaben beinhalten den Muckle-Wells disease activity score (MWS-DAS) und den physician global assessment score (PGAS).

MWS disease activity score (MWS-DAS).

Der Muckle-Wells-Syndrom disease activity score wurde vor Beginn der Untersuchung entwickelt. Die disease activity ist ein Maß für die vom Patienten subjektiv eingeschätzte Krankheitsaktivität. Sie ergibt sich aus der vom

Patienten angegebenen Ausprägung der Symptome aus den 10 Unterpunkten des Fragebogens. Dazu gehören 1) Allgemeinanamnese (Gesundheitsgefühl, Stimmung, Leistungsminderung), 2) Fieberschübe, 3) Kopfschmerzen, 4) Augenerkrankung (Konjunktivitis, Uveitis, Papillenödem, Sonstige), 5) Hörminderung, 6) Hautbeteiligung, 7) orale Ulzera, 8) Gelenkbeschwerden (Arthralgien, Arthritis, Myalgien), 9) Bauchschmerzen und 10) Nierenbeteiligung (Proteinurie, Hämaturie, Niereninsuffizienz, Sonstige). Für jeden dieser 10 Symptomenkomplexe wurde die Ausprägung mit folgendem Punktesystem bewertet.

- Symptom nicht vorhanden = 0 Punkte,
- Symptom mild ausgeprägt = 1 Punkt,
- Symptom schwer ausgeprägt = 2 Punkte.

Insgesamt waren maximal 20 Punkte möglich. Die Grenze für die Einteilung in einen milden oder schweren Verlauf wurde bei 10 Punkten festgesetzt.

Patienten mit einem MWS-DAS < 10 Punkten wurden als mild eingeteilt. Alle Patienten mit einem MWS-DAS \geq 10 Punkten wurden als schwer eingeteilt.

Physician global assessment score (PGAS)

Beim PGAS handelt es sich um die vom Arzt eingeschätzte Krankheitsaktivität auf einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS) von 0 = sehr gesund/sehr leistungsfähig bis 10 = sehr krank/nicht leistungsfähig.

6.2.2.2 Allgemeinanamnese (*Global measures*)

Die Allgemeinanamnese beinhaltet das allgemeine Gesundheitsgefühl (*Health*), die Stimmung (*mood*) und die Leistungsfähigkeit (*Impact on performance*).

Diese 3 Punkte waren definiert als vom Patienten subjektiv eingeschätzte Faktoren. Das Gesundheitsgefühl wurde anhand einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS) von 0 = sehr gesund bis 10 = sehr krank eingeschätzt. Die Stimmung wurde anhand einer 3 Punkt Likert Skala bestimmt, wobei 1 Punkt einer guten und 3 Punkte einer schlechten Stimmung entsprachen. Die

Leistungsfähigkeit wurde anhand einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS) von 0 = überhaupt nicht leistungsfähig bis 10 = absolut leistungsfähig eingeschätzt.

Für die Einteilung der Ausprägung des Symptomenkomplexes „Allgemeinanamnese“ für den MWS-DAS wurde stellvertretend das allgemeine Gesundheitsgefühl verwendet. Eine Einteilung erfolgte in

0 Punkte = ≤ 2 cm auf der VAS,

1 Punkt (mild) = 3-7 cm auf der VAS,

2 Punkte (stark) = > 7 cm auf der VAS.

6.2.2.3 Fieberschübe (*fever episodes*)

Zunächst wird nach dem Auftreten von Fieberschüben gefragt. Weitere Charakteristika berücksichtigen die durchschnittliche Dauer des Fiebers in Tagen (*duration*), sowie die durchschnittliche Temperaturhöhe während eines Fieberschubes in °C (*average temperature*).

Um den Verlauf des Fiebers zu erfassen, wurde erhoben in welchem Alter die Fieberschübe zum ersten Mal auftraten (*first presentation*), wie viele Schübe die Patienten in den ersten 12 Monaten nach Beginn der Erkrankung hatten (*no. of fever episodes*) und ob das Fieber in der Zwischenzeit sistiert (*fever stopped*) und wenn ja, in welchem Alter (*age at feverstop*).

Ein Sistieren des Fiebers wurde angenommen wenn die Fieberschübe seit mindestens 6 Monate ausblieben. Dabei war es unerheblich, ob das Sistieren spontan oder aufgrund einer medikamentösen Therapie stattfand.

Die Ausprägung des Fiebers wurde eingeteilt in

0 Punkte = kein Fieber,

1 Punkt (mild) = ≤ 1 Tag Fieberdauer,

2 Punkte (stark) = ≥ 1 Tag Fieberdauer und $\geq 39,5^\circ\text{C}$.

6.2.2.4 HNO (HNO)

Der Punkt HNO beinhaltet Symptome, die die Ohren, den Mund und die Augen betreffen.

Die Hörminderung (*hearing loss*) war definiert als audiometrisch nachgewiesene Innenohrschwerhörigkeit.

Das Alter bei Auftreten der Schwerhörigkeit (*age at hearing loss*) wurde anhand des HNO Untersuchungsdatums bestimmt oder anamnestisch erfragt.

Ophtalmologische Manifestationen (*Eye inv.*). Die die Augen betreffende Symptome beinhalten eine Konjunktivitis (*conjunctivitis*), definiert als von einem Arzt bestätigt oder anamnestisch „rote Augen“, sowie das Auftreten einer Uveitis (*uveitis*) und eines Papillenödems (*papilla edema*), beide definiert als in augenärztlicher Untersuchung bestätigte Befunde.

Unter Sonstiges (*others eye*) konnten die Patienten weitere, nicht explizit aufgeführte Augenbeteiligungen nennen.

Orale Manifestationen. Dieser Punkt beinhaltet das Auftreten von Aphten (*oral ulcers*), definiert als anamnestische oder durch einen Arzt bestätigte vereinzelte Aphten.

Für alle Merkmale der Kategorie „HNO“ erfolgte die Einteilung der Ausprägung anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten.

6.2.2.5 Dermatologische Manifestationen (*Skin*)

Die Hautbeteiligung beinhaltet ein urtikarielles und makulopapulöses Exanthem (*rash*) sowie die Angabe darüber, ob es kälteinduziert (*cold induced*) auftritt. Alle diese Items waren definiert als anamnestische Angaben und/oder von einem Arzt bestätigte Befunde. Die Ausprägung des Exanthems wurde eingeteilt in 0 Punkte = kein Exanthem, 1 Punkt (mild) = <50% der Körperoberfläche betroffen, 2 Punkte (stark) = \geq 50% der Körperoberfläche betroffen.

6.2.2.6 Muskuloskeletale Manifestationen (*joints*)

Dieser Punkt berücksichtigt das Auftreten von Arthralgien (*arthralgia*), einer Arthritis (*arthritis*) und Myalgien (*myalgia*). Arthralgien und Myalgien sind definiert als von einem Arzt bestätigte und/oder anamnestische Angaben von Gelenk- bzw. Muskelschmerzen. Als Definition einer Arthritis gilt die ärztliche Diagnose und/oder anamnestische Angaben, die mindestens 2 von 5 Arthritiskriterien (*calor, rubor, tumor, dolor, functio laesa*) erfüllen.

Die Einteilung der Ausprägung in mild und schwer erfolgte anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten.

6.2.2.7 Kopf-/Bauchschmerzen (*headache/abdominal pain*)

An abdominalen Beschwerden wurde das Auftreten von Bauchschmerzen (*abdominal pain*) erfragt, definiert als anamnestisches Schmerzempfinden im Bereich des Bauches, Schmerzen bei Palpation, Anspannen der Bauchdecke und Anziehen der Beine. Das Auftreten von Kopfschmerzen (*Headache*) ist definiert als anamnestische Angaben.

Die Einteilung der Ausprägung in mild und schwer erfolgte anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten.

6.2.2.8 Nierenerkrankung (*Renal*)

Die Nierenbeteiligung beinhaltet eine Proteinurie, definiert als Nachweis von ≥ 30 mg/dl anhand einer Urinstick Untersuchung oder eines 24h Sammelurins (>300 mg/Tag), eine Hämaturie (*hematuria*), definiert als anamnestisch sichtbares Blut im Urin, oder dem Nachweis einer Mikrohämaturie oder Hämoglobulinämie, sowie eine Niereninsuffizienz (*renal failure*), definiert als eine von einem Arzt bestätigte und behandlungspflichtige Niereninsuffizienz oder einem dialysepflichtigen Nierenversagen.

Unter Sonstiges (*others renal*), konnten die Patienten weitere Nierenbeteiligungen benennen.

Die Ausprägung der Nierenbeteiligung wurde eingeteilt in
0 Punkte = keines der Symptome vorhanden,
1 Punkt (mild) = 1 Symptom vorhanden und
2 Punkte = \geq 2 Symptome vorhanden.

6.2.2.9 Familienanamnese (*family history*)

In der Familienanamnese wurden neben der Konsanguinität (*cons.*) verschiedene u.a. MWS-spezifische klinische Symptome erfragt, wie das Auftreten von Fieberschüben (*fever fmhx*), Nierenprobleme (*renal failure fmhx*), definiert als diagnostizierte Niereninsuffizienz oder dialysepflichtiges Nierenversagen, Hypertonie (*hypertension fmhx*), Hörminderungen bzw. Hörverlust (*hearing loss fmhx*). Desweiteren Gelenkbeschwerden wie Schmerzen (*arthralgia fmhx*) oder Entzündung (*arthritis fmhx*), Muskelschmerzen (*myalgia fmhx*), sowie eine Mitbeteiligung der Augen (*eye inv. fmhx*), in Form einer Konjunktivitis, Uveitis, einem Papillenödem, einem periorbitalen Ödem oder periorbitalen Schmerzen, das Auftreten von Hautexanthenen (*rash fmhx*) und Infektneigungen (*freq infection fmhx*). Für die hier genannten Symptome gelten die gleichen Definitionen wie bereits oben beschrieben. Eine Infektneigung wurde definiert als anamnestisch gehäufte Infekte (> 8 Infekte/Jahr) und/oder eine von einem Arzt vorbeschriebene Infektanfälligkeit.

6.2.2.10 Behandlung, Mutation

Unter diesem Punkt spiegelt sich die Anzahl der mit Anakinra behandelten Patienten (*anakinra*) wieder, sowie deren durchschnittliche Behandlungsdauer in Monaten (*duration*) bis zum Untersuchungszeitpunkt.

Ausserdem wurde erhoben, bei welchen Patienten eine molekulargenetisch gesicherte Mutation (*mws mutation*) im CIAS-1 Gen vorliegt und um welche Art von Mutation es sich handelt.

Mutationsnachweis. Für jedes Exon des CIAS 1 Gens wurde ein Primerpaar entworfen. Das Exon 3 wurde in 5 sich überlappenden Fragmenten analysiert. Dann wurde eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) unter Anwendung der im Vorfeld beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Die PCR-Produkte wurden von den Primern gereinigt. Die gesamte Sequenz kodierender Regionen wurde in jedem Patienten bestimmt. Mit Hilfe der ABI 310 Sequence Navigator Software version 1.0.1 (Applied Biosystems) wurden dann die DNA-Sequenzen mit den veröffentlichten CIAS 1 Sequenzen und den Sequenzen gesunder Kontrollpatienten verglichen.

6.2.3 Laborparameter (*Labor*)

Die erhobenen **Laborparameter** beziehen sich auf den Zeitraum vor Therapie. Folgende Laborparameter wurden anhand der altersabhängigen Referenzwerte des Tübinger Labors bestimmt:

Blutbild: Leukozyten (*Leukocytes*), Neutrophile (*Neutrophils*), Hämoglobin (*Hemoglobin*), Thrombozyten (*platelets*), als Entzündungsparameter die Blutsenkungsgeschwindigkeit (*sedimentation rate*) und das C-reaktive Protein (*C-reactive Protein*). An Zytokinen wurde das Interleukin 1 β (*IL 1 β*), der Tumornekrosefaktor α (*TNF α*), und das Interleukin 6 (*IL 6*) bestimmt.

Des Weiteren wurden Werte für das Serumamyloid A (*SAA*) und die Immunglobuline A und D (*IgA/IgD*) erhoben.

Alle Laborparameter wurden nach den üblichen standardisierten Methoden bestimmt.

6.2.4 Outcome

Das **Outcome** war definiert als das Auftreten einer milden oder schweren Krankheitsaktivität des Muckle-Wells-Syndroms, entsprechend einem MWS-DAS < 10 Punkte (mild) oder \geq 10 Punkte (schwer).

6.3 Statistische Auswertung

Analyse der Prädiktorwerte.

Zu den Prädiktoren zählten 1) *demographische Angaben*: Geschlecht, MWS Mutation, 2) *Allgemeinanamnese*: disease activity score, physician global assessment score, patient global health score VAS, patient mood score VAS und patient performance global VAS und 3) *klinische Merkmale*: Familienanamnese (Konsanguinität, Fieber, Nierenmitbeteiligung, Hypertonie, Hörminderung, Arthralgien, Arthritis, Myalgien, Augenmitbeteiligung, Exanthem, Infektanfälligkeit), Kopfschmerzen, Augenmitbeteiligung (Konjunktivitis, Uveitis, Papillenödem, sonstige Augenbeteiligungen), Exanthem, Aphten, muskuloskelettale Manifestationen (Arthralgien, Arthritis, Myalgien), Bauchschmerzen, renale Manifestationen (Proteinurie, Hämaturie, Niereninsuffizienz, sonstige Nierenbeteiligung), 4) *Labor*: Leukozyten, Neutrophile, Hämoglobin, Thrombozyten, BSG, CRP.

Alle Prädiktoren wurden separat anhand einer univariaten Analyse berechnet. Die Auswahl der Prädiktorwerte erfolgte anhand der Tatsache, ob sie in bezug auf das Outcome statistisch signifikant waren.

Die signifikanten Prädiktoren wurden daraufhin in einer multivariaten Log-Regressionsanalyse basierend auf den vorher gewählten Auswahlkriterien getestet.

Um die Charakteristika beider Gruppen miteinander zu vergleichen wurde für kontinuierliche Variablen die Studentsche t-Verteilung angewandt.

Weitere statistische Analysen für kategoriale Variablen erfolgten unter Anwendung des Fisher's exact test und des Chi-Quadrat-Tests. Alle Analysen wurden durchgeführt unter Verwendung des statistischen Software Programms SAS (Version 8, SAS Institut, Cary, NC).

7 Teil B: Ergebnisse

7.1 MWS Fragebogen

7.1.1 Demographische Daten

Alle **demographischen Daten** wurden aus dem Fragebogen entnommen. Insgesamt wurden in diese Untersuchung 32 Patienten eingeschlossen (15 männlich, 17 weiblich), die 2 Gruppen zugewiesen wurden. Der MWS E311K Gruppe (*MWS E311K group*) wurden 13 Patienten zugewiesen, der Vergleichsgruppe (*MWS reference group*) 19 Patienten. Die demographischen Daten werden in Tabelle 17 zusammengefasst.

In der E311K Gruppe gab es 5 männliche und 8 weibliche Patienten, in der Vergleichsgruppe 10 männliche und 9 weibliche Patienten. Somit war das Geschlechterverhältnis (*male/female ratio*) in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung (*average age at diagnosis*) lag bei allen MWS Patienten bei 22,7 Jahren (range 0,5-72), bei 35,7 Jahren in der E311K Gruppe (range 4-72) und bei 13,8 Jahren in der Referenzgruppe (range 0,5-48). Das mediane Alter bei Diagnosestellung (*median age at diagnosis*) aller Patienten lag bei 15,4 Jahren, bei 36,6 Jahren bei den E311K Patienten und bei 10,6 Jahren bei den Patienten der Vergleichsgruppe. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum (*mean follow up*) war in beiden Gruppen ähnlich lange. Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden die E311K Patienten im Schnitt 33,5 Monate, die Referenzpatienten im Mittel 40,29 Monate lang beobachtet.

Ausgeschlossen wurden 2 Patienten, welche eine CIAS-1 Gen Mutation aufwiesen aber zusätzlich ein molekulargenetisch gesichertes TRAPS hatten.

Tabelle 17, demographische Daten

	total group, N (%)	MWS E311K group, N (%)	MWS reference group, N (%)	p-value
Demographics				
No. (%) of patients	32 (100%)	13 (41%)	19 (59%)	NA
Average age at diagnosis, years, (range)	22,7 (0,5-72)	35,7 (4-72)	13,8 (0,5-48)	
Median age at diagnosis, years	15,4	36,6	10,6	
Age range, years	3,75 - 75	6,75-75	3,75-51,5	
Sex, no. male/no.female	15/17	5/8	10/9	0.43, NS
Male/Female ratio	0,9:1	0,6:1	1,1:1	NA
Mean follow up, months, (range)	37,53 (5-96,5)	33,5 (33,5-33,5)	40,29 (5-96,5)	

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2 Klinik/Symptome, Behandlung, Mutation

Alle klinischen Daten wurden dem Fragebogen entnommen.

7.1.2.1 Krankheitsaktivität (disease activity measures)

Der disease activity score (DAS) und der physician global assessment score (PGAS) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Im Schnitt lag der DAS aller Patienten bei 9,66 Punkten (std.dev. 3,58), bei 9,62 Punkten (std.dev. 2,93) in der E311K Gruppe und bei 9,68 Punkten (std.dev. 4,04) in der Vergleichsgruppe. Der PGAS lag bei den E311K Patienten im Mittel bei 5,85 Punkten (std.dev. 1,52), in der Vergleichsgruppe bei 5,63 Punkten (std.dev. 2,59). Der Mittelwert des PGAS aller Probanden ergab 5,72 Punkte (std.dev. 2,19).

Tabelle 18, Krankheitsaktivität

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Disease activity measures				
Disease activity score, mean (std.dev)	9.66 (3.58)	9.62 (2.93)	9.68 (4.04)	0.96, NS
Physican global assessment score VAS, mean (std.dev)	5.72 (2.19)	5.85 (1.52)	5.63 (2.59)	0.79, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.2 Allgemeinanamnese (*Global measures*)

Beim Allgemeinbefinden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Mutationsgruppen.

In der Gruppe der E311K Patienten zeigte sich beim Punkt Gesundheitsgefühl (*Health VAS*) ein Mittelwert von 4,77 (std.dev. 2,20) im Vergleich zu 5,63 (std.dev. 2,61) bei den Vergleichspatienten. Hier lag das Mittel aller Patienten bei 5,22 Punkten (std.dev. 2,45). Die Stimmung (*Mood VAS*) lag in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Insgesamt zeigte sich ein Mittelwert von 2,16 Punkten (std.dev. 0,63). Der Mittelwert bei den E311K Patienten lag bei 2,08 Punkten (std.dev. 0,49), bei den Vergleichspatienten bei 2,21 Punkten (std.dev. 0,71). Auch bei der Einschätzung der Leistungsminderung (*Impact on performance VAS*) zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Der Mittelwert aller Patienten lag bei 5,53 Punkten (std.dev. 2,42), der der E311K Patienten 5,85 Punkten (std.dev. 2,15) und in der Referenzgruppe bei 5,32 Punkten (std.dev. 2,63).

Tabelle 19, Allgemeinanamnese

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Global measures				
Health VAS, Mean (std.dev)	5,22 (2.45)	4.77 (2.20)	5.63 (2.61)	0.34, NS
Mood VAS, Mean (std.dev)	2,16 (0.63)	2.08 (0.49)	2.21 (0.71)	0.56, NS
Impact on performance VAS, Mean (std.dev)	5,53 (2.42)	5.85 (2.15)	5.32 (2.63)	0.55, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.3 Fieberschübe (*fever episodes*)

Insgesamt 15 MWS Patienten wiesen Fieberschübe auf, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte.

Fieberschübe waren in der Vergleichsgruppe mit 58% häufiger als in der E311K Gruppe mit 31%. Dagegen zeigte sich kein Unterschied bei der Länge der Fieberschübe (*duration*). Im Schnitt dauerten die Schübe 1,58 Tage (range

0,25-4), bei den E311K Patienten zeigte sich eine mittlere Schubdauer von 1,75 Tagen (range 1-3), bei den Vergleichspatienten von 1,52 Tagen (range 0,25-4). Auch in der Häufigkeit von Fieberschüben in den ersten 12 Monaten nach Beginn der Erkrankung (*No. of fever episodes*) zeigten sich keine Unterschiede. Im Schnitt traten 7,18 Schübe auf (range 1-15), bei den E311K Patienten lag das Mittel bei 7,75 Schüben (range 2-15), in der Referenzgruppe bei 6,86 Schüben (range 1-14). Die durchschnittliche Temperaturhöhe (*mean temperature*) lag bei 39,9°C (range 38,7-40,9) und zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Das mittlere Alter aller Patienten bei erstmaligem Auftreten der Fieberschübe lag bei 8,9 Jahren (range 0,5-57). Die E311K Patienten waren mit 21,5 Jahren (range 1-57) im Schnitt deutlich älter bei Auftreten der Fieberschübe als die Patienten der Vergleichsgruppe, welche im Schnitt 4,3 Jahre (range 0,5-12) alt waren. Entsprechend lag das Alter des Sistierens der Schübe in der E311K Gruppe mit 41 Jahren (range 15-67) höher im Vergleich zur Vergleichsgruppe mit 11,13 Jahren (range 8-13,5).

Tabelle 20, Fieberschübe

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
<i>Fever episodes</i>				
Fever episode (%)	15 (47)	4 (31)	11 (58)	0.17, NS
First presentation, years, (range)	8,9 (0,5-57)	21,5 (1-57)	4,3 (0,5-12)	
Age at feverstop, years, (range)	21,1 (8-67)	41 (15-67)	11,13 (8-13,5)	
Duration, days, (range)	1,58 (0,25-4)	1,75 (1-3)	1,52 (0,25-4)	
No. of fever episodes, mean (range)	7,18 (1-15)	7,75 (2-15)	6,86 (1-14)	
Mean temperature, °C, (range)	39,9 (38,7-40,9)	39,7 (39,5-40)	39,9 (38,7-40,9)	

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.4 HNO (HNO)

Bei der Hörminderung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0007$) zwischen beiden Gruppen. Insgesamt konnte bei 18 Patienten (56%) eine Hörminderung gefunden werden. Bei 92% der E311K Patienten konnte eine Hörminderung in Form einer Innenohrschwerhörigkeit durch ein Audiogramm bestätigt werden, in der Vergleichsgruppe zeigte sich in 32% der Fälle eine Innenohrschwerhörigkeit. Das Alter bei Auftreten der Hörminderung lag insgesamt bei 20,4 Jahren (range 5,5-41), in der E311K Gruppe bei 21,9 Jahren (range 5,5-41) und damit etwas höher im Vergleich zur Vergleichsgruppe mit 16,9 Jahren (range 7-39).

Ophthalmologische Manifestationen (*Eye inv.*). Die Häufigkeit einer Augenbeteiligung (Konjunktivitis, Uveitis, Papillenödem) war in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt und zeigte keine signifikanten Unterschiede.

22 Patienten hatten eine Konjunktivitis, davon 10 aus der E311K Gruppe und 12 Patienten der Referenzgruppe. Eine Uveitis zeigten insgesamt 4 Patienten, je 2 aus jeder Gruppe. Ein Papillenödem trat nur bei 3 Patienten der Vergleichsgruppe auf.

Sonstige Augenbeteiligungen (*others eye*) kommen in der E311K Gruppe signifikant häufiger ($p=0,006$) vor als in der Vergleichsgruppe.

Bei 46% der E311K Gruppe traten verschiedene andere Augenbeteiligungen auf, wie z.B. periorbitale Schmerzen, eine nicht näher benannte Papillenanomalie, Drusenpapillen, oder eine Neuritis nervi optici. Als weitere andere Augenerkrankung zeigte 1 Patient der Vergleichsgruppe im Kindesalter eine Tränenkanalstenose.

Orale Manifestationen. Orale Ulzera (*oral ulcers*) kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor. Insgesamt 13 Patienten (41%) zeigten orale Ulzerationen, davon 6 (46%) aus der Gruppe der E311K Patienten und 7 (37%) aus der Vergleichsgruppe.

Tabelle 21, HNO

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
HNO				
Eye inv (%)	25 (78)	11 (85)	14 (74)	0.46, NS
Conjunctivitis (%)	22 (69)	10 (77)	12 (63)	0.41, NS
Uveitis (%)	4 (13)	2 (15)	2 (11)	1.0, NS
Papilla edema (%)	3 (9)	0 (0)	3 (16)	0.25, NS
Others eye (%)	7 (22)	6 (46)	1 (5)	0.006
Hearing loss (%)	18 (56)	12 (92)	6 (32)	0.0007
Age at hearing loss, years (range)	20,4 (5,5-41)	21,9 (5,5-41)	16,9 (7-39)	
Oral ulcers (%)	13 (41)	6 (46)	7 (37)	0.59, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.5 Dermatologische Manifestationen (*Skin*)

Insgesamt trat ein Exanthem bei 23 Patienten (72%) auf. In der Vergleichsgruppe war das Auftreten mit 84% häufiger als in der E311K Gruppe mit 54%. Auch im Hinblick auf kälteinduziertes Auftreten zeigten die Gruppen signifikante Unterschiede ($p=0,04$). Keiner der E311K Patienten hatte ein kälteinduziertes Exanthem, hingegen 26% der Referenzpatienten.

Tabelle 22, Dermatologische Manifestationen

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Skin				
Rash (%)	23 (72)	7 (54)	16 (84)	0.06, trend
Cold induced (%)	5 (16)	0 (0)	5 (26)	0.04

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.6 Muskuloskelettale Manifestationen (*joints*)

Gelenkbeschwerden waren in beiden Gruppen häufig vertreten. Signifikante Unterschiede zeigten sich nur beim Auftreten von Myalgien ($p=0,02$). Bei insgesamt 10 Patienten (31%) zeigten sich Myalgien. 54% der E311K Patienten und 16% der Patienten der Vergleichsgruppe klagten über Muskelschmerzen.

Bei Arthralgien und Arthritiden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Gelenkschmerzen traten bei insgesamt 29 Patienten (91%) auf, bei 11 Patienten (85%) aus der E311K Gruppe und 18 Patienten (95%) der Vergleichsgruppe. Eine Arthritis zeigte sich bei 63% aller Patienten, in der E311K Gruppe hatten 69% eine Arthritis, in der Vergleichsgruppe 58%.

Tabelle 23, Muskuloskelettale Manifestationen

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Joints				
Joints (%)	29 (91)	11 (85)	18 (95)	0.33, NS
Arthralgia (%)	29 (91)	11 (85)	18 (95)	0.33, NS
Arthritis (%)	20 (63)	9 (69)	11 (58)	0.51, NS
Myalgia (%)	10 (31)	7 (54)	3 (16)	0.02, reverse

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.7 Kopf- und Bauchschmerzen (*headache/abdominal pain*)

Kopf- und Bauchschmerzen zeigten in der Häufigkeit des Auftretens keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. 18 Patienten litten unter Kopfschmerzen, davon 7 aus der E311K Gruppe und 11 aus der Referenzgruppe. 44% aller Patienten gaben Bauchschmerzen an, 31% der E311K Patienten und 53% der Vergleichspatienten.

Tabelle 24, Kopf-und Bauchschmerzen

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Head / Abdominal				
Headache (%)	18 (50)	7 (54)	11 (58)	0.82, NS
Abdominal pain (%)	14 (44)	4 (31)	10 (53)	0.22, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.8 Nierenerkrankungen (*renal*)

Eine Nierenbeteiligung zeigte sich in beiden Gruppen, mit einem signifikant häufigerem Auftreten einer Proteinurie in der E311K Gruppe ($p=0,03$). Insgesamt 53% aller Patienten hatten eine Proteinurie. 77% der E311K Patienten im Gegensatz zu 37% der Vergleichspatienten. Keinen Unterschied gab es bei der Häufigkeit einer Hämaturie und einer Niereninsuffizienz. Eine Hämaturie zeigten insgesamt 4 Patienten, 1 Patient der E311K Gruppe und 3 Patienten der Vergleichsgruppe. Eine Niereninsuffizienz trat bei je einem Patienten jeder Gruppe auf. Als weitere die Nieren betreffende Symptome fand sich bei 2 Patienten der Vergleichsgruppe eine Nierenamyloidose. Ein Patient wurde bereits nierentransplantiert.

Tabelle 25, Nierenerkrankungen

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Renal				
Renal inv. (%)	19 (59)	10 (77)	9 (47)	0.09, NS
Proteinuria (%)	17 (53)	10 (77)	7 (37)	0.03
Hematuria (%)	4 (13)	1 (8)	3 (16)	0.45, NS
Renal failure (%)	2 (6)	1 (8)	1 (5)	1.00, NS
Others renal (%)	2 (6)	0 (0)	2 (11)	0.50, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.9 Familienanamnese (*family history*)

100% der E311K Patienten zeigten eine positive Familienanamnese (*overall positive*) im Vergleich dazu 74% der Referenzpatienten. Damit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Eine Konsanguinität bestand bei keinem der Patienten. Die Infektanfälligkeit (*frequent infection*) ist zusammen mit den Arthralgien (*arthralgia*) das einzige Merkmal, das keine signifikanten Unterschiede zwischen der E311K Gruppe und der Vergleichsgruppe aufweist. Alle übrigen Items *fever* ($p=0,003$), *renal failure* ($p<0,0001$), *hypertension* ($p<0,0001$), *hearing loss* ($p=0,0001$), *Arthritis* ($p=0,0003$), *Myalgia* ($p<0,0001$), *Eyes disease* ($p=0,0034$), *Rash* ($p=0,007$)

kommen in der E311K Gruppe signifikant häufiger vor als in der Vergleichsgruppe. Alle erfragten Symptome der Familienanamnese zeigten sich in der E311K Gruppe bei 100% der Patienten, ausgenommen die Infektanfälligkeit, die keiner der Patienten angab. Als häufigstes Symptom in der Vergleichsgruppe traten mit 74% Arthralgien auf, somit zeigten insgesamt 84% Gelenkschmerzen. 75% aller Patienten gaben das Auftreten eines Exanthems in der Familie an, in der Vergleichsgruppe zeigte sich dies bei 58%. Eine Augenbeteiligung und Fieber trat bei je 72% aller Patienten auf und somit bei jeweils 53% der Vergleichsgruppe. Arthritiden in der Familie gaben insgesamt 63% aller Patienten an, 37% in der Referenzgruppe. Eine familiäre Hörminderung zeigte sich bei 59% aller Patienten und bei 32% der Referenzpatienten. Jeweils 53% aller Patienten und 21% der Vergleichspatienten zeigten Myalgien und eine Nierenbeteiligung in der Familie. Eine Hypertonie kam bei 11% der Referenzpatienten vor, insgesamt bei 47%. 5% der Vergleichspatienten gaben eine erhöhte Infektneigung in der Familie an.

Tabelle 26, Familienanamnese

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Family history				
Overall positive (%)	27 (84)	13 (100)	14 (74)	0.06, NS
Consanguinity (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Fever (%)	23 (72)	13 (100)	10 (53)	0.003
Renal failure (%)	17 (53)	13 (100)	4 (21)	<0.0001
Hypertension (%)	15 (47)	13 (100)	2 (11)	<0.0001
Hearing loss (%)	19 (59)	13 (100)	6 (32)	0.0001
Arthralgia (%)	27 (84)	13 (100)	14 (74)	0.06, NS
Arthritis (%)	20 (63)	13 (100)	7 (37)	0.0003
Myalgia (%)	17 (53)	13 (100)	4 (21)	<0.0001
Eye disease (%)	23 (72)	13 (100)	10 (53)	0.0034
Rash (%)	24 (75)	13 (100)	11 (58)	0.007
Frequent infection (%)	1 (3)	0 (0)	1 (5)	1.0, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.2.10 Behandlung, Mutation

Bezüglich der Therapie mit Anakinra bzw. der Länge der Therapie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt wurden 18 Patienten (56%) über durchschnittlich 21,72 Monate behandelt. 54% der E311K Patienten wurden im Schnitt 18,79 Monate behandelt. In der Vergleichsgruppe wurden 58% der Patienten durchschnittlich 23,59 Monate behandelt.

Eine MWS Mutation konnte definitionsgemäß bei allen E311K Patienten und bei 13 (68%) der Referenzpatienten nachgewiesen werden. Davon hatten 5 Patienten eine V198M Mutation, bei 4 Patienten wurde die Mutation T348M nachgewiesen und bei jeweils einem Patienten zeigten sich die Mutationen E525K, D303N, R135H und Q703K.

Tabelle 27, Behandlung, Mutation

	total group (n = 32)	MWS E311K group (n = 13)	MWS reference group, (n = 19)	p, E311K vs others
Treatment				
Anakinra (%)	18 (56)	7 (54)	11 (58)	0,8, NS
Duration, months	21,72	18,79	23,59	ND
MWS mutation, no (%)	26 (81)	13 (100)	13 (68)	

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.3 Laborparameter (*Labor*)

Die hier erhobenen Laborwerte beziehen sich jeweils auf den Zeitraum vor Therapie. Die Laborwerte werden in Tabelle 28 zusammengefasst.

Im Blutbild zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei den Leukozyten ($p=0,04$) und dem Hämoglobin ($p=0,03$). Bei den Referenzpatienten lag der Mittelwert für die Leukozyten mit 14484/ μ l (std.dev. 6036) signifikant höher als bei den E311K Patienten mit 10507/ μ l (std.dev. 3637). Der Mittelwert der Leukozyten aller Patienten lag bei 12868/ μ l (std.dev. 5497). Das Hämoglobin hingegen war mit 13,7 g/dl (std.dev. 1,8) als Mittel in der E311K Gruppe signifikant erhöht gegenüber 12,0 g/dl (std.dev. 2,3) in der Vergleichsgruppe. Hier lag das Mittel aller Patienten bei 12,7 g/dl (std.dev. 2,3). Die Werte für Neutrophile und Thrombozyten ergaben keine signifikanten Unterschiede. Für die Neutrophilen lag das Gesamtmittel bei 8730/ μ l (std.dev. 5167), das Mittel der E311K Patienten bei 7694/ μ l (std.dev. 3660) und das der Referenzgruppe bei 9439/ μ l (std.dev. 5979). Bei den Thrombozyten ergab sich ein Mittelwert von 417000/ μ l (std.dev. 157000) für alle Patienten, das Mittel der E311K Patienten betrug 378000/ μ l (std.dev. 45000) und das der Vergleichspatienten 445000/ μ l (std.dev. 199000).

Bei den Entzündungsparametern BSG und CRP zeigte sich ein unterschiedliches Verhalten. Die BSG fiel in beiden Gruppen ähnlich hoch aus. Im Schnitt wurden BSG Werte von 36 mm/h (std.dev. 26) erreicht. In der E311K Gruppe lag die BSG bei durchschnittlich 31 mm/h (std.dev. 19), in der Referenzgruppe bei 39 mm/h (std.dev. 31). Der Mittelwert des CRP aller Patienten lag bei 13,94 mg/dl (std.dev. 28,25). Die Werte für das CRP in der Vergleichsgruppe lagen im Schnitt mit 21,93 mg/dl (std.dev. 34,7) höher ($p=0,05$) im Vergleich zur E311K Gruppe, die im Mittel Werte von 2,25 mg/dl (std.dev. 1,64) zeigte.

Die folgenden Parameter wurden aufgrund der geringen Datenmenge nicht in der statistischen Berechnung berücksichtigt.

Bei insgesamt 23 Patienten wurde das SAA bestimmt, 13 aus der E311K Gruppe und 10 aus der Vergleichsgruppe.

Der Gesamtmittelwert lag bei 46,2 mg/l (std.dev. 90,4). In der E311K Gruppe lag der Mittelwert bei 40,7 mg/l (std.dev. 65,1), in der Vergleichsgruppe bei 53,3 mg/l (std.dev. 119,3).

IL-1 β wurde bei 8 Patienten der E311K Gruppe bestimmt mit einem Mittel von 0,52 pg/ml (std.dev. 0,4). In der Vergleichsgruppe wurde IL-1 β bei 5 Patienten bestimmt mit einem Mittelwert von 1,32 pg/ml (std.dev. 0,8). Von diesen 13 Patienten lag das Mittel bei 0,83 pg/ml (std.dev. 0,7).

Der TNF α und das Interleukin 6 wurde jeweils bei 13 Patienten der E311K Gruppe und bei 8 Referenzpatienten bestimmt. Das Gesamtmittel für den TNF α zeigte Werte von 8,92 pg/ml (std.dev. 4,6). In der E311K Gruppe lag der Mittelwert für den TNF α bei 9,37 pg/ml (std.dev. 3,7), in der Vergleichsgruppe bei 8,20 pg/ml (std.dev. 6,1). Beim IL6 zeigte sich bei den E311K Patienten im Schnitt ein Ergebnis von 6,37 pg/ml (std.dev. 4,0) und bei den Vergleichspatienten ein Mittelwert von 17,15 pg/ml (std.dev. 19,5). So ergab sich hier ein Gesamtmittelwert von 10,48 pg/ml (std.dev. 13,1).

Bei 2 E311K Patienten wurde das IgA bestimmt mit einem Mittel von 246,0 mg/dl (std.dev. 7,1). Das bei insgesamt 12 Referenzpatienten bestimmte IgA zeigte einen Mittelwert von 218,08 mg/dl (std.dev. 170,4). Der Mittelwert für alle Patienten lag hier bei 222,07 mg/dl (std.dev. 157,1).

Das IgD wurde bei keinem der E311K Patienten bestimmt. In der Vergleichsgruppe lag der Mittelwert des bei 6 Patienten bestimmten IgD bei 132,0 U/ml (std.dev. 163,6).

Tabelle 28, Labor

	total group (n=32)	MWS E311K group (n=13)	MWS reference group (n=19)	p-value T-test
Leukocyte mean, ./µl (std.dev)	12868 (5497)	10507 (3637)	14484 (6036)	0.04
Neutrophile mean, ./µl (std.dev)	8730 (5167)	7694 (3660)	9439 (5979)	0.36, NS
Hemoglobin mean, g/dl (std.dev)	12,7 (2,3)	13,7 (1,8)	12,0 (2,3)	0.03
Platelets mean, x10 ³ /µl (std.dev)	417 (157)	378 (45)	445 (199)	0.25, NS
Sed rate mean, mm/h (std.dev)	36 (26)	31 (19)	39 (31)	0.39, NS
C-reactive protein mean, mg/dl (std.dev)	13,94 (28,25)	2,25 (1,64)	21,93 (34,7)	0.05
SAA mean, mg/l (std.dev.)	46,2 (90,4), 23/32	40,7 (65,1), 13/13	53,3 (119,3), 10/19	NA
IL 1β mean, pg/ml (std.dev.).	0,83 (0,7), 13/32	0,52 (0,4), 8/13	1,32 (0,8), 5/19	NA
TNF α mean, pg/ml (std.dev.)	8,92 (4,6), 21/32	9,37 (3,7), 13/13	8,20 (6,1), 8/19	NA
IL 6 mean, pg/ml (std.dev.)	10,48 (13,1), 21/32	6,37 (4,0), 13/13	17,15 (19,5), 8/19	NA
IgA mean mg/dl (std.dev.)	222,07 (157,1), 14/32	246,00 (7,1), 2/13	218,08 (170,4), 12/19	NA
IgD mean, U/ml (std.dev.)	132,0 (163,6), 6/32	ND	132,0 (163,6), 6/19	NA

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

Muckle-Wells Syndrome (MWS) Disease Activity Score (DAS)

Jeder der 10 Unterpunkte des Fragebogens (Allgemeinanamnese, Fieberschübe, Kopfschmerzen, Augenerkrankung, Hörminderung, Hautbeteiligung, orale Ulzera, Gelenkbeschwerden, Bauchschmerzen und Nierenbeteiligung) wurde von den Patienten mit folgendem Punktesystem bewertet.

- Symptom nicht vorhanden = 0 Punkte
- Symptom mild ausgeprägt = 1 Punkt
- schwere Symptomausprägung = 2 Punkte

Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Schweregradeinteilung der einzelnen Symptome durch die Patienten.

Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nur bei der Ausprägung der Hörminderung und des Exanthems. Der Median für die Ausprägung der Hörminderung lag in der Gruppe der E311K Patienten bei 2,0 Punkten = schwere Hörminderung, hingegen in der Vergleichsgruppe bei 0 Punkten = Hörminderung nicht vorhanden ($p=0,001$).

Bei der Ausprägung des Exanthems lag der Median in der Vergleichsgruppe bei 2,0 Punkten = schwere Ausprägung, in der E311K Gruppe bei 1,0 Punkten = milde Ausprägung ($p=0,002$).

Alle weiteren Symptomenkomplexe zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Gelenkbeschwerden (*Joint/MSK score median*) zeigten in beiden Gruppen eine schwere Ausprägung. Der Median der Allgemeinanamnese (*Global Health Score Median*) lag in der E311K Gruppe bei 1,0 Punkten = milde Ausprägung, in der Referenzgruppe bei 2,0 = schwere Ausprägung. Bei den Fieberschüben (*Fever score median*) zeigte sich in der E311K Gruppe ein Median von 0 Punkten = nicht vorhanden, in der Referenzgruppe von 1,0 = milde Ausprägung. Kopfschmerzen (*headache score median*) zeigten sich in beiden Gruppen als mild ausgeprägt. Die Augenbeteiligung (*Eye involvement score median*) war in der E311K Gruppe schwer ausgeprägt, in der Referenzgruppe zeigte sich eine milde Ausprägung. Der Median der oralen Ulzera (*Oral ulcer median score*) ergab in beiden Gruppen ein Wert von 0. Bauchschmerzen

(*Abdominal pain score median*) ergaben einen Median in der E311K Gruppe von 0, in der Referenzgruppe von 1,0 = milde Ausprägung.

Für die Nierenbeteiligung (*Renal involvement score median*) ergab sich in der E311K Gruppe ein Median von 1,0 = milde Ausprägung, in der Vergleichsgruppe von 0.

Tabelle 29, Muckle-Wells Syndrome (MWS) Disease Activity Score (DAS)

	MWS E311K (n = 13)	MWS reference (n = 19)	p-value Wilcoxon Test
Global Score			
MWS Disease Activity Score mean (std.dev)	9.62 (2.93)	9.68 (4.04)	0.96, NS
MWS- DAS score item			
1. Global Health Score Median (std.dev)	1,0	2,0	0.34, NS
2. Fever Score Median (std.dev)	0	1,0	0.28, NS
3. Headache Score Median (std.dev)	1,0	1,0	0,5, NS
4. Eye Involvement Score Median (std.dev)	2,0	1,0	0,11, NS
5. Hearing Impairment Score Median (std.dev)	2,0	0	0,001
6. Rash Score Median (std.dev)	1,0	2,0	0,002
7. Oral Ulcer Score Median (std.dev)	0	0	0,9, NS
8. Joint/MSK Score Median (std.dev)	2,0	2,0	0,8, NS
9. Abdominal Pain Score Median (std.dev)	0	1,0	0,3, NS
10. Renal Involvement Score Median (std.dev)	1,0	0	0,22, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.1.4 Outcome

Insgesamt 19 Patienten zeigten einen schweren klinischen Verlauf, 8 Patienten der E311K- und 11 Patienten der Vergleichsgruppe. Das Verhältnis von Patienten mit schwerem klinischem Verlauf zu Patienten mit mildem Verlauf war in beiden Gruppen gleich ausgeprägt.

Tabelle 30, Outcome

	total group, N	MWS E311K group, N	MWS reference group, N	p-value
Outcome, no. severe/no. mild	19/13	8/5	11/8	0.8, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

7.2 Univariate analysis

Tabelle 31 gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter und welche davon mit einem schlechten Outcome, definiert als MWS-DAS ≥ 10 Punkten, einhergehen.

Bei den demographischen Daten zeigte sich, dass Frauen signifikant häufiger von einer hohen Krankheitsaktivität betroffen sind ($p=0,036$). 69% aller weiblichen Patienten zeigten ein schlechtes Outcome, bei den männlichen Patienten zeigten 31% ein schlechtes Outcome. Keine Rolle hingegen spielt die Art der MWS Mutation. Von den insgesamt 13 E311K Patienten zeigten 8 ein schlechtes Outcome.

Der DAS korreliert definitionsgemäß mit einem schlechten Outcome ($p<0,001$). Bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf lag der DAS im Schnitt bei 12,0 Punkten (std.dev. 2,10), bei Patienten mit mildem Verlauf bei durchschnittlich 6,23 Punkten (std.dev. 2,24). Aber auch der PGAS zeigte mit einem Mittelwert von 7,21 Punkten (std.dev. 1,0) in der Gruppe mit schlechtem Outcome signifikant höhere Werte ($p<0,0001$) als die Patientengruppe mit einem guten Outcome. Hier lag der Mittelwert bei 3,53 Punkten (std.dev. 1,50).

Die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität schätzten ihr Gesundheitsgefühl ($p<0,0001$), ihre Stimmung ($p=0,0024$) und ihre Leistungsfähigkeit ($p<0,0001$) im Schnitt so schlecht ein, dass sich hier ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit gutem Outcome zeigte. Beim Gesundheitsgefühl ergaben sich Mittelwerte von 6,84 Punkten (std.dev. 1,83) für ein schlechtes und 3,0 Punkten (std.dev. 1,0) für ein gutes Outcome. Ähnliches zeigte sich bei der Stimmung der Patienten. Hier ergaben sich für einen schweren Krankheitsverlauf Mittelwerte von 2,42 Punkten (std.dev. 0,50) und 1,77 Punkten (std.dev. 0,59) für einen milden Verlauf. Auch schätzten die Patienten mit mildem Verlauf ihre Leistungsfähigkeit mit im Schnitt 7,53 Punkten (std.dev. 1,45), höher ein, als Patienten mit schwerem Verlauf. Hier ergab sich ein Mittel von 4,15 Punkten (std.dev. 1,95).

Die Familienanamnese lieferte keine Hinweise auf die Krankheitsaktivität. Bei allen erhobenen Parametern zeigte sich die Verteilung zwischen schwerem und mildem Verlauf ausgeglichen.

Bei der Augenbeteiligung (*Eye involvement*) zeichnet sich ein Trend ab ($p=0,06$). 90% der Patienten mit schlechtem Outcome zeigten eine Mitbeteiligung der Augen, in 62% der Fälle mit gutem Verlauf zeigte sich eine Augenbeteiligung. In 79% der schweren Verläufe zeigte sich eine Konjunktivitis, in 21% eine Uveitis und in 11% ein Papillenödem. Bei mildem Krankheitsverlauf trat eine Konjunktivitis in 54% der Fälle auf und ein Papillenödem in 8%. Eine Uveitis trat nicht auf.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Hörminderung. Das Auftreten einer Hörminderung geht signifikant mit einem schlechten Outcome einher ($p=0,016$). 74% aller Patienten mit schwerem Verlauf wiesen eine Hörminderung auf, dies war auch bei 31% der Patienten mit mildem Verlauf der Fall.

Auch bei der Gelenkbeteiligung zeigten sich Unterschiede. 100% der Patienten mit schlechtem Outcome zeigten Arthralgien ($p=0,03$) und 77% der Patienten mit gutem Outcome. Ebenso geht eine Arthritis signifikant mit einem schweren Krankheitsverlauf einher ($p=0,02$). Patienten mit schwerem Verlauf zeigten in 79% der Fälle eine Arthritis, 38% der Patienten mit mildem Verlauf zeigten eine Gelenkentzündung. Myalgien zeigten sich bei 42% aller Patienten mit schwerem und 15% der Patienten mit mildem Verlauf.

Alle weiteren klinischen Parameter zeigten keine Signifikanzen zwischen gutem und schlechtem Outcome. Bei schwerem Krankheitsverlauf zeigten sich in 63% der Fälle Kopfschmerzen, 6 Patienten (46%) mit mildem Verlauf gaben Kopfschmerzen an. Ein Exanthem zeigte sich bei 79% der Patienten mit schwerem Verlauf, in 2 Fällen kälteinduziert und bei 62% der Patienten mit mildem Verlauf, in 3 Fällen kälteinduziert. 10 Patienten mit schlechtem Outcome und 3 Patienten mit mildem Outcome zeigten orale Ulzerationen. Bauchschmerzen traten bei beiden Krankheitsverläufen ähnlich häufig auf, im Falle des schlechten Outcomes bei 42% der Patienten, und bei 46% der Patienten mit mildem Verlauf. Nierenbeteiligungen zeigten 13 (68%) Patienten

mit schwerem und 6 (46%) Patienten mit mildem Krankheitsverlauf. Hier zeigte sich eine Proteinurie bei 58% der Patienten mit schwerem und 46% der Patienten mit mildem Verlauf. Eine Hämaturie, eine Niereninsuffizienz oder weitere Nierenbeteiligungen zeigten sich im Falle des milden Krankheitsverlaufes nicht. Bei Patienten mit schwerem Verlauf kam eine Hämaturie in 21% der Fälle, eine Niereninsuffizienz in 11% sowie weitere Nierenbeteiligungen, in Form einer Nierenamyloidose in 11% der Fälle vor.

Bei den Laborparametern zeigten die BSG und das Hämoglobin signifikante Unterschiede. Zwar ist der Mittelwert der BSG unabhängig vom Outcome in beiden Gruppen erhöht, jedoch zeigt sich mit 44 mm/h (std.dev. 26) in der Gruppe mit schlechtem Outcome ein signifikant höherer Wert im Vergleich zu 24mm/h (std.dev. 25) in der Gruppe mit gutem Outcome ($p=0,04$). Beim Hämoglobin zeigten sich mit 14,0 g/dl (std.dev. 1,9) und gutem Outcome signifikant höhere Mittelwerte, als bei Patienten mit schlechtem Outcome und einem Mittelwert von 11,9 g/dl (std.dev. 2,1) ($p=0,008$).

Bei den übrigen Laborparametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf eine Unterscheidung zwischen mildem und schwerem Krankheitsverlauf. Patienten mit schlechtem Outcome zeigten Leukozytenmittelwerte von 13179/ μ l (std.dev. 5795), Patienten mit gutem Outcome hatten durchschnittliche Leukozytenwerte von 12414/ μ l (std.dev. 5227). Bei den Neutrophilenzahlen ergaben sich Mittelwerte von 9462/ μ l (std.dev. 5667) für Patienten mit schlechtem und 7662/ μ l (std.dev.4327) für Patienten mit gutem Outcome. Die Gruppe der Patienten mit schwerem Verlauf zeigte durchschnittliche Thrombozytenzahlen von 421000/ μ l (std.dev. 151000), die der Patienten mit mildem Verlauf 413000/ μ l (std.dev. 174000).

Die mittleren Werte für das CRP ergaben bei Patienten mit schlechtem Outcome Werte von 18,5 mg/dl (std.dev. 34,2), bei Patienten mit guten Outcome Werte von 7,3 mg/dl (std.dev. 15,2).

Tabelle 31, Univariate analysis: Assoziation einzelner Parameter mit Erkrankungoutcome

Variable	Good outcome (MWS DAS < 10) (N=13)	Poor outcome (MWS DAS ≥ 10) (N=19)	p-value
Demographics/mutations			
Sex			0.036
-Male (%)	9 (69%)	6 (31%)	
-Female (%)	4 (31%)	13 (69%)	
E311K mutation (%)	5 (38%)	8 (42%)	0.83, NS
Global Measures			
Disease Activity Score, mean (std.dev)	6,23 (2,24)	12,0 (2,10)	<0.001
Physician Global Score VAS, mean (std.dev)	3,53 (1,50)	7,21 (1,0)	<0.0001
Patient Global Health Score VAS, mean (std.dev)	3,0 (1,0)	6,84 (1,83)	<0.0001
Patient Mood Score VAS, mean (std.dev)	1,77 (0,59)	2,42 (0,50)	0.0024
Patient Performance Global VAS, mean (std.dev)	7,53 (1,45)	4,15 (1,95)	<0.0001
Family history			
Overall positive (%)	11 (85%)	16 (84%)	1.0, NS
Consanguinity (%)	0	0	
Fever (%)	10 (77%)	13 (68%)	0,70, NS
Renal failure (%)	6 (46%)	11 (58%)	0,51, NS
Hypertension (%)	7 (54%)	8 (42%)	0,51, NS
Hearing loss (%)	6 (46%)	13 (68%)	0,20, NS
Arthralgia (%)	11 (85%)	16 (84%)	1.0, NS
Arthritis (%)	7 (54%)	13 (68%)	0,4, NS
Myalgia (%)	7 (54%)	10 (52%)	0,9, NS
Eye disease (%)	7 (69%)	14 (74%)	1.0, NS
Rash (%)	10 (77%)	14 (74%)	1.0, NS
Frequent infection (%)	1 (8%)	0	0.40, NS
Clinical features			
Headache (%)	6 (46%)	12 (63%)	0.34, NS
Eye involvement (%)	8 (62%)	17 (90%)	0.06, trend
Conjunctivitis (%)	7 (54%)	15 (79%)	0.13, NS
Uveitis (%)	0 (0%)	4 (21%)	0.08, NS
Papillary edema (%)	1 (8%)	2 (11%)	0.79, NS
Other eye involvement (%)	3 (23%)	4 (21%)	0.89, NS
Hearing loss (%)	4 (31%)	14 (74%)	0.016
Rash (%)	8 (62%)	15 (79%)	0.28, NS
- cold-induced (%)	3 (23%)	2 (11%)	0.33, NS
Oral ulcers (%)	3 (23%)	10 (53%)	0.09, NS

Teil B Ergebnisse

MSK involvement (%)	10 (77%)	19 (100%)	0.03
- Arthralgia (%)	10 (77%)	19 (100%)	0.03
- Arthritis (%)	5 (38%)	15 (79%)	0.02
- Myalgia (%)	2 (15%)	8 (42%)	0.1, NS
Abdominal pain (%)	6 (46%)	8 (42%)	0.82, NS
Renal Involvement (%)	6 (46%)	13 (68%)	0.20, NS
- Proteinuria (%)	6 (46%)	11 (58%)	0.51, NS
- Hematuria (%)	0 (0%)	4 (21%)	0.07, NS
- Renal failure (%)	0 (0%)	2 (11%)	0.22, NS
- other renal (%)	0 (0%)	2 (11%)	0.22, NS
Laboratory features			
Leucocytes mean, .../µl (std.dev)	12414 (5227)	13179 (5795)	0.71, NS
Neutrophils mean, .../µl (std.dev)	7662 (4327)	9462 (5667)	0.34, NS
Hemoglobin mean, g/dl (std.dev)	14,0 (1,9)	11,9 (2,1)	0.008
Platelets mean, ...x10 ⁹ /µl (std.dev)	413 (174)	421 (151)	0.9, NS
Sedimentation rate mean, mm/h (std.dev)	24 (25)	44 (26)	0.04
C-reactive protein mean, mg/dl, (std.dev)	7,3 (15,2)	18,5 (34,2)	0.28, NS

NS= not significant, NA= not applicable, ND = not done; p-value

8 Teil B: Diskussion

8.1 Zusammenfassung

Im zweiten Teil der Arbeit lag der Schwerpunkt speziell auf dem Muckle-Wells-Syndrom. Das Muckle-Wells Syndrom (MWS) gehört zu den autosomal dominant vererbten Autoinflammatorischen Erkrankungen.

Mutationen im CIAS 1 Gen verursachen ein Spektrum von Erkrankungen, zu denen das FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome), das MWS und das CINCA/NOMID Syndrom gehören.

Das FCAS, MWS und das CINCA/NOMID werden unter dem Begriff CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) oder auch CRAPS (CIAS1-related autoinflammatory syndrome) zusammengefasst [106].

Die Mutationen dieser Erkrankungen wurden auf Chromosom 1q44 lokalisiert und kodieren für Protein namens Cryopyrin [34]. Dabei handelt es sich um Missense Mutationen, die im Exon 3 lokalisiert sind und somit die NACHT Domäne des Cryopyrins betreffen [48].

Für das klassische phänotypische Bild eines FCAS, MWS und CINCA/NOMID konnten mehrere verschiedene CIAS1 Mutationen nachgewiesen werden [52], darunter auch eine neue E311K Mutation, die in dieser Untersuchung besonders betrachtet wurde [107] (*eingereicht*). Bis jetzt sind 115 verschiedene Mutationen nachgewiesen, welche in der online Datenbank INFEVERS (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>) registriert sind [55].

Es ist nicht möglich, einem bestimmten Phänotyp eine kodierende Mutation zuzuweisen. Zusätzlich wurde beobachtet, dass eine Mutation verschiedene klinische Erscheinungsbilder hervorrufen kann, was ein Hinweis darauf ist, dass noch weitere, sogenannte modifying factors einen Einfluss auf die Ausprägung der Mutation haben [37, 48, 108].

In diesem Teil der Arbeit wurden klinische und laborchemische Merkmale von MWS Patienten untersucht. Dafür wurde ein vorher entwickelter Fragebogen

verwendet, in dem v.a. MWS spezifische Symptome und deren jeweilige Ausprägung, eingeteilt in mild und schwer, erfragt wurden.

Aus diesen Angaben berechnet sich ein neu entwickelter MWS Krankheitsaktivitätsscore (MWS-DAS), mit dessen Hilfe die Schwere der Erkrankung in einen milden und einen schweren Verlauf eingeordnet werden kann.

Ziel des zweiten Teils der Arbeit war es,

- 1) klinische und laborchemische Merkmale von verschiedenen MWS Mutationen am Beispiel E311K/nicht E311K Mutation zu vergleichen,
- 2) einen neu entwickelten Muckle-Wells-Syndrom Krankheitsaktivitäts-score anzuwenden und damit das Outcome der Patienten zu definieren und
- 3) ein Hochrisikoprofil für den Krankheitsverlauf/Outcome von MWS Patienten zu erstellen, mit der Frage: „Welche Variable korreliert mit einem schwerem Verlauf?“

Korrelation von Mutation und Klinik:

Der MWS Fragebogen wurde auf alle MWS Patienten angewandt. In der Gruppe der E311K Patienten zeigten sich v.a. bei der Familienanamnese für MWS spezifische Symptome signifikante Unterschiede im Vergleich zu der Vergleichsgruppe. Bei allen Patienten der E311K Gruppe zeigte sich eine positive Familienanamnese bezüglich MWS spezifischer Symptome. Lediglich eine Konsanguinität und eine Infektanfälligkeit wurden nicht berichtet. Dieses Ergebnis ist allerdings darauf zurückzuführen, dass alle Probanden der E311K Gruppe miteinander verwandt sind. Im Vergleich dazu hatten nur 74% aller Probanden der Vergleichsgruppe eine positive Familienanamnese. Häufigstes klinisches Merkmal hier war das Auftreten von Arthralgien, gefolgt von Exanthenen sowie einer Augenmitbeteiligung und dem Auftreten von Fieberschüben in der Familie. Die Hälfte aller Patienten mit positiver Familienanamnese berichtete von Arthritiden in der Familie. Fast genauso häufig war das Auftreten einer Hörminderung. Die weiteren klinischen Merkmale

wie eine Nierenmitbeteiligung, eine Hypertonie, Myalgien und eine Infektanfälligkeit wurden familienanamnestisch nur selten angegeben.

Weiterhin war das Auftreten einer Innenohrschwerhörigkeit bei den E311K Patienten signifikant häufiger als bei den Referenzpatienten. Bis auf einen Probanden zeigten alle E311K Patienten eine nachgewiesene Hörminderung. In der Vergleichsgruppe zeigten nur 32% eine Schwerhörigkeit. Myalgien kamen bei den E311K Patienten signifikant häufiger vor als in der Vergleichsgruppe, ebenso wie eine Proteinurie und andere Augenmitbeteiligungen in Form von periorbitalen Schmerzen, einer nicht näher benannte Papillenanomalie, Drusenpapillen, und einer Neuritis nervi optici.

Ansonsten zeigten sich im Vergleich der klinischen Symptome zwischen den Mutationsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Aus den bisher in der Literatur beschriebenen Fällen ist es schwierig, eine eindeutige Genotyp/Phänotyp Korrelation abzuleiten. In zahlreichen Fällen wurden sogenannte Overlap-Syndrome beschrieben, z.B. zwischen FCAS/MWS oder auch MWS/CINCA, bei denen sich die Klinik keinem bestimmten Erkrankungsbild eindeutig zuweisen lässt [46, 108, 109].

Verschiedene Mutationen wurden sowohl bei Patienten mit FCAS, als auch bei Patienten mit MWS nachgewiesen. Aganna et al beschrieben eine Mutationsvariante V198M, die sowohl bei Patienten mit dem klinischen Bild eines FCAS, als auch bei MWS Patienten nachgewiesen werden konnte [39]. Eine entsprechende Beobachtung konnten Dode et al bei der Mutationsvariante R260W und Maksimovic et al im Falle der Variante V262G machen [47, 48]. Ebenso gibt es Mutationen, die bei MWS Patienten und bei CINCA Patienten nachgewiesen wurden [46, 110]. Die Mutationsvariante D303N kann klinisch ein MWS und ein CINCA hervorrufen [48]. Dalgic et al machten bei der Variante I480F ähnliche Beobachtungen [111]. Diese Ergebnisse scheinen Rückschlüsse von der Mutation auf die Ausprägung der klinischen Symptome und andersherum unmöglich zu machen.

Allerdings scheint es sich bei der hier vorrangig betrachteten Mutationsvariante E311K aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung, sowie der klinischen

Ausprägung der bisher in der Literatur beschriebenen E311K Patienten um ein „reines“ MWS zu handeln. Mirault et al beschrieben eine Patientin mit nachgewiesener E311K Mutation, die unter Arthritiden, urticariellen Exanthenen, sowie im Verlauf unter einer beidseitigen sensorineuralen Schwerhörigkeit, Arthralgien und Konjunktivitiden litt [95]. Auch in dieser Untersuchung korrelierte das Auftreten einer Innenohrschwerhörigkeit, Myalgien und einer Proteinurie signifikant mit der E311K Mutationsvariante.

Korrelation von Mutation und Laborparametern:

Bei den Laborparametern zeigten sich kaum Unterschiede zwischen beiden Mutationsgruppen. Allein die Leukozyten waren in der Vergleichsgruppe im Schnitt höher als in der E311K Gruppe. Das Hämoglobin verhielt sich umgekehrt. Hier lagen die Werte der Vergleichsgruppe niedriger als in der E311K Gruppe. Die in der Literatur beschriebene Neutrophilie konnte in dieser Untersuchung ebenfalls beobachtet werden. Allerdings kann diese, wie bereits in Teil A beschrieben, im beschwerdefreien Intervall eher einen Hinweis darauf geben, ob ein MWS vorliegt oder nicht. Die unterschiedlichen Mutationen scheinen keinen Einfluss auf die Höhe der Neutrophilenzahlen zu haben. In dieser Studie zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede.

Korrelation von Outcome und Klinik:

Ein schwerer Verlauf der Erkrankung war definiert als MWS-DAS ≥ 10 Punkte. Ein hoher PGAS (physician global assessment score) korreliert gut mit einem schlechten Outcome. Ebenso zeigte sich bei den global measures der Patienten (Gesundheitsgefühl, Stimmung, Leistungsminderung), dass sich die Patienten sehr gut selbst einschätzen können. Die Werte für Gesundheitsgefühl ($p < 0,0001$), Stimmung ($p = 0,0024$) und Leistungsminderung ($p < 0,0001$) lagen bei den Patienten mit schlechtem Outcome signifikant höher als die derer mit einem guten Outcome.

In unserer Untersuchung zeigten v.a. Frauen ein schlechtes Outcome ($p = 0,036$). Weitere Merkmale die signifikant mit einem schlechten Outcome korrelierten,

waren eine Innenohrschwerhörigkeit ($p=0,016$) sowie Gelenkbeschwerden in Form von Arthralgien ($p=0,03$) und einer Arthritis ($p=0,02$).

Zu den typischen, in der Literatur beschriebenen, klinischen Merkmalen des MWS gehören zusätzlich ein Auftreten eines urticariellen Exanthems und einer Nephropathie [45]. Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung geben diese Merkmale keinen Hinweis für den Verlauf der Erkrankung bzw. korrelieren nicht mit einem schlechten Outcome. Allerdings gilt die Ausbildung einer Amyloidose als schwere Komplikation des MWS und ist somit sehr wohl als Indiz für einen schweren Krankheitsverlauf zu sehen. Die zwei Patienten dieser Studie, die bereits eine Nierenamyloidose entwickelt hatten, zeigten einen schweren Krankheitsverlauf.

Korrelation von Outcome und Labor:

Die BSG ($p=0,04$) und auch das CRP sind zwar unabhängig vom Verlauf erhöht, doch beide zeigten bei den Patienten mit schwerer Krankheitsausprägung höhere Werte im Vergleich zu den Patienten mit mildem Verlauf. Das Hb war bei den schweren Fällen signifikant niedriger als bei den milden Fällen ($p=0,008$). Dies könnte Ausdruck der chronischen Inflammation sein.

Aufgrund der geringen Datenmenge gingen das SAA sowie die proinflammatorischen Zytokine (IL-1 β , TNF α , IL6) nicht die statistische Berechnung mit ein. Trotzdem lässt sich anhand der vorhandenen Daten ein vorsichtiger Trend ablesen. Das SAA wurde bei 15 Patienten mit schwerem Outcome bestimmt, hier zeigten 73% erhöhte Werte. Allerdings zeigten auch 37,5% der Patienten mit mildem Outcome erhöhte SAA-Werte. Beim IL-1 β lassen sich keine Aussagen treffen. 62,5% aller Patienten mit schwerem und 60% der Patienten mit mildem Outcome zeigten erhöhte IL-1 β Werte. Sowohl beim TNF α als auch beim IL6 zeigten sich bei jeweils 57% aller Patienten mit schwerem Verlauf erhöhte Werte. Ein Patient zeigte trotz milden Verlaufes erhöhte TNF α -Spiegel. Beim IL6 zeigten 2 Patienten mit mildem Outcome erhöhte Werte.

Korrelation von Outcome und Mutation:

Die Art der Mutation zeigte in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf die Krankheitsaktivität. Von den 13 E311K Patienten zeigten 8 einen schweren und 5 einen milden Verlauf. 2 der 5 V198M Patienten hatten ein schlechtes Outcome, 3 wurden als mild eingestuft. Im Falle der T348M Mutation zeigten 3 Patienten ein schlechtes und 1 Patient ein gutes Outcome. Die Patienten mit der E525K und der Q703K Mutation wiesen eine niedrige Krankheitsaktivität auf, die Probanden mit der D303N und der R135H Mutation zeigten eine hohe Aktivität. Von den 6 mutationsnegativen Patienten zeigten 4 ein schlechtes und 2 ein gutes Outcome.

Dieses Ergebnis zeigt, dass von der Art der Mutation keine Aussagen über den Krankheitsverlauf bzw. die Schwere der Erkrankung gemacht werden können.

Trotzdem vermuten Aksentijevich et al aufgrund ihrer Beobachtungen, dass einige Mutationen (L353P und L305P) mit einem milden und andere (F309S und Y570C) mit einem schwer ausgeprägten Phänotyp assoziiert sind. Desweiteren beschreiben sie aber auch Varianten (A439, R260, and D303) welche mit einem breiten Spektrum klinischer Ausprägungen einhergehen [105]. Dies legt die Vermutung nahe, dass weitere sogenannte „modifying factors“ ein Einfluss auf die Ausprägung der Krankheitsaktivität bzw. den Krankheitsverlauf haben.

Mutationen:

Genotyp/Phänotyp. In dieser Untersuchung konnten bei insgesamt 26 MWS Patienten eine Mutation im CIAS 1 Gen nachgewiesen werden. Bei 13 Patienten wurde die Mutation E311K bestimmt. 5 Patienten hatten eine V198M Mutation, bei 4 Patienten wurde die Mutation T348M nachgewiesen und bei jeweils einem Patienten zeigten sich die Mutationen E525K, D303N, R135H und Q703K.

Laut der online Datenbank „infervers“ sind E311K- und T348M Mutationen mit dem phänotypischen Bild eines MWS assoziiert. Andere Studien fanden die T348M Variante sowohl bei MWS als auch bei CINCA Patienten [36, 110].

Die Mutation D303N wurde bei MWS und CINCA Patienten gefunden [52, 58], die E525K Mutation tritt laut „infevers“ bei Patienten mit FCAS auf. Der hier untersuchte Patient zeigte Fieberschübe, eine Leistungsminderung, kälteabhängig auftretende makulöse Exantheme sowie eine Konjunktivitis, Bauchschmerzen, Arthralgien und eine Arthritis. Klinisch zeigte sich dieser Proband somit eher als FCAS/MWS overlapping. Zum Untersuchungszeitpunkt war dieser Patient 3,5 Jahre alt. Somit könnte sich eine Hörminderung, als weiterer Anhaltspunkt für ein MWS, auch erst noch entwickeln. Das durchschnittliche Alter für den Beginn der Hörminderung lag bei den Probanden dieser Untersuchung bei 20,4 Jahren (range 5,5 – 41J.).

Eine V198M Variante wurde in der Literatur bisher bei FCAS und bei MWS Patienten beschrieben [35, 39], kommt aber auch zu einem gewissen Prozentsatz in der gesunden Bevölkerung vor. Damit ist die Bedeutung als krankheits-assoziierte Mutation nicht eindeutig. Aksentijevich et al werten diese Mutationsvariante als Polymorphismus [105]. Innerhalb der 5 Patienten mit V198M Mutation dieser Untersuchung zeigten sich klinisch eine Leistungsminderung, Fieberschübe, Kopfschmerzen, Konjunktividen, urticarielle Exantheme, Aphten sowie z.T. stark ausgeprägte Arthralgien. Bei einem Patienten konnte als Zeichen einer Nierenmitbeteiligung eine Proteinurie nachgewiesen werden.

Die Q703K Variante ist keinem bestimmten Phänotyp zugeordnet und geht laut der Datenbank „INFEVERS“ mit keinen krankheitsrelevanten Symptomen einher. Auch Aksentijevich et al halten es aufgrund der Häufigkeit, mit der diese Variante in gesunden Kontrollgruppen vertreten ist, für unwahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine pathologische Mutationsvariante handelt [105]. Vielmehr scheint es sich um einen Polymorphismus zu handeln, der mit einer Häufigkeit von 5-11% in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wird.

Klinische Symptome des Patienten mit der Q703K Mutation äußerten sich in Fieber, einer Leistungsminderung, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, einem makulösen Exanthem, sowie Gelenkbeschwerden in Form einer Arthritis und Arthralgien.

Die R135H Mutation wird in der INFEVERS-Datenbank nicht aufgeführt, liegt aber in Exon 3 des CIAS1 Gens. Klinisch zeigten sich bei dem in dieser Studie untersuchten Patienten Fieberschübe, eine sensorineurale Hörminderung, eine kälteinduziertes Exanthem, sowie Gelenkbeschwerden in Form von Arthralgien und Arthritiden.

Bei 6 Patienten der MWS-Gruppe (19%) konnte keine Mutation im CIAS1 Gen nachgewiesen werden. Sie wurden anhand eines klaren klinischen Bildes als Muckle-Wells Syndrom Patienten identifiziert. Laut Aksentijevich et al zeigen nur 50% aller klinisch als CAPS diagnostizierten Patienten tatsächlich eine Cryopyrin-Mutation. Bei den von Aksentijevich untersuchten MWS Patienten zeigte sich in 25% der Fälle ein mutationsnegatives Ergebnis [105].

8.2 Methodenkritik

Datenerhebung. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie. Alle Daten wurden anhand der zur Verfügung stehenden Patientenakten bzw. der elektronisch gespeicherten Daten erhoben. Ausserdem wurden die Patienten bei fehlenden Unterlagen oder mangelnder Dokumentation telefonisch befragt. Bei manchen telefonisch befragten Patienten, lagen tlw. Krankheitssymptome schon längere Zeit zurück, so dass sie sich schwer erinnern und folglich nur ungefähre Angaben machen konnten. Hier ist auch die Patientencompliance ein limitierender Faktor.

Klinik. Problem jeder retrospektiven Studie ist, dass Merkmale erhoben werden, die damals evtl. nicht explizit erfasst und dokumentiert wurden. Ausserdem wurden die Patienten oftmals von mehreren Ärzten betreut. Hier schlagen sich die Erfahrung des Untersuchers mit dem Krankheitsbild sowie eine routinierte Befunderhebung in der Dokumentation nieder. Des Weiteren schätzt jeder Arzt die Symptome eines Patienten immer etwas anders ein.

Desweiteren sind mögliche Auswirkungen von modifizierenden Einflüssen auf das klinische Erscheinungsbild bisher nur unzureichend verstanden. Fest steht jedoch, dass es solche sog. „modifying factors“ gibt, auch wenn ihre Wirkungsweise und ihr Einfluss auf die phänotypische Merkmalsausprägung bisher nicht aufgeklärt werden konnten.

Bei manchen Patienten scheinen Symptome z.B. das Auftreten von Fieber tageszeitabhängig zu sein. Bei anderen Symptomen wie z.B. dem kälteinduzierten Exanthem sind jahreszeitliche Abhängigkeiten bekannt.

Labor. Ausgerechnet die Zytokine (IL-1 β , TNF α , IL6) sowie das Serumamyloid A (SAA) konnten in dieser Untersuchung bei nur unzureichend vielen Patienten erhoben werden. Hier wäre interessant zu sehen, ob und falls ja, in welchem Ausmaß die Zytokine mit einem schlechten Outcome korrelieren. Anhand dieser Parameter lässt sich ein Ansprechen der Therapie nachvollziehen. Hawkins et al konnten bei 3 Patienten kurz nach Therapiebeginn mit Anakinra einen

deutlichen Rückgang der Entzündungsparameter sowie des Biomarkers SAA zeigen. Gerade dieser Parameter ist in der Prophylaxe einer sich eventuell entwickelnden Amyloidose von besonderer Bedeutung. Dauerhaft erhöhte SAA-Spiegel führen zu einer Ablagerung des Amyloids z.B. in der Niere und somit zu einer dauerhaften bis hin zur lebensbedrohlichen Schädigung des Organs [104].

Patienten. In diese Untersuchung wurden 32 Patienten eingeschlossen und in zwei Gruppen eingeteilt. Mit 32 Patienten ist die Probandenzahl relativ gering um verwertbare Aussagen treffen zu können, trotzdem handelt es sich hierbei im Vergleich mit anderen veröffentlichten Studien um die bis zum heutigen Datum größte Untersuchung mit MWS-Patienten.

8.3 Schlussfolgerungen

In dieser Untersuchung korrelierten eine positive Familienanamnese, eine Innenohrschwerhörigkeit, sowie das Auftreten von Arthralgien/Arthritis und einer Proteinurie mit der Mutationsvariante E311K. In zahlreichen Fallbeschreibungen zeigen sich diese Symptome aber auch in Zusammenhang mit anderen CIAS1 Mutationen, so dass die Ergebnisse dieser Studie als rein deskriptiv zu werten sind. Ein kausaler Zusammenhang kann hiervon nicht abgeleitet werden.

Der neu entwickelte MWS Fragebogen, zusammen mit dem ebenfalls neu entwickelten MWS-DAS, ist ein hilfreiches und kostengünstiges Instrument, um die Krankheitsaktivität der MWS Patienten einschätzen zu können und im Weiteren einen eventuellen Therapieverlauf beurteilen zu können.

Die Werte des MWS-DAS korrelieren gut mit der Einschätzung der Patienten und der Ärzte.

Wichtige klinische Anzeichen für eine hohe Krankheitsaktivität sind die Innenohrschwerhörigkeit und Gelenkbeschwerden (Arthralgien/Arthritis), auf welche in der körperlichen Untersuchung besonders geachtet werden sollte.

Von den erhobenen Laborparametern zeigte lediglich die BSG signifikant erhöhte Werte, welche mit hoher Aktivität einhergingen. Aber auch weitere Entzündungsparameter, wie das CRP, zeigten erhöhte Werte. Aufgrund der geringen Datenmenge gingen das SAA sowie die proinflammatorischen

Zytokine (IL-1 β , TNF α , IL6) nicht in die statistische Berechnung mit ein. Trotzdem lässt sich anhand der vorhandenen Daten ein vorsichtiger Trend ablesen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung scheinen erhöhte SAA-Werte mit einem schwerem Outcome einherzugehen. Diese Vermutung lässt sich auch auf die Parameter TNF α und IL6 übertragen. Beim IL-1 β lassen sich keine Aussagen treffen. In wie weit eine Korrelation von erhöhten Zytokinwerten mit einer hohen Krankheitsaktivität besteht, müssen weitere ausführliche Studien zukünftig zeigen.

Dieser MWS Fragebogen, zusammen mit dem MWS-DAS, hilft dem behandelnden Arzt, die Schwere der Erkrankung einzuschätzen und zu objektivieren. V.a. zur Dokumentation der Krankheitsaktivität im Verlauf bzw. zur Einschätzung des Therapieerfolges könnte dieser Fragebogen und der MWS-DAS Anwendung in der Praxis finden.

Dennoch sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven nötig, um herauszufinden, welche modifying factors es gibt und auf welche Weise sie die Merkmalsausprägung beeinflussen.

9 Zusammenfassung

Fieber ist eines der häufigsten Erkrankungssymptome in der Medizin. Eine Vielzahl von Krankheiten geht mit Fieber einher. Deshalb steht der behandelnde Arzt bei jedem Fieberpatienten vor der Aufgabe, ein breites Spektrum an differentialdiagnostischen Möglichkeiten abzuklären.

Als Ursache für Fieber unklarer Genese (FUO) definierten Petersdorf und Beeson 1961 folgende Kriterien:

- 1) Fieberdauer von mindestens 3 Wochen mit
- 2) Temperaturen über 38,3°C und
- 3) nach 1 Woche gründlicher Untersuchung keine sichere Diagnose [3].

Eine Möglichkeit für FUO ist das Muckle-Wells-Syndrom (MWS). Thomas J. Muckle und Michael Wells definierten 1962 erstmals das nach ihnen benannte Syndrom als Auftreten von

- 1) rekurrenden Urticaria-ähnlichen Hautausschlägen
- 2) einer progressiven Innenohrschwerhörigkeit
- 3) einer Nephropathie (Amyloidose)

Beim MWS handelt es sich um ein seltenes, autosomal dominant vererbtes Krankheitsbild, welches zusammen mit dem FCAS und dem CINCA/NOMID Syndrom als CAPS bezeichnet wird und zur Gruppe der Autoinflammatorischen Syndrome gehört.

Die Ursache der CAPS liegt in Mutationen, die hauptsächlich das Exon 3 des CIAS 1 Gens auf Chromosom 1q44 betreffen, welches für ein Protein namens Cryopyrin kodiert. Das Cryopyrin ist wichtiger Bestandteil des Inflammasoms und damit Baustein einer komplizierten Kaskade in der Entstehung und Aktivierung des Interleukins-1 β .

Bis zum heutigen Tag sind 115 verschiedene Mutationen im CIAS 1 Gen bekannt. Eine klare Genotyp/Phänotyp Korrelation ist anhand der bisherigen Erkenntnisse nicht möglich.

In Teil A dieser Arbeit wurden klinische und laborchemische Merkmale von MWS Patienten und Patienten mit unklaren rezidivierenden Fieberschüben miteinander verglichen. Ziel war es, anhand eines eigens für diese Studie erstellten Fragebogens ein Hochrisikoprofil für die Diagnose Muckle-Wells-Syndrom zu erstellen.

Bestandteile dieses Hochrisikoprofils sind eine positive Familienanamnese v.a. im Hinblick auf MWS spezifische Symptome. Ausserdem eine Innenohrschwerhörigkeit, eine Augenbeteiligung in Form einer Konjunktivitis und/oder Uveitis, ein makulöses/makulopapulöses Exanthem, eine Leistungsminderung sowie Gelenkbeschwerden in Form auftretender Arthralgien und/oder einer Arthritis.

Mit Hilfe dieses Fragebogens gelingt es, auf einfache und kostengünstige Art, Patienten mit einem hohen MWS-Risiko von denen mit geringem MWS-Risiko zu differenzieren. Dies ermöglicht eine frühzeitige Diagnosestellung und trägt dazu bei, schwerwiegende Komplikationen durch eine entsprechend früh eingeleitete Therapie zu verhindern bzw. hinauszuzögern.

In Teil B dieser Arbeit wurden klinische und laborchemische Merkmale von MWS Patienten mit verschiedenen Mutationen miteinander verglichen und anhand eines neu entwickelten MWS-Fragebogens die Ausprägung der Krankheitsaktivität der Patienten bestimmt. Ziel war es, eine eventuell bestehende Genotyp/Phänotyp Korrelation bei bestimmten CIAS 1 Mutationen nachzuweisen sowie anhand eines eigens für diese Studie entwickelten Muckle-Wells-Syndrom disease activity scores (MWS-DAS), die Krankheitsaktivität von MWS Patienten in schwer und mild einzuteilen und ein Hochrisikoprofil für einen schweren Krankheitsverlauf zu definieren.

Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung scheinen speziell eine positive MWS spezifische Familienanamnese, sowie das Auftreten einer Innenohrschwerhörigkeit, einer Proteinurie und Myalgien mit der Mutationsvariante E311K assoziiert zu sein. Aufgrund der geringen Probandenzahl dieser Studie und der in der Literatur beschriebenen großen Variabilität im klinischen Erscheinungsbild von CIAS 1 Mutationen, sind diese

Ergebnisse als rein deskriptiv zu verstehen. In Zukunft müssen weitere Studien mit größeren Patientenzahlen dieses Thema beleuchten.

Ein schwerer Krankheitsverlauf bzw. eine hohe Krankheitsaktivität waren definiert als MWS-DAS ≥ 10 Punkte. In der Analyse, welche Variablen mit einer hohen Aktivität einhergehen, zeigte sich, dass in dieser Studie v.a. Frauen von einem schweren Verlauf betroffen sind. Des Weiteren sind eine Innenohrschwerhörigkeit und Gelenkbeteiligungen in Form von Arthralgien und einer Arthritis mit einer hohen Krankheitsaktivität assoziiert.

Die Art der CIAS 1 Mutation scheint keinen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung zu haben. Welche Faktoren die Ausprägung der MWS Merkmale beeinflussen, seien es Umweltfaktoren oder Einflüsse auf molekularer Ebene, wird Thema zukünftiger Studien sein.

10 Literaturverzeichnis

1. Huppertz, H.I., [*Differential diagnosis in fever of unknown origin*]. Z Rheumatol, 2006. **65**(7): p. 604, 606-9.
2. Arnow, P.M. and J.P. Flaherty, *Fever of unknown origin*. Lancet, 1997. **350**(9077): p. 575-80.
3. Petersdorf, R.G. and P.B. Beeson, *Fever of unexplained origin: report on 100 cases*. Medicine (Baltimore), 1961. **40**: p. 1-30.
4. Colpan, A., et al., *Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases*. Am J Med Sci, 2007. **334**(2): p. 92-6.
5. Majeed, H.A., *Differential diagnosis of fever of unknown origin in children*. Curr Opin Rheumatol, 2000. **12**(5): p. 439-44.
6. Galon, J., et al., *TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes*. Curr Opin Immunol, 2000. **12**(4): p. 479-86.
7. McDermott, M.F., et al., *Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes*. Cell, 1999. **97**(1): p. 133-44.
8. Frenkel, J. and W. Kuis, *Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(3): p. 443-69.
9. McDermott, M.F. and I. Aksentijevich, *The autoinflammatory syndromes*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2002. **2**(6): p. 511-6.
10. Feder, H.M., Jr., *Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome*. Curr Opin Pediatr, 2000. **12**(3): p. 253-6.
11. Hull, K.M., et al., *The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations*. Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(1): p. 61-9.
12. *A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium*. Nat Genet, 1997. **17**(1): p. 25-31.
13. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature*. Am J Med, 1967. **43**(2): p. 227-53.
14. Onen, F., *Familial Mediterranean fever*. Rheumatol Int, 2006. **26**(6): p. 489-96.

15. Drenth, J.P., et al., *Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group.* Nat Genet, 1999. **22**(2): p. 178-81.
16. Frenkel, J., et al., *Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever.* Clin Exp Rheumatol, 2000. **18**(4): p. 525-32.
17. Frenkel, J., et al., *Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D.* Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(5): p. 579-84.
18. Grose, C., et al., *Children with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.* Pediatr Infect Dis J, 1996. **15**(1): p. 72-7.
19. Drenth, J.P., C.J. Haagsma, and J.W. van der Meer, *Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group.* Medicine (Baltimore), 1994. **73**(3): p. 133-44.
20. Huemer, C. and M. Huemer, *[Periodic fever syndromes].* Z Rheumatol, 2006. **65**(7): p. 595-8, 600-3.
21. Obici, L., et al., *First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(9): p. 2966-9.
22. Saulsbury, F.T., *Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) in a child with normal serum IgD, but increased serum IgA concentration.* J Pediatr, 2003. **143**(1): p. 127-9.
23. Medlej-Hashim, M., et al., *Familial Mediterranean Fever: association of elevated IgD plasma levels with specific MEFV mutations.* Eur J Hum Genet, 2001. **9**(11): p. 849-54.
24. Simon, A., et al., *Genetic analysis as a valuable key to diagnosis and treatment of periodic Fever.* Arch Intern Med, 2001. **161**(20): p. 2491-3.
25. Dode, C., et al., *The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.* Arthritis Rheum, 2002. **46**(8): p. 2181-8.
26. Masson, C., et al., *Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases.* Joint Bone Spine, 2004. **71**(4): p. 284-90.
27. Kastner, D.L., *Hereditary periodic Fever syndromes.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 74-81.

28. Hull, K.M., et al., *The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder*. *Medicine (Baltimore)*, 2002. **81**(5): p. 349-68.
29. Wise, C.A., et al., *Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder*. *Hum Mol Genet*, 2002. **11**(8): p. 961-9.
30. Thomas, K.T., et al., *Periodic fever syndrome in children*. *J Pediatr*, 1999. **135**(1): p. 15-21.
31. Padeh, S., et al., *Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome*. *J Pediatr*, 1999. **135**(1): p. 98-101.
32. Marshall, G.S., et al., *Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis*. *J Pediatr*, 1987. **110**(1): p. 43-6.
33. Hofer, M. and G. Rossetti, [*Periodic fever in children: keep in mind the PFAPA syndrome*]. *Rev Med Suisse*, 2008. **4**(146): p. 529-32.
34. Cuisset, L., et al., *Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44*. *Am J Hum Genet*, 1999. **65**(4): p. 1054-9.
35. Hoffman, H.M., et al., *Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome*. *Nat Genet*, 2001. **29**(3): p. 301-5.
36. Neven, B., et al., *Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU*. *Blood*, 2004. **103**(7): p. 2809-15.
37. Porksen, G., et al., *Periodic fever, mild arthralgias, and reversible moderate and severe organ inflammation associated with the V198M mutation in the CIAS1 gene in three German patients--expanding phenotype of CIAS1 related autoinflammatory syndrome*. *Eur J Haematol*, 2004. **73**(2): p. 123-7.
38. McDermott, M.F., et al., *An autosomal dominant periodic fever associated with AA amyloidosis in a north Indian family maps to distal chromosome 1q*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(9): p. 2034-40.
39. Aganna, E., et al., *Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(9): p. 2445-52.

40. Hoffman, H.M., A.A. Wanderer, and D.H. Broide, *Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **108**(4): p. 615-20.
41. Prieur, A.M. and C. Griscelli, *Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation*. J Pediatr, 1981. **99**(1): p. 79-83.
42. Prieur, A.M., et al., *A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients*. Scand J Rheumatol Suppl, 1987. **66**: p. 57-68.
43. Dollfus, H., et al., *Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(10): p. 1386-92.
44. Prieur, A.M., *A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy*. Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(1): p. 103-6.
45. Muckle, T.J. and Wells, *Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome*. Q J Med, 1962. **31**: p. 235-48.
46. Granel, B., et al., *CIAS1 mutation in a patient with overlap between Muckle-Wells and chronic infantile neurological cutaneous and articular syndromes*. Dermatology, 2003. **206**(3): p. 257-9.
47. Maksimovic, L., et al., *New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle Wells and familial cold autoinflammatory syndromes*. Rheumatology (Oxford), 2008.
48. Dode, C., et al., *New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes*. Am J Hum Genet, 2002. **70**(6): p. 1498-506.
49. Samuels, J. and S. Ozen, *Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever*. Curr Opin Rheumatol, 2006. **18**(1): p. 108-17.
50. Arostegui, J.I., et al., *Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(12): p. 4045-50.
51. Hawkins, P.N., et al., *Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 607-12.
52. Aksentijevich, I., et al., *De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the*

- expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum, 2002. 46(12): p. 3340-8.*
53. Gerbig, A.W., et al., *Circadian elevation of IL-6 levels in Muckle-Wells syndrome: a disorder of the neuro-immune axis? Qjm, 1998. 91(7): p. 489-92.*
54. Leslie, K.S., et al., *Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol, 2006. 142(12): p. 1591-7.*
55. Sarrauste de Menthiere, C., et al., *INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. Nucleic Acids Res, 2003. 31(1): p. 282-5.*
56. Manji, G.A., et al., *PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B. J Biol Chem, 2002. 277(13): p. 11570-5.*
57. Martinon, F., K. Burns, and J. Tschopp, *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Mol Cell, 2002. 10(2): p. 417-26.*
58. Feldmann, J., et al., *Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. Am J Hum Genet, 2002. 71(1): p. 198-203.*
59. McDermott, M.F. and J. Tschopp, *From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. Trends Mol Med, 2007. 13(9): p. 381-8.*
60. Akira, S., S. Uematsu, and O. Takeuchi, *Pathogen recognition and innate immunity. Cell, 2006. 124(4): p. 783-801.*
61. Martinon, F. and J. Tschopp, *Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. Cell, 2004. 117(5): p. 561-74.*
62. Pawlowski, K., et al., *PAAD - a new protein domain associated with apoptosis, cancer and autoimmune diseases. Trends Biochem Sci, 2001. 26(2): p. 85-7.*
63. Martinon, F., K. Hofmann, and J. Tschopp, *The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. Curr Biol, 2001. 11(4): p. R118-20.*
64. Fiorentino, L., et al., *A novel PAAD-containing protein that modulates NF-kappa B induction by cytokines tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta. J Biol Chem, 2002. 277(38): p. 35333-40.*

65. Koonin, E.V. and L. Aravind, *The NACHT family - a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation*. Trends Biochem Sci, 2000. **25**(5): p. 223-4.
66. Damiano, J.S., R.M. Newman, and J.C. Reed, *Multiple roles of CLAN (caspase-associated recruitment domain, leucine-rich repeat, and NAIP CIIA HET-E, and TP1-containing protein) in the mammalian innate immune response*. J Immunol, 2004. **173**(10): p. 6338-45.
67. Jaroszewski, L., et al., *ATP-activated oligomerization as a mechanism for apoptosis regulation: fold and mechanism prediction for CED-4*. Proteins, 2000. **39**(3): p. 197-203.
68. Damiano, J.S., et al., *Heterotypic interactions among NACHT domains: implications for regulation of innate immune responses*. Biochem J, 2004. **381**(Pt 1): p. 213-9.
69. Fantuzzi, G. and C.A. Dinarello, *Interleukin-18 and interleukin-1 beta: two cytokine substrates for ICE (caspase-1)*. J Clin Immunol, 1999. **19**(1): p. 1-11.
70. Kobe, B. and J. Deisenhofer, *Proteins with leucine-rich repeats*. Curr Opin Struct Biol, 1995. **5**(3): p. 409-16.
71. Armant, M.A. and M.J. Fenton, *Toll-like receptors: a family of pattern-recognition receptors in mammals*. Genome Biol, 2002. **3**(8): p. REVIEWS3011.
72. Girardin, S.E., et al., *Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan*. Science, 2003. **300**(5625): p. 1584-7.
73. Girardin, S.E., et al., *Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection*. J Biol Chem, 2003. **278**(11): p. 8869-72.
74. Chamaillard, M., et al., *Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation*. Cell Microbiol, 2003. **5**(9): p. 581-92.
75. Agostini, L., et al., *NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder*. Immunity, 2004. **20**(3): p. 319-25.
76. Martinon, F., et al., *Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome*. Curr Biol, 2004. **14**(21): p. 1929-34.
77. Martinon, F., et al., *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome*. Nature, 2006. **440**(7081): p. 237-41.

78. Mariathasan, S., et al., *Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP*. Nature, 2006. **440**(7081): p. 228-32.
79. Mariathasan, S., *ASC, Ipaf and Cryopyrin/Nalp3: bona fide intracellular adapters of the caspase-1 inflammasome*. Microbes Infect, 2007. **9**(5): p. 664-71.
80. Masumoto, J., et al., *ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells*. J Biol Chem, 1999. **274**(48): p. 33835-8.
81. Masumoto, J., et al., *Expression of apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, a pyrin N-terminal homology domain-containing protein, in normal human tissues*. J Histochem Cytochem, 2001. **49**(10): p. 1269-75.
82. Stehlik, C., et al., *Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation*. J Immunol, 2003. **171**(11): p. 6154-63.
83. Black, R.A., S.R. Kronheim, and P.R. Sleath, *Activation of interleukin-1 beta by a co-induced protease*. FEBS Lett, 1989. **247**(2): p. 386-90.
84. Kostura, M.J., et al., *Identification of a monocyte specific pre-interleukin 1 beta convertase activity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(14): p. 5227-31.
85. Lamkanfi, M., et al., *Alice in caspase land. A phylogenetic analysis of caspases from worm to man*. Cell Death Differ, 2002. **9**(4): p. 358-61.
86. Srinivasula, S.M., et al., *The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1*. J Biol Chem, 2002. **277**(24): p. 21119-22.
87. Kuida, K., et al., *Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme*. Science, 1995. **267**(5206): p. 2000-3.
88. Dinarello, C.A., *Interleukin-1*. Cytokine Growth Factor Rev, 1997. **8**(4): p. 253-65.
89. Dinarello, C.A., *Setting the cytokine trap for autoimmunity*. Nat Med, 2003. **9**(1): p. 20-2.
90. Dinarello, C.A., *Biologic basis for interleukin-1 in disease*. Blood, 1996. **87**(6): p. 2095-147.
91. Samad, T.A., et al., *Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity*. Nature, 2001. **410**(6827): p. 471-5.

92. Rynne, M., et al., *Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(4): p. 533-4.
93. Bresnihan, B., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(12): p. 2196-204.
94. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome*. Arthritis Rheum, 2009: p. eingereicht.
95. Mirault, T., et al., *Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(5): p. 1697-700.
96. Hawkins, P.N., et al., *Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(8): p. 2708-9.
97. O'Connell, S.M., et al., *Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome*. Pediatr Dermatol, 2007. **24**(1): p. 85-9.
98. Dierselhuis, M.P., et al., *Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(3): p. 406-8.
99. Simon, A., et al., *Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps*. Am J Med, 2004. **117**(3): p. 208-10.
100. Granel, B., et al., *Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(5): p. 689-90.
101. Grateau, G., *Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(4): p. 410-5.
102. Gattorno, M., et al., *Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(9): p. 3138-48.
103. Hoffman, H.M., et al., *Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist*. Lancet, 2004. **364**(9447): p. 1779-85.
104. Falk, R.H., R.L. Comenzo, and M. Skinner, *The systemic amyloidoses*. N Engl J Med, 1997. **337**(13): p. 898-909.

105. Aksentijevich, I., et al., *The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(4): p. 1273-85.
106. Touitou, I., C. Notarnicola, and S. Grandemange, *Identifying mutations in autoinflammatory diseases: towards novel genetic tests and therapies?* Am J Pharmacogenomics, 2004. **4**(2): p. 109-18.
107. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al., *Novel CIAS 1 mutation with heterogenous phenotype in Muckle-Wells-Syndrome.* Arthritis Rheum, 2008: p. eingereicht.
108. Hentgen, V., et al., *Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle-Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome.* J Rheumatol, 2005. **32**(4): p. 747-51.
109. Haas, N., et al., *Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred.* Br J Dermatol, 2004. **151**(1): p. 99-104.
110. Rosen-Wolff, A., et al., *Two German CINCA (NOMID) patients with different clinical severity and response to anti-inflammatory treatment.* Eur J Haematol, 2003. **71**(3): p. 215-9.
111. Dalgic, B., et al., *A variant Muckle-Wells syndrome with a novel mutation in CIAS1 gene responding to anakinra.* Pediatr Nephrol, 2007. **22**(9): p. 1391-4.

11 Anhang

11.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Autoinflammatorische Syndrome.....	3
Abbildung 2, klinische Merkmale MWS	11
Abbildung 3, Aufbau des Cryopyrins	13
Abbildung 4, Autoinhibition.....	15
Abbildung 5, NALP3 Signalkaskade.....	16
Abbildung 6, Bestandteile des Inflammasoms.....	17
Abbildung 7, Inflammasomaktivierung.....	18
Abbildung 8, Vermittlerrolle von ASC	19
Abbildung 9, IL-1 β Rezeptorsignalkomplex.....	21
Abbildung 10, Fragebogen	117
Abbildung 11, MWS Fragebogen	119

11.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Demographische Daten	38
Tabelle 2, Fieberschübe	39
Tabelle 3, Allgemeinanamnese	39
Tabelle 4, HNO	41
Tabelle 5, Kardiopulmonale Manifestationen	42
Tabelle 6, Abdominale Manifestationen	42
Tabelle 7, Dermatologische Manifestationen	43
Tabelle 8, Neurologische Manifestationen	44
Tabelle 9, Urogenitale Manifestationen	44
Tabelle 10, Lymphknoten	45
Tabelle 11, Muskuloskelettale Manifestationen	45
Tabelle 12, Familienanamnese	47
Tabelle 13, Behandlung, Mutation	47

Tabelle 14, Labor akuter Schub, vor Therapie	50
Tabelle 15, Labor beschwerdefreies Intervall, unter Therapie	52
Tabelle 16, Outcome	52
Tabelle 17, demographische Daten	73
Tabelle 18, Krankheitsaktivität	73
Tabelle 19, Allgemeinanamnese	74
Tabelle 20, Fieberschübe	75
Tabelle 21, HNO	77
Tabelle 22, Dermatologische Manifestationen	77
Tabelle 23, Muskuloskelettale Manifestationen	78
Tabelle 24, Kopf-und Bauchschmerzen	78
Tabelle 25, Nierenerkrankungen	79
Tabelle 26, Familienanamnese	80
Tabelle 27, Behandlung, Mutation	81
Tabelle 28, Labor	84
Tabelle 29, Muckle-Wells Syndrome (MWS) Disease Activity Score (DAS)	86
Tabelle 30, Outcome	86
Tabelle 31, Univariate analysis: Assoziation einzelner Parameter mit Erkrankungsergebnis	90

11.3 Fragebögen

Abbildung 10, Fragebogen

Fragebogen

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: männlich ___ weiblich ___

Fieberschübe

Erstmalig aufgetreten im Alter von? _____ Jahren
 Durchschnittliche Dauer des Fiebers? ___<2 ___2-5 ___5-10 ___>10 Tage
 Wieviele Fieberschübe in den ersten 12 Monaten? ___<2 ___2-6 ___6-12 ___>12 Stück
 Durchschnittliche Höhe? ___>38,0°C ___>39,0°C ___>40,0°C
 Weiterhin Fieber? ___ja ___nein
 Wann Fieberstop? _____ Jahren

Systemanamnese

ALLGEMEIN: Leistungsabfall? ___ja ___nein
 seit wann? _____

Entwicklungsverzögerung? ___ja ___nein
 Gewichtsverlust? ___ja ___nein
 Nachtschweiß? ___ja ___nein
 Haarausfall? ___ja ___nein

HNO: Hörvermögen vermindert? ___ja ___nein
 Durch Audiogramm bestätigt? ___ja ___nein
 Schalleitungsschwerhörigkeit? ___ja ___nein
 Alter bei Auftreten der Schwerhörigkeit? _____ Jahre
 Rezidiv. Otitis media > 3 / Jahr? ___ja ___nein

AUGEN: Periorbitales Ödem? ___ja ___nein
 Konjunktivitis? ___ja ___nein
 Uveitis? ___ja ___nein
 Papillenödem? ___ja ___nein
 Periorbitale Schmerzen? ___ja ___nein
 Sonstiges? _____

MUND: Aphten (einzelne)? ___ja ___nein
 Aphtöse Stomatitis? ___ja ___nein
 Rezidivierende Pharyngitis? ___ja ___nein
 Rezidivierende Tonsillitis? ___ja ___nein

KARDIOVASKULÄR: Hypertonie? ___ja ___nein
 Herzgeräusch? ___ja ___nein
 Sonstiges? ___ja ___nein

PULMONAL: Pleuritis? ___ja ___nein
 Rezidivierende Atemwegsinfekte? ___ja ___nein
 Brustschmerz? ___ja ___nein
 Sonstiges? ___ja ___nein

ABDOMINAL: Bauchschmerzen? ___ja ___nein
 Peritonitis? ___ja ___nein
 Hepatosplenomegalie? ___ja ___nein
 Appendektomie? ___ja ___nein
 Orchitis? ___ja ___nein
 Rezidivierende Gastroenteritiden? ___ja ___nein
 Sonstiges? ___ja ___nein

HAUT: Exanthem? ja nein
 Kälteinduziert? ja nein
 Juckend? ja nein
 Makulös/makulopapulös? ja nein
 Assoziiert mit Fieber? ja nein

NEURO: Kopfschmerzen? ja nein
 Parästhesien? ja nein
 Anfallserscheinungen? ja nein
 Kognitive Defizite? ja nein

UROGENITAL: rezidivierende Harnwegsinfekte? ja nein
 Hämaturie? ja nein
 Genitale Ulcera? ja nein

LYMPHKNOTEN: Schwellung? ja nein
 Wo? _____
 Lokalisiert/ generalisiert? _____

MUSKULOSKELETTAL: Arthralgien? ja nein
 Arthritis? ja nein
 Myalgien? ja nein
 Sonstiges? ja nein

Positive Familienanamnese

Konsanguinität? ja nein
 Welcher Grad? _____
 Fieber? ja nein
 Nierenversagen/insuffizienz? ja nein
 Hypertonie? ja nein
 Hörminderung? ja nein
 Arthralgien? ja nein
 Arthritis? ja nein
 Myalgien? ja nein
 Augenbeteiligung? ja nein
 Exanthem? ja nein
 Infektneigung? ja nein

Therapie

Anakinrathherapie? ja nein
 seit wann _____ Monate

Mutation

Mutation nachgewiesen? ja nein
 welche? _____

Labor

im Schub / vor Therapie

Leukozyten _____
 Neutrophile _____
 Hämoglobin _____
 Thrombozyten _____
 BSG _____
 CRP _____
 IgA _____
 IgD _____
 SAA _____
 IL-1-beta _____
 TNF alpha _____
 IL 6 _____
 Eiweiß im Sammelurin ja nein

beschwerdefreies Intervall / unter Therapie

Leukozyten _____
 Neutrophile _____
 Hämoglobin _____
 Thrombozyten _____
 BSG _____
 CRP _____
 IgA _____
 IgD _____
 SAA _____
 IL-1-beta _____
 TNF alpha _____
 IL 6 _____
 Eiweiß im Sammelurin ja nein

Abbildung 11, MWS Fragebogen

Muckle-Wells-Syndrom Fragebogen

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: männlich ___ weiblich ___

Allgemeinanamnese

Gesundheitsgefühl: Sehr gesund 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr krank

Stimmung: Schlecht Mittel Gut

Leistungsminderung: nicht leistungs- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 leistungs-
fähig/sehr müde fähig/nicht müde

Fieber: Fieberschübe Nein Ja
 erstmaliges Auftreten im Alter von _____ Jahren
 Wieviele Fieberschübe in den ersten 12 Monaten? _____
 durchschnittliche Dauer des Fiebers: _____ Tage
 Max. Temperatur: _____ °C
 Alter bei Fieberstop? _____ Jahre

Kopfschmerzen: Nein Ja Ausprägung: 2=schwer 1=mild

Augenerkrankung: Konjunktivitis (Bindehautentzündung) Nein Ja
 Uveitis (Regenbogenhautentzündung) Nein Ja
 Papillenödem Nein Ja
 sonstige Nein Ja
 Ausprägung: 2=schwer 1=mild

Hörminderung: Nein Ja Ausprägung: 2=schwer 1=mild
 Alter bei Auftreten der Hörminderung _____ Jahre

Hautveränderungen: Exanthem Nein Ja
 durch Kälte ausgelöst: Nein Ja
 Ausprägung: 2=schwer 1=mild
 (Ausprägung: 2= > 50% der Körperoberfläche
 1= <50 % der Körperoberfläche)

Orale Beteiligung offene Stellen (Aphten) Nein Ja
 Ausprägung: 2=schwer 1=mild

Gelenkprobleme: Gelenkschmerzen Nein Ja
 Gelenkentzündung Nein Ja
 Muskelschmerzen Nein Ja
 Ausprägung: 2=schwer 1=mild

Bauchschmerzen: Nein Ja Ausprägung: 2=schwer 1=mild

Nierenerkrankung: Hämaturie (Blut im Urin) Nein Ja
 Proteinurie (Eiweiß im Urin) Nein Ja
 Insuffizienz (Funktionseinschränkung) Nein Ja
 sonstige Nein Ja

Labor:

Leukozyten	_____	Neutrophile	_____
Hämoglobin	_____	Thrombozyten	_____
BSG	_____	CRP	_____
IgA	_____	IgD	_____
SAA	_____	IL-1-beta	_____
TNF alpha	_____	IL 6	_____
Eiweiß im Sammelurin	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		

11.4 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. R. Handgretinger bedanken für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. J.B. Kuemmerle-Deschner, ohne deren schier unermüdliche Motivation, sowie fachliche und persönliche Kompetenz die Fertigstellung dieser Arbeit in der gegebenen Zeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für ständigen Input, Aufmunterung und konstruktive Kritik.

Dank auch dem ganzen Team der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

Des Weiteren möchte ich Dr. med. S. M. Benseler (Hospital for Sick children, Toronto, Kanada) danken für Kritik, Hilfestellung und Beratung in biometrischen Fragen innerhalb nächtlicher Telefonsessions.

Ein ausdrückliches Dankeschön geht natürlich an die Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, ohne deren Teilnahme diese wissenschaftliche Arbeit überhaupt nicht zustande gekommen wäre. An dieser Stelle gilt mein Dank Herrn Prim. Univ. Doz. Dr. C. Huemer (Landeskrankenhaus Bregenz), Herrn PD Dr. med. H. J. Girschick (Universitätsklinikum Würzburg), Herrn Prof. Dr. med. G. Horneff (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, St. Augustin) und Herrn Dr. med. H. Michels (Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch Partenkirchen) für die freundliche Zusammenarbeit und Bereitstellung ihrer Patientendaten.

Abschließend gilt mein tiefster Dank meiner Familie, meinen Eltern und Geschwistern, denen diese Arbeit gewidmet ist – dafür, dass ihr so seid wie ihr seid – für Motivation und Unterstützung, oder auch „vorübergehende Unterkunft“ während der Zeit der Datenerhebung. Meinen Freunden danke ich für Ansporn und die notwendige Ablenkung. Und Claas´ Computer dafür, dass er einfach alles kann.