

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Reinhardt

**Fiebersyndrome mit Mutationen im CIAS1-Gen.
Klassifikation, Klinik, Immunologie, Genetik und Therapie**

**Deskriptive Analyse der Weltliteratur und
eigener Patienten**

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

vorgelegt von
Stefanie Katrin Winter
aus Radolfzell

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B.H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. Schulze
Prof. Dr. med. A. Steiger
Priv. Doz. Dr. med. Chr. T. Rieger

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. K. Huß

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.Mai 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	5
1.1	Einleitung zu Fiebersyndromen.....	5
1.2	Fragestellung	5
2	Periodisches Fieber mit Mutationen im CIAS1-Gen	6
2.1	Familiäres Kälteassoziiertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)	6
2.2	Muckle-Wells Syndrom (MWS)	6
2.3	Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome (CINCA).....	6
2.4	Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS).....	7
2.5	Differentialdiagnosen	7
2.5.1	Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	7
2.5.2	TNF-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	7
2.5.3	Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)	7
2.5.4	Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA)	7
2.5.5	Blau-Syndrom	8
2.5.6	Cogan-Syndrom	8
2.5.7	Urtikarielle Vaskulitiden (UV).....	8
2.6	Pathogenese	8
2.6.1	Identifikation des CIAS1/NALP3/PYPAF1-Gens	8
2.6.2	Immunantwort	10
2.7	Klinische Symptomatik	10
2.8	Diagnostik	11
2.9	Therapie.....	12
2.9.1	Anakinra	12
3	Patienten und Methoden.....	12
3.1	Auswahlkriterien	12
3.2	Literatur	13
3.3	Eigene Patienten	13
3.4	Methoden.....	14
3.4.1	Literaturauswertung	14
3.4.2	Bearbeitung der Krankenakten.....	14
3.4.3	Auswertung mit CAPS-Score.....	15
4	Ergebnisse	18
4.1	Demographische Daten	18
4.2	Klinik.....	22
4.2.1	Erste Symptome	22
4.2.2	Wachstum und psychomotorische Entwicklung	24
4.2.3	Fieber und Urtikaria	26
4.2.4	Gelenksymptome.....	29
4.2.5	Beteiligung der Sinnesorgane.....	32
4.2.6	Weitere Symptome	36
4.3	Genetik	43
4.4	Laborbefunde	46
4.4.1	Entzündungszeichen und Blutbild.....	46
4.4.2	Immunologie und sonstige Laboruntersuchungen	47
4.5	Therapie.....	47
4.6	CAPS-Score	50
5	Diskussion.....	53
5.1	Demographische Daten	54

5.2	Klinik.....	54
5.2.1	Erste Symptome	54
5.2.2	Wachstum und psychomotorische Entwicklung	54
5.2.3	Fieber und Urtikaria	55
5.2.4	Gelenksymptome.....	56
5.2.5	Beteiligung der Sinnesorgane.....	56
5.2.6	Weitere Symptome.....	57
5.3	Genetik	57
5.4	Laborbefunde	58
5.4.1	Allgemein	58
5.4.2	Immunologie und sonstige Laboruntersuchungen	58
5.5	Therapie.....	59
5.6	CAPS-Score	60
6	Zusammenfassung.....	63
7	Literatur.....	65
8	Anhang Tabelle 37:.....	69

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung zu Fiebersyndromen

Zu den autoinflammatorischen Fiebersyndromen zählen in der engsten Definition lediglich die hereditären periodischen Fiebersyndrome. Dazu zählen das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), das Tumor- nekrose-Faktor (TNF)-Rezeptor1 assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) sowie auch die hier beschriebenen Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS). Bei der inzwischen üblichen erweiterten Definition der Autoinflammatorischen Syndrome werden außerdem die nicht-hereditären Fiebersyndrome mit eingeschlossen. Diese teilen einige der klinischen Symptome, sind aber nicht eindeutig hereditär. Dazu zählen das periodische Fieber mit aphtöser Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis (PFAPA) und andere, die nicht mit Fieber als Leitsymptom einhergehen, wie Morbus Behcet. Syndrome wie das Blau Syndrom sind durch strukturelle Ähnlichkeiten oder Interaktionen mit Genen der hereditären periodischen Fiebersyndrome gekennzeichnet und somit ebenfalls als Autoinflammatorische Syndrome zu werten(15).

Im folgenden wird nun die Untergruppe der periodischen Fiebersyndrome mit Mutationen im *CIAS1*-Gen ausführlich beschrieben.

Mutationen im *CIAS1*-Gen (Cold-induced Autoinflammatory Syndrome 1-Gen)(16) sind Ursache für drei periodische Fiebersyndrome. Hierzu gehören die Familiäre Kälteassoziierte Urtikaria mit den englischen Abkürzungen FCU (Familial Cold Urticaria) bzw. FCAS (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), das Muckle-Wells Syndrom (MWS)(14, 16) und das Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome (CINCA), welches auch als Neonatal Onset Multi-Inflammatory Disease (NOMID) bezeichnet wird(2, 16-18). Diese drei Fiebersyndrome werden dominant vererbt(19). Beim CINCA-Fiebersyndrom wurde nur in etwa 10% der Betroffenen eine familiäre Häufung nachgewiesen, auch rezessive Vererbungen sind beschrieben(20).

Seit kurzem werden diese drei Fiebersyndrome nicht mehr als einzelne Entitäten aufgefasst, sondern als eine gemeinsame Krankheit mit unterschiedlichen Schweregraden und einigen qualitativen Symptomunterschieden(21). Die Schweregrade sind allerdings in der Literatur bislang nicht einheitlich und auch ein Zusammenhang zur Prognose ist nicht klar gezeigt. Als Abkürzungen wurden CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes)(22) und CRAS (CIAS1-related auto-inflammatory syndromes)(21) eingeführt; international ist die Bezeichnung CAPS gebräuchlicher. Bei Patienten mit dieser Verdachtsdiagnose wurden bei circa 50% der Kinder Mutationen nachgewiesen.(18)

1.2 Fragestellung

Bisher sind die Meinungen nicht einheitlich, in wie weit die drei Fiebersyndrome mit Mutationen im *CIAS1*-Gen voneinander unabhängige Krankheiten oder doch verschiedene Ausprägungen ein und des selben Fiebersyndroms sind. Diese beschreibende, retrospektive Arbeit soll aufzeigen, wo Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Patienten mit Mutationen im *CIAS1*-Gen liegen. Es soll dargestellt werden, welche Symptome und Laborwerte Hinweise auf eine Mutation in *CIAS1*-Gen geben und in wie weit die bisher verbreitete Unterteilung in FCAS, MWS und CINCA sinnvoll ist oder wo eine allgemeinere Betrachtung sinnvoller sein könnte. Außerdem sollen verschiedene Therapieoptionen, abhängig vom Schweregrad, diskutiert werden.

Da für diese seltenen Erkrankungen bisher vor allem Einzelfallberichte vorliegen, die zudem oft nur zu Teilaspekten der Erkrankungen Stellung nehmen, wurden Patientendaten aus der Weltliteratur gepoolt und ein Patientenkollektiv aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im

Dr. von Haunerschen Kinderspital retrospektiv ausgewertet. Wichtigstes Kriterium zur Aufnahme und Bearbeitung der Daten war eine molekularbiologisch gesicherte Mutation im *CIAS1*-Gen.

Ziel dieser Arbeit ist die Diskussion und Beantwortung der folgenden Fragestellungen:

- Liegt eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation vor? Haben also die einzelnen Mutationen einen Einfluß auf die Manifestation und Ausprägung der Erkrankung?
- Sind die Bezeichnungen „Familiäre Kälteassoziierte Urtikaria (FCAS)“, „Muckle-Wells-Syndrom (MWS)“ und „Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome (CINCA)“ als einzelne Entitäten oder als Schweregrade zu sehen?
- Welche Symptome und auffällige Laborwerte sind besonders häufig und gibt es einen Zusammenhang zwischen ihnen?
- Welche Therapieoptionen sind erfolgversprechend und ab wann sollten sie eingesetzt werden?
- Welche Alternativen zur bisherigen Klassifikation können sinnvoll sein?
- In welchen Bereichen könnte ein Score bei CAPS eingesetzt werden?

2 Periodisches Fieber mit Mutationen im *CIAS1*-Gen

2.1 Familiäres Kälteassoziiertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

Das FCAS wurde 1940 zum ersten Mal von Kile und Rusk beschrieben.(23) Bis vor einigen Jahren war die Bezeichnung Familiäre Kälte Urtikaria (FCU) gebräuchlich, heute spricht man jedoch vom Familiären Kälteassoziierten autoinflammatorischen Syndrom (FCAS).(24) Dies erklärt sich durch den verspäteten Eintritt der Symptome, meist wenige Stunden nach Kälteexposition.(24) Weitere häufige Symptome des FCAS sind Urtikaria, Conjunctivitis, Arthralgien und Fieber. Dieses steigt jedoch nur selten über 38,5°C.(25) Meist besteht die Hautbeteiligung aus makulo-papulösem Ausschlag, besonders an den Extremitäten, der häufig von Abgeschlagenheit angekündigt wird.(26) Myalgien sind häufiger als bei den anderen Fiebersyndromen.(25)

2.2 Muckle-Wells Syndrom (MWS)

Die Bezeichnung Muckle-Wells Syndrom stammt aus dem Jahr 1962, als Muckle und Wells erstmals eine seltene, dominant vererbte Krankheit beschrieben haben. Diese zeigt weitgehend die selben Symptome wie das FCAS, jedoch führen progressive sensorineurale Taubheit, Conjunctivitis und sekundäres Nierenversagen infolge einer Amyloidose häufig zu einem schwereren Verlauf.(27, 28)

2.3 Chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome (CINCA)

Das CINCA-Syndrom ähnelt den oben genannten Fiebersyndromen, führt aber durch zusätzliche Symptome zu deutlich schwereren, oft verheerenden Verläufen.(29) Zu diesen zählen: Chronische Meningitis und daraus folgende neurologische Schädigung; chronische Arthropathie, welche durch abnormes Knorpelwachstum und abnorme Ossifikation gekennzeichnet ist; sowie neonataler Beginn.(30, 31) Dieses Fiebersyndrom wurde 1983 von Hassink und Goldsmith als „Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease“ (NOMID)(4) bezeichnet, doch sowohl diese als auch die Bezeichnung „Infantile multisystem inflammatory disease“(32) konnten sich nicht durchsetzen. Heute ist der von Prieur et al geprägte Begriff „Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome“ gebräuchlich.(30)

2.4 Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

Bereits im Jahre 1996 machten Jung et al die Aussage, FCAS und MWS seien Allele im selben Gen,(33) doch erst 2003 wurde auch eine gemeinsame Bezeichnung für alle drei bis dahin separat betrachteten Fiebersyndrome gefunden: CRAS (CIAS1-related auto-inflammatory syndrome) und der sich durchsetzende Begriff CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes).(21, 22) In diesen und folgenden Veröffentlichungen wurde immer öfter erwähnt, die drei Fiebersyndrome seien ein und die selbe Krankheit und diese sei lediglich in verschiedene Schweregrade zu unterteilen. Allerdings herrscht über diese Aussage bis zum jetzigen Zeitpunkt kein Konsens.

Im Folgenden sollen die drei unter 2.1 bis 2.3 vorgestellten Symptome gemeinsam betrachtet werden.

2.5 Differentialdiagnosen

Als Differentialdiagnosen zu CAPS kommen sowohl andere periodische Fiebersyndrome als auch Erkrankungen aus dem Formenkreis der urtikariellen Vaskulitiden in Betracht. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten Fiebersyndrome, die als Differentialdiagnosen in Betracht kommen gegeben werden.

2.5.1 Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Das Familiäre Mittelmeerfieber ist das am weitesten verbreitete periodische Fiebersyndrom. Es wird autosomal rezessiv vererbt und beruht auf einer Mutation im MEFV-Gen. Die klassischen Charakteristika sind episodisches Fieber mit einer Dauer von einem bis drei Tagen, begleitet von Bauchschmerzen, Pleuritis, Arthritis und Ausschlag. Meist stammen die Patienten aus dem südöstlichen Mittelmeerraum, es wurden aber auch Patienten anderer Ethnie berichtet.(34)

2.5.2 TNF-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

TRAPS wird autosomal dominant mit inkompletter Penetranz vererbt und zeigt meist eine Mutation im TNFR1-Gen. Die Fieberschübe halten meist mindestens fünf Tage an und sind assoziiert mit Conjunctivitis, Bauchschmerzen, Myalgien, Arthralgien und Ausschlag. Bei Patienten mit TRAPS wurden ebenfalls bereits erfolgreich Therapieversuche mit Anakinra durchgeführt.(34)

2.5.3 Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)

Bei Patienten mit HIDS konnte in den meisten Fällen eine Mutation im MEVK-Gen nachgewiesen werden, dieses kodiert die Mevalonatkinase. Die Erkrankung zeigt eine autosomal rezessive Vererbung und tritt häufig bereits im ersten Lebensjahr auf. Das auftretende Fieber hält zwischen drei und sieben Tagen an und wird meist begleitet von cervikaler Lymphadenopathie, Bauchschmerzen, Arthralgien und Arthritiden sowie Ausschlag. Auch hier zeigte sich eine positive Wirkung von Anakinra bei den meisten getesteten Patienten.(34)

2.5.4 Periodisches Fieber mit aphthöser Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA)

Beim PFAPA-Syndrom erfolgt die Diagnose rein aufgrund des klinischen Bildes, da bislang keine Mutation bekannt ist. Die Fieberepisoden dauern zwischen drei und sechs Tagen und treten zum ersten Mal meist in der frühen Kindheit auf. Assoziiert mit den Fieberschüben sind meist mehrere der folgenden Symptome: Pharyngitis, aphthöse Ulcerationen,

Lymphadenopathie, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen und leichte Bauchschmerzen. Die Krankheitsphasen treten meist regelmässig im Abstand von 28 Tagen auf.(34)

2.5.5 NALP12-Syndrom

Das NALP12-Syndrom basiert auf Mutationen im gleichnamigen Gen. Die Patienten leiden unter hohem Fieber, Arthralgien und Myalgien mit einer Häufigkeit von mehr als einmal im Monat und einer Dauer von 2-10 Tagen.(35)

2.5.6 Blau-Syndrom

Das Blau-Syndrom wird autosomal dominant vererbt und zeigt klassisch eine granulomatöse Haut-, Augen- und Gelenkinfiltration. Die Patienten entwickeln Ausschlag, Arthritis sowie seltener Uveitis. Dieses Syndrom wurde erst vor kurzem einer Mutation im *NOD2*-Gen zugeordnet, wobei der Mechanismus allerdings noch weitgehend unbekannt ist.(34)

2.5.7 Cogan-Syndrom

Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch chronische Entzündungsreaktionen mit intersinaler Keratitis sowie abnehmendem sensorineuralen Hörvermögen. Somit stellt es vor allem für Patienten mit einer Sinnesorganbeteiligung eine wichtige Differentialdiagnose dar. Allerdings zeigen weniger als fünf Prozent der Patienten eine systemische Beteiligung, wenn dann als systemische Vaskulitis.(36)

2.5.8 Urtikarielle Vaskulitiden (UV)

Urtikarielle Vaskulitiden sind definiert als eine Entität mit klinisch manifester Urtikaria und histopathologischem Nachweis von kutaner leukozytoplastischen Vaskulitis (LCV) der kleinen Gefässe, am stärksten sind die postkapillären Venolen betroffen.

Die Ursache ist meist idiopathisch, meist treten UV im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen, Medikamentenreaktionen, Infektionen oder Malignomen auf. Die Ausbreitung kann sowohl systemisch als auch lokal auf die Haut begrenzt sein. Das Spektrum der Erkrankung reicht von Urtikaria mit minimaler Vaskulitis bis hin zu lebensgefährlicher systemischer Vaskulitis mit minimaler Urtikaria. Patienten die einen niedrigeren Komplementspiegel aufweisen, leiden in den meisten Fällen an einer schwereren Form der Erkrankung.

Es gibt verschiedene Syndrome, die mit urtikariellen Vaskulitiden einhergehen, so beispielsweise das Hypokomplement-Urtikarielle Vaskulitis-Syndrom, AHA-Syndrom und Schnitzler-Syndrom. All diese gehen entweder mit Arthralgien bzw. Arthritiden und/oder anderen Symptomen einher, die auch bei CAPS auftreten können.(37)

2.6 Pathogenese

2.6.1 Identifikation des CIAS1/NALP3/PYPAF1-Gens

Das Cold-induced Autoinflammatory Syndrome 1 (CIAS1)-Gen(16) (siehe Abbildung 1) liegt auf Chromosom 1q44 und codiert für ein Protein namens Cryopyrin, auch genannt NACHT LRR PYD-containing Protein 3 (NALP3)(38) oder Pyrin-containing APAF-1-like Protein (PYPAF1).(39)

Die cDNA des Cryopyrin beinhaltet einen Open Reading Frame (ORF) von 3105 Basenpaaren und besteht aus neun Exons.(16)

Die Expression des *CIAS1*-Gens wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Manche Autoren berichten von einem niedrigen Expressionsniveau in Leukozyten des peripheren Blutes und geringe oder keine Expression von Cryopyrin in den restlichen Geweben.(16, 39) Dazu im Widerspruch stehen neuere Untersuchungen, die von einer Beschränkung der

Expression in polymorphkernigen Granulozyten, Chondrozyten und Makrophagen ausgehen.(2, 39, 40) Diese Beobachtung wurde bereits in mehreren Untersuchungen bestätigt(19, 41) und könnte zum Teil die kutanen, neurologischen und artikulären Manifestationen, die bei CAPS so häufig sind, erklären.(42)

Cryopyrin beinhaltet eine N-terminale Pyrin-Domäne (PYD), eine zentrale Nucleotid-Bindungsstelle (NBS/NACHT-Unterfamilie) und eine C-terminale Domäne, die sieben Leucin-reiche Wiederholungen (leucin-rich repeats, LRR) enthält (siehe Abbildung 2).(43)

In der PYD findet die Vermittlung von homotypischen Interaktionen zwischen Proteinen, die eine Pyrimidomäne enthalten, statt.(44) Diese Interaktionen werden sowohl zur Apoptose benötigt (indem sie Caspasen aktivieren), als auch zur Anti-Apoptose Signalisierung durch NF-κB.(43) Dies könnte einerseits zur Entzündung sowie andererseits zum Überleben von Zellen führen.(43)

Viele der krankheitsauslösenden Mutationen sind in der NACHT-Domäne zu finden, welche für die Regulation der NTPase-Aktivität verantwortlich gemacht wird.(45) Die Aktivität von Cryopyrin wird vermutlich durch spezifische Inhibitoren reguliert, und eine Mutation in der NACHT-Domäne kann vermutlich zu einer Beeinträchtigung der Bindungsfähigkeit dieser Inhibitoren führen, was in spontaner Caspase-1 Aktivierung und daraus folgender IL-1 Produktion und Fieber resultiert.(43)

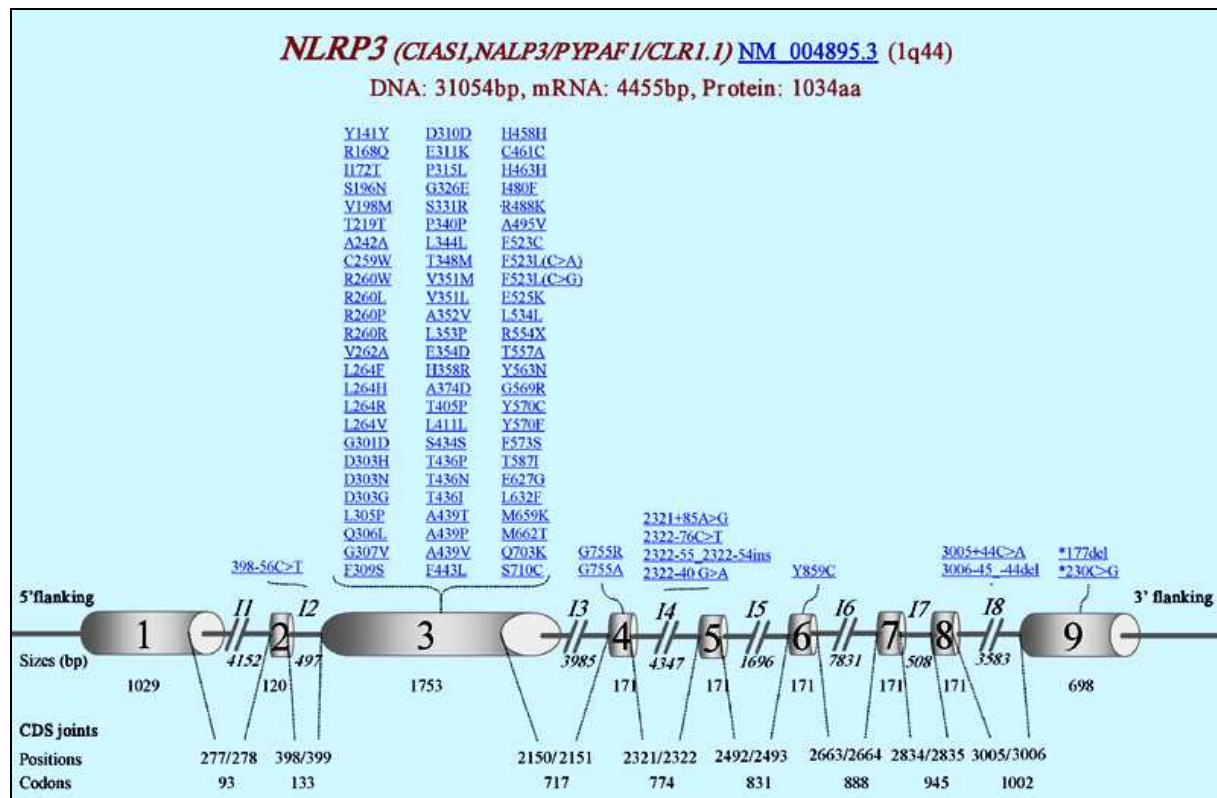
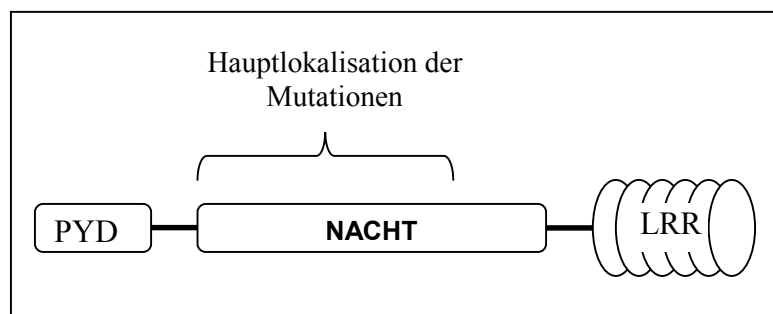


Abbildung 1 (oben): CIAS1-Gen mit Darstellung der Mutationen, Exons und Introns sowie deren jeweilige Positionen. Die Abbildung stammt aus der Infervers-Datenbank.(1)

Abbildung 2 (rechts): Das Protein Cryopyrin mit Darstellung der einzelnen Teile und der häufigsten Lokation der Mutationen.



2.6.2 Immunantwort

Das im *CIAS1*-Gen codierte Protein Cryopyrin/NALP3 gehört zur CATERPILLER-Proteinfamilie (CARD, Transcription Enhancer, R (purine)-binding, Pyrin, Lots of Leucine Repeats).(46) Die Mitglieder dieser Familie spielen eine wichtige Rolle in der angeborenen Immunabwehr, da sie in die Regulation von Apoptose und Immunabwehr involviert sind. Ein Einblick in die Proteinfamilie gibt Abbildung 3.

Basierend auf einem Artikel von Petrilli et al.(3) soll hier ein Überblick über Aufbau und Funktion von Cryopyrin/NALP3 gegeben werden (siehe auch Abbildung 4).

Cryopyrin wird auch als Inflammasome bezeichnet und ist verantwortlich für die Aktivierung der Caspasen 1 und 5, was zur Bildung und Sekretion der proinflammatorischen Cytokine IL-1 β und IL-18 führt.

Es besteht, abgesehen von NALP3, aus dem caspase recruitment domain (CARD)-containing protein Cardinal, ASC und Caspase 1. Dieser Zusammenhang und die Bindungen sind in Abbildung 4 dargestellt.

ASC dient zur Bindung des NALP3 an Caspase 1. Cardinal, eine Schlüsselkomponente des NALP3, bindet mit seiner CARD-Domäne ebenfalls an Caspase 1.

Die Aktivierung von Caspase 1 führt zur Spaltung in proinflammatorische Cytokine, deren Weiterverarbeitung wiederum zu aktiven Cytokinen führt und somit zu einer potenten inflammatorischen Antwort führt. Es wird im Cytoplasma prozessiert, zur Funktion von extrazellulär nachgewiesenen Proteinteilen ist nichts bekannt.

Bei Patienten mit Mutationen im *CIAS1*-Gen kommt es zu einer überschießenden Reaktion und damit zur Entzündung.

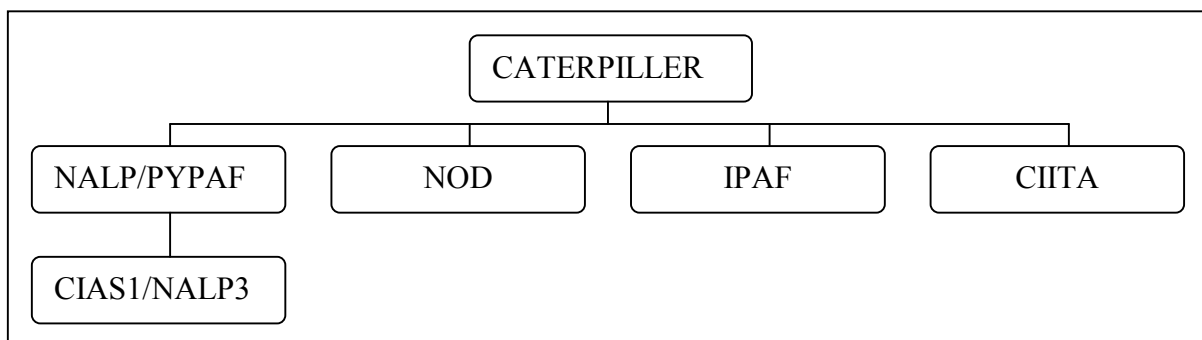


Abbildung 3: Die Caterpillar-Proteinfamilie. CIAS1 gehört zur Gruppe der NALP/PYPAF und wird auch als NALP3/PYPAF1 bezeichnet.

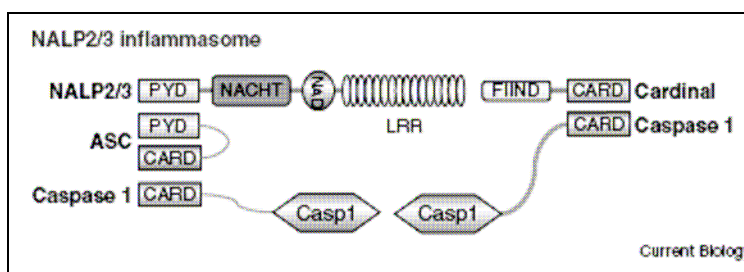


Abbildung 4: Darstellung des NALP3-Inflammasome. NALP3 bindet an ASC, dieses an Caspase 1; am anderen Ende des Proteins bindet die LRR-Domäne an Cardinal, welches ebenfalls an Caspase 1 bindet. Abbildung nach Petrilli et al.(3)

2.7 Klinische Symptomatik

CAPS ist gekennzeichnet durch rezidivierende Attacken mit Fieber, Hautausschlägen, Arthralgien und Conjunctivitis.

Beim FCAS werden diese Attacken durch Kälte ausgelöst, beginnen meist zwei bis drei Stunden nach Kältekontakt und klingen binnen 24 Stunden wieder ab.(24, 47) In dieser Zeit

tritt begleitend eine Leukozytose auf, und bei manchen Betroffenen kann es nach Jahren zu einer Amyloidose kommen.(24) Als dermales Symptom wird meist ein erythematöses Exanthem beschrieben.

Im Gegensatz dazu tritt beim MWS eine progressive sensorineurale Taubheit, Bauchschmerzen sowie in etwa einem Drittel der Patienten eine Amyloidose auf.(28, 48, 49) Diese kommt bei einzelnen Familien gehäuft vor.(28) Urtikaria mit lokalem Juckreiz oder Schmerzen gehört zu den charakteristischen Symptomen.(48)

CINCA stellt die schwerste Form der CAPS dar.(18, 19, 49) Zusätzlich zu den oben genannten Symptomen leiden die Patienten unter deformierender Arthritis, besonders in den Knien, aseptischer Meningitis, Lymphadenopathie und Splenomegalie.(30) Chronisch aseptische Meningitiden, Dilatationen der Hirnventrikel, Makro- und Hydrozephalus sowie zerebrale Atrophien werden häufig als zentralnervöse Symptome beobachtet.(20, 50) Auch Kopfschmerzen und Krampfanfälle sind häufig.(30, 51) Bei einigen Patienten wird von psychomotorischer Retardierung berichtet, diese ist meist mit vermindertem oder verzögertem Wachstum verbunden.(18, 21, 52, 53) Augenbeteiligungen in Form von Conjunctividen, Uveitiden und daraus folgend abnehmender Sehkraft sind hier die häufigste Sinnesorganbeteiligung.(49, 54) Die ersten klinischen Symptome des CINCA zeigen sich bereits sehr früh, häufig schon kurz nach der Geburt, jedoch bis spätestens zum sechsten Lebensmonat.(20, 21, 30, 42) Die kutanen Symptome sind der chronischen Urtikaria sehr ähnlich, weisen eine transiente Plauebildung und einen variablen aber meist milden Pruritus auf.(42) In den betroffenen Arealen sind polymorphkernige Neutrophile und Lymphozyten nachweisbar.(2, 19)

An den betroffenen Gelenken können die Symptome von milden, transienten Arthralgien bis zu schweren Arthropathien reichen.(2) Bei radiologischen Untersuchungen können eine ausgeprägte Arthropathie, eine vorzeitige Patellareifung und ein überschießendes Wachstum der langen Röhrenknochen durch epiphysäre Ossifikation erkennbar sein.(5, 55, 56)

Die CINCA-Patienten unterscheiden sich von FCAS und MWS außerdem durch eine mehr oder weniger stark ausgeprägte faziale Dysmorphie, die zum charakteristischen Erscheinungsbild führt.(40, 50) Dieses ist durch eine prominente und ausladende Stirn (frontal bossing) und eine Sattelnase (low nasal bridge) gekennzeichnet. Trommelschlegelfinger sind häufig.(40, 42)

Ohne eine erfolgreiche Therapie ist der Verlauf chronisch, häufig sogar progredient.(40) Bislang sterben 20% der CINCA Patienten vor Erreichen des Erwachsenenalters.(18) Als Ursache dieser hohen Sterblichkeitsrate kommen die Amyloidose sowie die Ventrikelbeteiligung in Betracht, allerdings werden in den Veröffentlichungen keine genauen Todesursachen angegeben.

Die Unterscheidung der drei Subtypen ist nicht immer eindeutig, da auch verschiedene Phänotypen innerhalb einer Familie(57) auftraten und Patienten mit der Diagnose eines Subtyps gleichzeitig Symptome eines anderen zeigten.(48, 49, 58) Da keine der Mutationen ausschließlich einem Subtyp zugeordnet werden kann, wird angenommen, dass andere Gene oder Umweltfaktoren einen entscheidenden Einfluss auf den Phänotyp haben.(19)

2.8 Diagnostik

Abgesehen von einer ausführlichen Anamnese und Befunderhebung hat die molekulargenetische Untersuchung einen sehr hohen Stellenwert. Allerdings wurde bislang nur bei circa 50% der Patienten mit der Verdachtsdiagnose CAPS eine Mutation nachgewiesen, was auch ein Hinweis auf genetische Heterogenität sein könnte.(2, 18) Zwar

gibt es Hinweise darauf, dass viele der Mutationen de novo auftreten;(18) trotz allem ist eine genetische Beratung der Eltern eines von CAPS betroffenen Kindes bei weiterem Kinderwunsch sinnvoll. Nach derzeitigem Wissensstand gibt es keine geeignete Methode, um CAPS pränatal zu diagnostizieren, auch Ultraschall kann keine Hinweise geben.(39)

2.9 Therapie

In der Vergangenheit wurden viele verschiedene Therapieansätze versucht, so zum Beispiel mit Corticosteroiden. Diese führten teilweise zu einer Besserung der Symptome.(21, 40, 59) Aber auch Kombinationen wie Steroide mit Colchizin(58) oder NSAID(60) konnten keine Symptomfreiheit gewährleisten.

Seit einiger Zeit wird Anakinra vermehrt und mit großem Erfolg eingesetzt.(52, 53, 61, 62)

2.9.1 Anakinra

Anakinra (Kineret®), auch synonym als Recombinant Interleukin-I receptor antagonist (IL-1Ra) bezeichnet, bindet an T-Lymphozyten, Synovialzellen und Chondrozyten mit einer Affinität, die fast der von IL-1 entspricht.(63) Dadurch wird der IL-1-Signalweg unterbrochen.(64) Anakinra ist die nichtglykosylierte Form des humanen IL-1Ra und unterscheidet sich vom nativen IL-1Ra lediglich durch eine am Amino-Terminus angehängte Methioningruppe.(65) Mit dieser Eigenschaft wird es bereits erfolgreich zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt.(63) Hier beträgt die gemessene Halbwertszeit nach subkutaner Injektion 6 Stunden,(64) bei Patienten mit CAPS gibt es derzeit jedoch noch keine genauen Untersuchungen dazu.

Allerdings wurde Anakinra bereits in verschiedenen Dosierungen bei CAPS eingesetzt und führte hier bei allen Betroffenen binnen kurzer Zeit zur Symptomreduktion oder sogar völliger Symptomfreiheit.(52, 53, 61, 62)

Goldbach-Manski et al. führten eine Therapiestudie an 18 Patienten mit CINCA/NOMID durch, bei 12 davon konnte eine Mutation im *CIAS1*-Gen nachgewiesen werden.(66) Bei einer Tagesdosis zwischen 1 und 2 mg/kg Körpergewicht zeigte sich eine signifikante Besserung sowohl der Laborparameter als auch in der Klinik der Patienten. Die Organmanifestationen wurden teilweise signifikant verbessert oder waren klinisch stabil.

An Nebenwirkungen traten Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Atemwegs- und Urogenitaltraktinfektionen auf. Ein Patient musste bei Dehydratation aufgrund einer nichtbakteriellen Diarrhoe stationär behandelt werden. Keiner der Patienten hat die Behandlung abgebrochen.

Mit dieser Studie wurde eindrücklich die Wirksamkeit von Anakinra gezeigt, auch wenn es als nachteilig gewertet werden kann, dass sie nicht randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde. Die follow-up Zeit lag bei sechs Monaten, es sollten also sicher noch weitere Studien zu den Neben- und Langzeitwirkungen der Therapie durchgeführt werden. Nach heutigem Wissensstand stellt Anakinra aber die mit Abstand wirkungsvollste Therapie dar.

3 Patienten und Methoden

3.1 Auswahlkriterien

In vorliegender Arbeit sollen hereditäre periodische Fiebersyndrome mit Mutation im *CIAS1*-Gen besprochen und miteinander verglichen werden. Eine nachgewiesene Mutation im *CIAS1*-Gen war das entscheidende Kriterium für eine Berücksichtigung der Patienten.

Bei diesen Patienten wurden die folgenden Diagnosen in der Literatur gestellt:

- FCAS
- MWS
- CINCA

3.2 Literatur

Nach den oben aufgeführten Kriterien wurde eine Literaturrecherche über PubMed in der Datenbank Medline gestartet, bei der folgende zusätzlichen Kriterien erfüllt sein mussten:

Es musste sich um deutsch- oder englischsprachige Literatur handeln und es mussten sich zu den einzelnen Patienten Fallbeschreibungen, Studien, Reviews oder Metaanalysen finden lassen. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung oder der ersten Symptome war kein Kriterium.

Die verschiedenen Arten von Literatur werden wie folgt unterschieden:

Fallbeschreibungen:

Gerade bei dieser Arbeit, bei der es um Fiebersyndrome mit Mutation im *CIAS1*-Gen geht, sind Fallbeschreibungen besonders wichtig, da durch sie auch Einzelfälle und außergewöhnliche Symptomkombinationen berücksichtigt werden können. Durch Fallbeschreibungen werden häufig neue Hypothesen und Behandlungsansätze aufgezeigt, die zu diskutieren sind. Da diese Fiebersyndrome weltweit sehr selten sind, ist es schwierig darüber Studien durchzuführen. Fallbeschreibungen stellen daher oft die einzige Möglichkeit dar, Patienten zu erfassen.

Studien:

Dazu zählen Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Querschnittstudien und andere.

Studien dienen dazu, aufgeworfene Hypothesen zu hinterfragen und mit ihren Ergebnissen diese entweder zu bestätigen oder zu widerlegen.

Review:

In Reviews werden keine neuen Forschungsergebnisse veröffentlicht, sondern die Ergebnisse der letzten Jahre und der aktuelle Stand des Wissens zusammengefasst. Sie stellen damit eine wichtige Hilfe bei der Bearbeitung der einzelnen Fiebersyndrome dar.

Metaanalysen:

In Metaanalysen werden Primärstudien zusammengefasst, was eine Effektgrößeneinschätzung ermöglicht. Es soll untersucht werden, ob und wie groß ein Effekt ist (wikipedia.org).

In dieser Arbeit wird zwischen Einzelfallbeschreibungen, bei denen die Symptome und Mutationen gezielt einem Patienten zugeordnet werden können, und Kollektivbeschreibungen unterschieden. Hier erfolgte lediglich eine prozentuale Verteilung der Symptome auf mehrere Patienten.

Es wurden Veröffentlichungen in einem Zeitraum bis zum 19.04.2006 berücksichtigt. Nach Drucklegung erschienene Artikel wurden nicht mehr in die Auswertung aufgenommen, da keine Änderung der Ergebnisse zu erwarten war, werden aber bei Relevanz in der Diskussion aufgeführt.

3.3 Eigene Patienten

Im Dr. von Haunerschen Kinderspital wurden bis zur Erstellung dieser Arbeit insgesamt 19 Patienten mit den (Verdachts-)Diagnosen CAPS/CINCA/MWS/FCAS betreut. Hiervon konnte bei 9 Patienten molekulargenetisch eine Mutation nachgewiesen werden. Die Daten dieser Patienten wurden für diese Arbeit ausgewertet und miteinander verglichen

Die restlichen Patienten wurden ausgeschlossen. Bei dreien davon konnte in der molekulargenetischen Untersuchung keine Mutation nachgewiesen werden, sechs Patienten wurden nicht getestet. Einer dieser Patienten ist bereits verstorben, die verbleibenden vier Patienten lehnten die Untersuchung ab.

3.4 Methoden

Nachdem eine Mutation im *CIAS1*-Gen als entscheidendes Einschlusskriterium festgelegt worden war, wurde im April 2005 mit der Auswertung von Literatur und Krankenakten begonnen.

Hierbei wurden folgende Angaben bei allen Patienten erhoben:

- | | |
|---------------------------|-------------------------------|
| - Autoren | - Kopfschmerz |
| - Nationalität | - Hepatomegalie |
| - Mutation | - Splenomegalie |
| - Diagnose | - chron. Meningitis |
| - Geschlecht | - Vaskulitis |
| - Alter bei Erstsymptomen | - rez. Bauchschmerzen |
| - Alter bei Publikation | - Proteinurie |
| - Erste Symptome | - Mikrohämaturie |
| - Mentale Entwicklung | - Leukozytenzahl |
| - Urtikaria bei Geburt | - ESR |
| - Fieber | - CRP |
| - Dauer der Episoden | - SAA |
| - Symptomfreies Intervall | - Hämoglobin |
| - Urtikaria | - Thrombozytenzahl |
| - prominente Stirn | - Serumkomplementanteile |
| - Sattelnase | - zirkulierende Immunkomplexe |
| - Papillenödem | - ANA |
| - Taubheit | - ANCA |
| - Arthritis | - Rheumafaktor |
| - Arthralgie | - Anti-DNA |
| - Arthropathie | - CD10-Überexpression |
| - Lymphadenopathie | - Serum Immunglobuline |

So weit bei einzelnen Patienten weitere Angaben gemacht wurden, sind diese in getrennten Listen ausgewertet worden.

3.4.1 Literaturrecherche

Zu den bislang einzeln beschriebenen Fiebersyndromen wurde über PubMed (Datenbank: MEDLINE, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) eine Literaturrecherche durchgeführt.

Folgende Stichworte wurden für die Recherche herangezogen:

Synonyme der einzelnen Fiebersyndrome (FCU, FCAS, CINCA, NOMID u.a.), des Genlocus (*CIAS1*, *NALP3*, *PYPAF1*, 1q44), das gebildete Protein Cryopyrin, die Therapieoption Anakinra, Kineret und, um möglichst keine Literaturangabe zu übersehen, noch allgemeinere Angaben wie inflammatory syndrome, periodic fever, AA amyloidosis etc.

Bei der hier beschriebenen Recherche und der weiteren Bearbeitung der Artikel gab es immer wieder Hinweise auf weitere relevante Veröffentlichungen, die allerdings nicht in PubMed erfasst wurden. Diese sind dennoch in dieser Arbeit aufgegriffen und besprochen worden.

3.4.2 Bearbeitung der Krankenakten

Die Krankenakten wurden nach den unter 2.4 aufgeführten Gesichtspunkten durchgesehen, die in anderen Krankenhäusern erhobenen Daten wurden soweit bekannt ebenfalls berücksichtigt.

3.4.3 Auswertung mit CAPS-Score

Zur besseren Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung werden alle Patienten anhand eines selbst entwickelten Scores beurteilt. Dieser Score ist in Abbildung 5 dargestellt. Es können zwischen 0 und 40 Punkte vergeben werden.

Die meisten Punkte werden für Symptome vergeben, die deutlich auf CAPS hinweisen, Symptome die bei vielen Erkrankungen beobachtet werden, sind weniger schwer gewichtet.

Die Punkte werden nach den folgenden Gesichtspunkten vergeben:

Zu 1.: Sind die Patienten beim ersten Auftreten von Symptomen 12 Monate alt oder jünger, werden 2 Punkte vergeben. Im Alter von 12 Monaten bis 3 Jahren wird 1 Punkt, bei ersten Symptomen im Alter von mehr als 3 Jahren wird kein Punkt mehr vergeben.

Zu 2.: Patienten, deren Grösse unterhalb der 10. Perzentile liegt, erhalten hier 3 Punkte, alle die über der 10. Perzentile liegen, erhalten keinen Punkt.

Zu 3.: Wenn bei den Kindern eine psychomotorische Entwicklungsstörung festgestellt wird, werden 3 Punkte vergeben, verläuft die psychomotorische Entwicklung unauffällig, wird kein Punkt vergeben.

Zu 4.: Leiden die Patienten unter Fieber und Urtikaria, werden 2 Punkte vergeben, haben sie jedoch Fieber oder Urtikaria nur 1 Punkt, leiden die Patienten unter keinem dieser Symptome, werden keine Punkte vergeben.

Zu 5.: Berichten die Patienten von Arthralgien wird hier 1 Punkt vergeben, bei Arthritis 2 Punkte und bei einer Vergrösserung der Patella 3 Punkte, da eine Patellavergrösserung ein charakteristisches Symptom ist, Arthritis jedoch bei vielen anderen Erkrankungen auftreten kann.

Zu 6.: Wird bei den Kindern ein Papillenödem oder eine Uveitis diagnostiziert, werden 2 Punkte vergeben, bei Visusverlust oder –minderung 1 Punkt. Leiden Sie unter einem Hörverlust oder einer Hörminderung, werden nochmals 2 Punkte vergeben.

Zu 7.: Patienten, die eine oder bereits mehrere aseptische Meningitiden gehabt haben, sollen 5 Punkte erhalten. War dies bislang nicht der Fall, werden keine Punkte vergeben.

Zu 8.: Fällt bei den Patienten eine prominente Stirn, eine Sattelnase oder verschiedene Schädel- und Gehirnpathologien (z.B. verspäteter Fontanellenschluss, Gehirnatrophie) auf, werden jeweils 2 Punkte vergeben.

Zu 9.: Bei einer Organbeteiligung in Form einer Hepato- oder Splenomegalie wird jeweils 1 Punkt vergeben. Liegt beides vor, 2 Punkte. Sind Leber- und Milzgrösse altersentsprechend, werden keine Punkte vergeben.

Zu 10.: Liegt eine Lymphadenopathie vor, wird ein Punkt vergeben. Falls nicht, kein Punkt.

Zu 11: Werden bei den Patienten während einem Fieberschub erhöhte Entzündungswerte festgestellt, werden 2 Punkte vergeben. Hierzu zählen CRP, ESR und Leukozyten. Sind diese Laborwerte im Normbereich, werden keine Punkte vergeben. Es reicht bereits aus, wenn einer dieser Werte erhöht ist, um die Punkte zu vergeben. Sind mehrere oder alle Entzündungswerte erhöht, werden trotzdem nur 2 Punkte vergeben.

Zu 12.: Kann von einer Besserung der Symptome durch die Gabe von Anakinra berichtet werden, so sollen 3 Punkte vergeben werden. Wurde eine Therapie mit Anakinra noch nicht versucht oder zeigten die Kinder damit keine Besserung, werden keine Punkte vergeben.

Zu M: Liegt beim einzuteilenden Patienten eine Mutation im *CIAS1*-Gen vor, so lautet die Zusatzbezeichnung M1, ist der Patient negativ auf eine Mutation untersucht, M0 und wurde noch keine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt, wird die Bezeichnung Mx vergeben.

Zu A: Ist der Patient nach der Gabe von Anakinra symptomfrei, so werden 2 Punkte vergeben, bessern sich seine Symptome, 1 Punkt. Spricht der Patient nicht auf Anakinra an lautet die Bezeichnung A0 und wurde bislang noch kein Therapieversuch mit Anakinra unternommen, Ax.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Es konnten Daten von 105 Patienten (100%) mit gesicherter Mutation im *CIAS1*-Gen aus der Weltliteratur erhoben werden, davon 24 (23%) mit der Diagnose FCAS, 30 (29%) mit MWS und 45 (44%) mit CINCA. Bei drei Patienten (3%) wurde die Diagnose CAPS gestellt und drei (3%) weitere waren nicht klar zugeordnet und sind in dieser Arbeit als CAPS eingeteilt. 39 Patienten (48%) sind männlich, 42 (52%) weiblich und bei 24 ist kein Geschlecht angegeben.

Die Mehrzahl der Patienten ist kaukasischer Abstammung (63 Personen, 93%), aber auch drei Patienten (4%) aus den USA (davon ein Afro-Amerikaner (1%)) und jeweils einer (1%) aus Japan und Algerien werden beschrieben. Bei 37 Patienten gibt es hierzu keine Angaben.

Die genauen Herkunftsländer sind, soweit angegeben, aus Tabelle 1 ersichtlich.

Bei Publikation ist der jüngste Patient ein Jahr alt, der älteste 84 Jahre, wobei meist keine Follow up-Zeiträume angegeben werden.

Bei 40 Patienten werden Angaben zur Familienanamnese gemacht, diese sind in Tabelle 2 aufgeführt. Dabei weisen bei sechs Patienten (15%) beide Eltern keinerlei Symptome auf.

Patientin 71 ist die Mutter von Patient 72-75, wobei Patient 74 und 75 Zwillinge sind. Außerdem sind mehrere Patienten miteinander verwandt, wobei das genaue Verwandtschaftsverhältnis nicht angegeben ist.

Pat.-Nr.	Autor, Publ.Jahr	Diagnose	Herkunftsland
1	Pörksen, Lohse, Rösen-Wolff et al; 2004	CAPS	Deutschland
2	Pörksen, Lohse, Rösen-Wolff et al; 2004	CAPS	Deutschland
3	Ramos, Aróstegui, Campuzano et al; 2005	CAPS	k.A.
4	Aksentijevich, Nowak, Mallah et al; 2002	CINCA	Kaukasier/1Afro-Am
5	Aksentijevich, Nowak, Mallah et al; 2002	CINCA	Kaukasier/1Afro-Am
6	Aksentijevich, Nowak, Mallah et al; 2002	CINCA	Kaukasier/1Afro-Am
7	Aksentijevich, Nowak, Mallah et al; 2002	CINCA	Kaukasier/1Afro-Am
8	Aksentijevich, Nowak, Mallah et al; 2002	CINCA	Kaukasier/1Afro-Am
9	Aksentijevich, Nowak, Mallah et al; 2002	CINCA	Kaukasier/1Afro-Am
10	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	CINCA	Spanien
11	Boschan, Witt, Lohse et al; 2006	CINCA	Deutschland
12	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier
13	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier
14	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier
15	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier
16	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier
17	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier
18	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier

Pat.-Nr.	Autor, Publ.Jahr	Diagnose	Herkunftsland
19	Feldmann, Prieur, Quartier et al;2002	CINCA	Kaukasier
20	Granel, Serratrice, Disdier et al; 2005	CINCA	k.A.
21	Hawkins, Bybee, Aganna et al; 2706	CINCA	Großbritannien
22	Hawkins, Lachmann, Aganna et al;2004	CINCA	k.A.
23	Janssen, Verhard, Lankester et al; 2004	CINCA	k.A.
24	Kilcline, Shinkai, Bree et al; 2005	CINCA	USA
25	Kilcline, Shinkai, Bree et al; 2005	CINCA	USA
26	Leone, Presani, Perticarari et al; 2003	CINCA	Italien
27	Leone, Presani, Perticarari et al; 2003	CINCA	Italien
28	Leone, Presani, Perticarari et al; 2003	CINCA	Italien
29	Matsubayashi, Sugiura, Arai et al; 2005	CINCA	k.A.
30	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
31	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
32	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
33	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
34	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
35	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
36	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
37	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
38	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
39	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
40	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
41	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
42	Neven, Callebaut, Prieur et al; 2004	CINCA	k.A.
43	Rigante, Ansuini, Caldarelli et al; 2006	CINCA	k.A.
44	Rösen-Wolff, Quitzsch, Schröder et al; 2003	CINCA	Deutschland
45	Rösen-Wolff, Quitzsch, Schröder et al; 2003	CINCA	Deutschland
46	Saito, Fujisawa, Nishikomori et al; 2005	CINCA	k.A.
47	Stojanov, Weiß, Lohse et al; 2004	CINCA	Deutschland
48	Takada, Kusuhara, Nomura et al; 2005	CINCA	Japan
49	Granel, Philip, Serratrice et al; 2003	CINCA/MWS	Frankreich
50	Lokuta, Cooper, Aksentijevich et al; 2005	CINCA/MWS/FCAS	k.A.
51	Lokuta, Cooper, Aksentijevich et al; 2005	CINCA/MWS/FCAS	k.A.
52	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	FCAS	Spanien
53	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	FCAS	Spanien
54	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	FCAS	Spanien
55	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	FCAS	Spanien
56	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	FCAS	Spanien
57	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	FCAS	Spanien
58	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	FCAS	Algerien
59	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	FCAS	Frankreich
60	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	FCAS	Frankreich
61	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	FCAS	Frankreich
62	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	FCAS	Frankreich
63	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
64	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
65	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
66	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
67	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
68	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
69	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
70	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	FCAS	k.A.
71	Johnstone, Dolen, Hoffmann;2003	FCAS	k.A.
72	Johnstone, Dolen, Hoffmann;2003	FCAS	k.A.
73	Johnstone, Dolen, Hoffmann;2003	FCAS	k.A.
74	Johnstone, Dolen, Hoffmann;2003	FCAS	k.A.
75	Johnstone, Dolen, Hoffmann;2003	FCAS	k.A.
76	Aganna, Martinon, Hawkins et al; 2002	MWS	Großbritannien /Spanien
77	Aróstegui, Aldea, Modesto et al, 2004	MWS	Spanien
78	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Großbritannien
79	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Großbritannien

Pat.-Nr.	Autor, Publ.Jahr	Diagnose	Herkunftsland
80	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Großbritannien
81	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Großbritannien
82	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
83	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
84	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
85	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
86	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
87	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
88	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
89	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
90	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
91	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
92	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
93	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
94	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
95	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
96	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
97	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
98	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
99	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
100	Dodé, LeDû, Cuisset et al; 2002	MWS	Frankreich
101	Hawkins, Lachmann, Aganna et al;2004	MWS	Großbritannien
102	Hawkins, Lachmann, Aganna et al;2004	MWS	Großbritannien
103	Hawkins, Lachmann, Aganna et al;2004	MWS	Großbritannien
104	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	MWS	k.A.
105	Hoffmann, Müller, Broide et al; 2001	MWS	k.A.

Tabelle 1: Herkunftsländer der Patienten nach Mutation geordnet

Folgende Patienten wurden bereits in früheren Veröffentlichungen vorgestellt:

Patienten 4-9: fünf der Patienten bei Hassink, Goldsmith 1983(4); Torbiak, Dent, Cockshott 1989(5) und Santana, Guindeo, González et al 2001(7);

Patienten 60-62: Bader-Meunier, Venencie, Vieillefond et al 1996(8);

Patienten 63-70: Hoffmann, Wright, Broide, et al 2000(9);

Patienten 78-80: Watts, Nicholls, Scott 1994(10);

Patienten 82, 88, 94: Lagrue, Vernant, Revuz 1972(11) ;

Patienten 83, : Barriere, Prost, Wallez 1977(12);

Patienten 84, 85: Hedon, Kaplan, Vaudour et al 1983(13);

Patienten 101-103 : Aganna, Martinon, Hawkins et al 2002(14)

Pat.-Nr.	Familienanamnese
1	Mutter mit leichten Symptomen und Mutation
2	Vater mit Mutation, keine Symptome
4	Eltern keine Mutation
5	Eltern keine Mutation
6	Eltern keine Mutation
8	Eltern keine Mutation
46	Familie nicht betroffen, Mutation G587A/S196N bei gesunder Mutter
48	Eltern keine Mutation
50	Zwilling starb in Neonatalperiode an unbekannter Ursache
60	verwandt mit Pat 61 und 62
63	verwandt mit Pat 64 bis 70
71	Mutter von 5 Kindern (Pat. 72-75), 4 davon krank, Symptome seit Generationen
72	Kind von Pat 71
73	Kind von Pat 71
74	Kind von Pat 71, eineiiger Zwilling von Pat. 75
75	Kind von Pat 71, eineiiger Zwilling von Pat. 74
78	verwandt mit Pat 79 und 80
82	verwandt mit Pat 88 und 94
83	verwandt mit Pat 95-100
84	verwandt mit Pat 85

Tabelle 2: Familienanamnese der Patienten, soweit angegeben.

Außerdem werden Daten von 9 Patienten aus der Dr. von Haunerschen Kinderklinik ausgewertet. Hierbei handelt es sich um jeweils zwei mit den Diagnosen MWS und CINCA, sowie um fünf mit CAPS. Fünf der Patienten sind männlich, vier weiblich und alle sind Kaukasier. Eine Patientin (H7) ist die Mutter von zwei erkrankten Töchtern, von denen allerdings nur eine in Behandlung bei uns ist (H8).

Bei Erstellung der Arbeit ist der jüngste eigene Patient 7 Jahre, der älteste 59 Jahre alt. Diese Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Pat.-Nr.	Alter (Jahre)	Diagnose	Geschlecht	Familienanamnese
H1	7	CAPS	m	Vater neigt bei Infekten zu hohen Temperaturen, 2 gesunde Geschwister, keine Molekulargenetik der Familie
H2	13	CAPS	m	Eltern keine Mutation, Bruder gesund
H3	18	CAPS	w	
H4	9	CAPS	m	Vater: gleiche Mutation, Mutter und 2 Brüder gesund
H5	11	CAPS	w	
H6	9	CINCA	m	Vater unspezifische Colitis, Mutter und Großvater Psoriasis, Großmutter Rheuma
H7	59	MWS	w	Mutter fraglich erkrankt, 2 Töchter erkrankt (beide R260Y Heterozygot)
H8	19	MWS	w	Mutter (Pat.H7) und Schwester erkrankt, Großmutter und Onkel ähnliche Beschwerden
H9	48	CINCA	m	keine Fieber-/Autoimmunerkrankungen

Tabelle 3: Patienten der Haunerschen Kinderklinik und deren Alter bei Erstellung der Arbeit, ihre Diagnose sowie Geschlecht und Familienanamnese.

4.2 Klinik

4.2.1 Erste Symptome

Die ersten Anzeichen der Erkrankung treten bei den Patienten der Literatur in der in Tabelle 4 aufgeführten Altersverteilung auf; diese Daten sind in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

Bei 38 Patienten (44%) zeigen sich die ersten Symptome bereits in der Neonatalperiode, bei 10 (11%) vor dem dritten Lebensmonat. Bei 6 Kindern (7%) beginnt die Erkrankung im ersten Lebensjahr, bei 23 (26%) vor Ende des dritten Lebensjahres. Ein Betroffener (1%) erkrankt mit 6 Jahren, 8 (9%) mit 10 Jahren und ebenfalls einer (1%) mit 14 Jahren. Bei 18 Patienten gibt es hierzu keine Angaben.

Tabelle 5 zeigt die Art der Symptome, hier sind Mehrfachnennungen möglich. Diese Daten werden in Abbildung 7 in einer Übersicht dargestellt.

63 (85%) Patienten zeigen als erstes Urtikaria, acht (11%) Hautläsionen. 4 (5%) Kinder weisen Fieber auf, 2 (3%) Conjunctivitis, 1 (1%) Arthralgien. Jeweils ein Betroffener (1%) zeigt atopische Dermatitis, Husten, Splenomegalie, Bauchschmerzen und Meningitis. Hier ist die Angabe mehrerer Erstsymptome möglich. Bei 31 Patienten werden keine Angaben zu den ersten Symptomen gemacht.

Alter	FCAS (%)	MWS (%)	CINCA (%)	CAPS	Gesamt (%)
Bei Geburt	10 (62)	5 (25)	21 (47)	2	38 (43)
<3 Monate	1 (6)	3 (15)	6 (13)	0	10 (11)
<12 Monate	2 (12)	1 (5)	2 (4)	1	6 (7)
<3 Jahre	0	6 (30)	16 (36)	1	23 (26)
6 Jahre	1 (6)	0	0	0	1 (1)
10 Jahre	2 (12)	6 (30)	0	0	8 (9)
14 Jahre	0	0	0	1	1 (1)
keine Angabe	8	9	0	1	18

Tabelle 4 (oben): Alter der Patienten beim Auftreten von ersten Symptomen, unterteilt nach Subtypen und mit Angabe der Gesamtsumme; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.
Tabelle 5 (rechts): Art der erstauftretenden Symptome, unterteilt nach Subtypen und mit Angabe der Gesamtsumme; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.

Symptome	FCAS	MWS	CINCA (%)	CAPS	Gesamt (%)
Urtikaria	17	6	36	4	63 (85)
Hautläsionen	0	0	8	0	8 (11)
Fieber	0	0	2	2	4 (5)
Conjunktivitis	0	0	2	0	2 (3)
Arthralgie	0	0	1	0	1 (1)
Atopische Dermatitis	0	0	0	1	1 (1)
Husten	0	0	0	1	1 (1)
Splenomegalie	0	0	0	1	1 (1)
Bauchschmerzen	0	0	0	1	1 (1)
Meningitis	0	0	0	1	1 (1)
k.A.	7	24	0	0	31

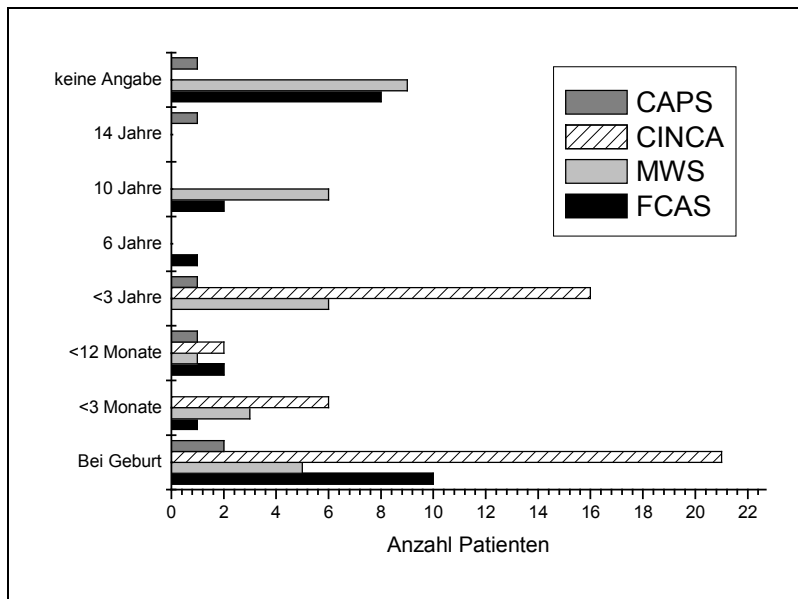


Abbildung 6 (links):
Darstellung von Tab. 4: Alter der Patienten beim Auftreten von ersten Symptomen, unterteilt nach Subtypen.

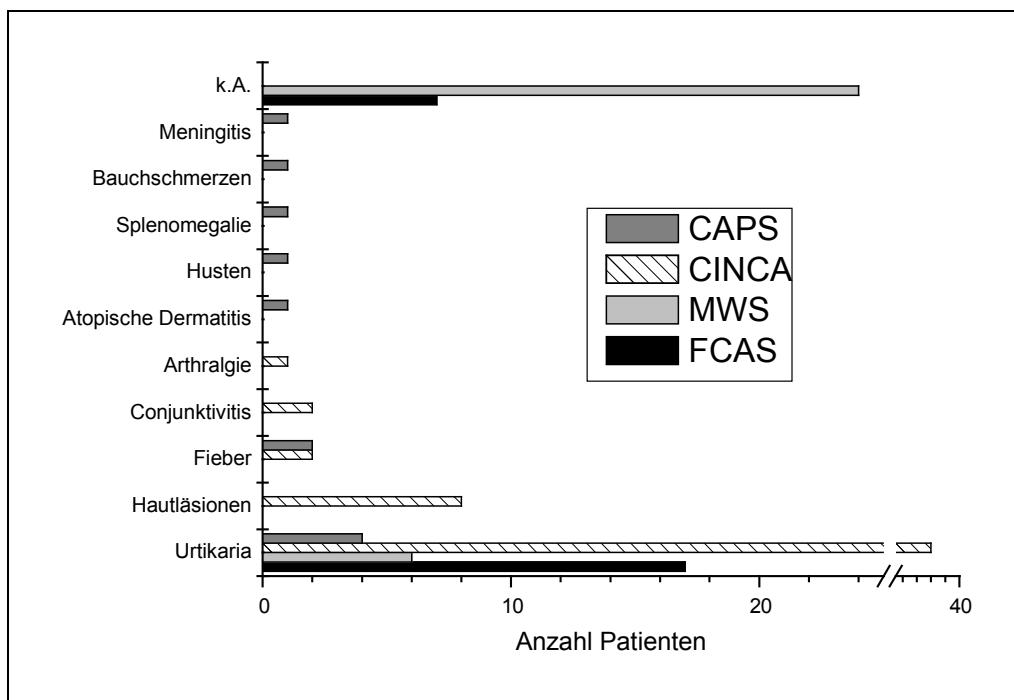


Abbildung 7:
Darstellung von Tabelle 5: Art der erstauftretenden Symptome, unterteilt nach Subtypen und mit Angabe der Gesamtsumme.

Bei den eigenen Patienten ist aus Tabelle 6 ersichtlich wie alt sie bei den ersten Symptomen sind und welches die ersten klinischen Zeichen sind.

Ein Patient zeigt bereits kurz nach der Geburt die ersten Symptome, jeweils zwei in der frühen Kindheit und mit zwei Jahren und jeweils ein Patient mit drei bzw. fünf Jahren. Bei zwei Patienten können dazu keine Angaben gemacht werden.

Bei fünf Patienten tritt Urtikaria als erstes Symptom auf. Drei zeigen als erstes Fieber und ein Patient berichtet über Kollapsneigung. In Tabelle 7 und Abbildung 8 ist dies nochmals verdeutlicht.

Pat.-Nr.	Alter bei Erstsymptomen	Erste Symptome
H1	5 Jahre	Fieber
H2	2 Jahre	Fieber
H3	k.A.	Urtikaria
H4	2 Jahre	Fieber
H5	3 Jahre	Kollapsneigung
H6	k.A.	Urtikaria
H7	frühe Kindheit	Urtikaria
H8	frühe Kindheit	Urtikaria
H9	bei Geburt	Urtikaria

Tabelle 6: Erste Symptome bei Patienten der Haunerschen Kinderklinik.

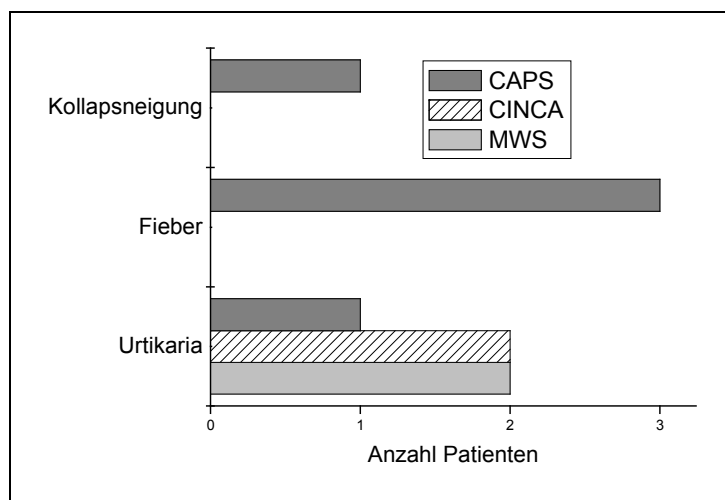


Abbildung 8: Darstellung von Tabelle 7: Erste Symptome bei Patienten der Haunerschen Kinderklinik

4.2.2 Wachstum und psychomotorische Entwicklung

Das Wachstum und die psychomotorische Entwicklung werden in unauffällig und retardiert unterteilt, da in der Literatur meist keine genaueren (Perzentilen-)Angaben genannt werden.

Bei insgesamt 20 Patienten (49%) zeigt sich eine Wachstumsminde rung, davon 16 mit der Diagnose CINCA, 3 mit MWS und 1 Patient mit CAPS. Bei den Patienten mit FCAS ist das Wachstum unauffällig oder es sind keine Angaben dazu gemacht. Insgesamt ist bei 21 Patienten (51%) das Wachstum als unauffällig angegeben, bei 64 gibt es hierzu keine Angaben.

Die psychomotorische Entwicklung ist bei 15 Patienten (36%) retardiert, bei 27 (64%) unauffällig und bei 63 werden hierzu keine Angaben gemacht. 14 Patienten mit CINCA und 1 Patient mit CAPS sind retardiert, aus den Subtypen FCAS und MWS ist kein Patient betroffen.

Diese Daten sind in Tabelle 8 und 9 nach Subtypen untergliedert dargestellt und werden in Abbildung 9 und 10 graphisch aufbereitet.

Wachstum	FCAS	MWS	CINCA	CAPS	Gesamt (%)
Retardiert	0	3	16	1	20 (49)
Unauffällig	11	1	6	3	21 (51)
keine Angabe	13	26	23	2	64

Mentale Entwicklung	FCAS	MWS	CINCA	CAPS	Gesamt (%)
Retardiert	0	0	14	1	15 (36)
Unauffällig	6	1	18	2	27 (64)
keine Angabe	18	29	13	3	63

Tabelle 8 (ganz oben): Wachstum, unterteilt nach Subtypen und mit Angabe der Gesamtsumme; in Klammern ist der Prozentanteil angegeben.

Tabelle 9 (oben): Psychomotorische Entwicklung, unterteilt nach Subtypen und mit Angabe der Gesamtsumme; in Klammern ist der Prozentanteil angegeben.

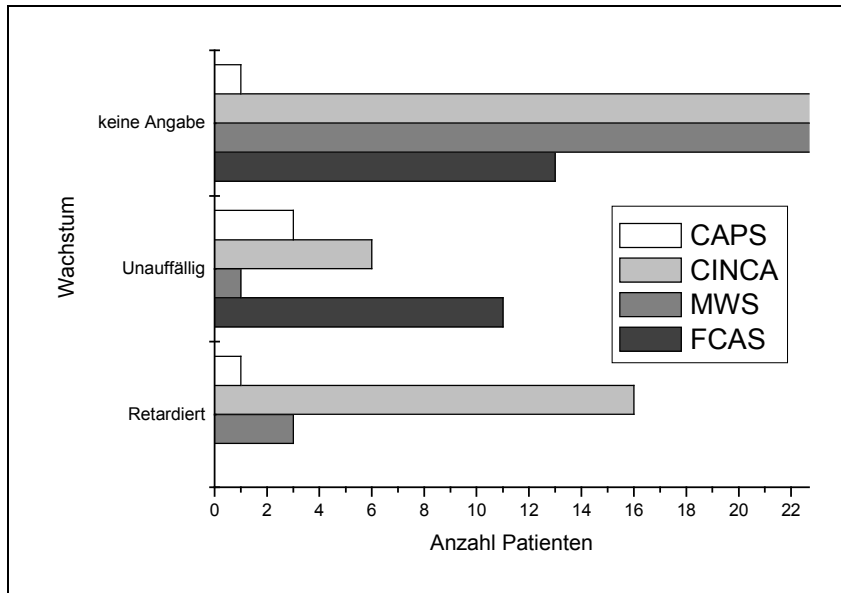


Abbildung 9: Darstellung von Tabelle 8: Wachstum, unterteilt nach Subtypen.

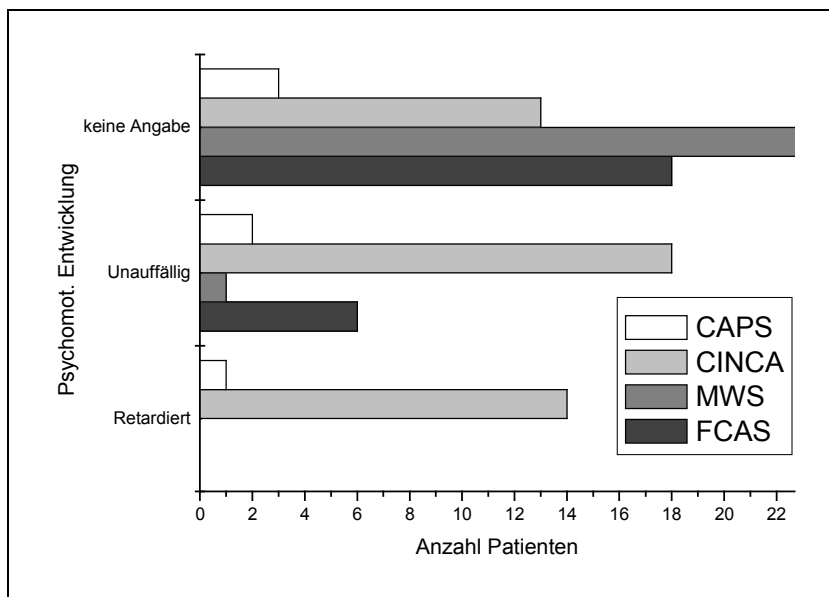


Abbildung 10: Darstellung von Tabelle 9: Psychomotorische Entwicklung, unterteilt nach Subtypen.

Einer der eigenen Patienten zeigt eine psychomotorische Retardierung, fünf sind normal entwickelt und bei 3 gibt es hierzu keine näheren Angaben.

Das Wachstum ist bei zwei der Patienten verzögert, bzw. vorzeitig zum Stillstand gekommen, bei zwei Patienten gibt es hierzu keine Angaben, die restlichen Patienten bewegen sich im unteren Bereich der Perzentilen. Diese Daten sind in Tabelle 10 aufgeführt und in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

Pat.-Nr.	Diagnose	Psychomotorische Entwicklung	Wachstum
H1	CAPS	normal	konstant 25.Perzentile
H2	CAPS	k.A.	10.Perzentile
H3	CAPS	normal	normal
H4	CAPS	k.A.	10.Perzentile (bei Geburt 75.)
H5	CAPS	normal	13.Perz Größe, 40.Gewicht
H6	CINCA	retardiert	verzögert/Stillstand
H7	MWS	normal	normal
H8	MWS	normal	k.A.
H9	CINCA	k.A.	k.A.

Tabelle 10: Eigene Patienten; psychomotorische Entwicklung und Wachstum.

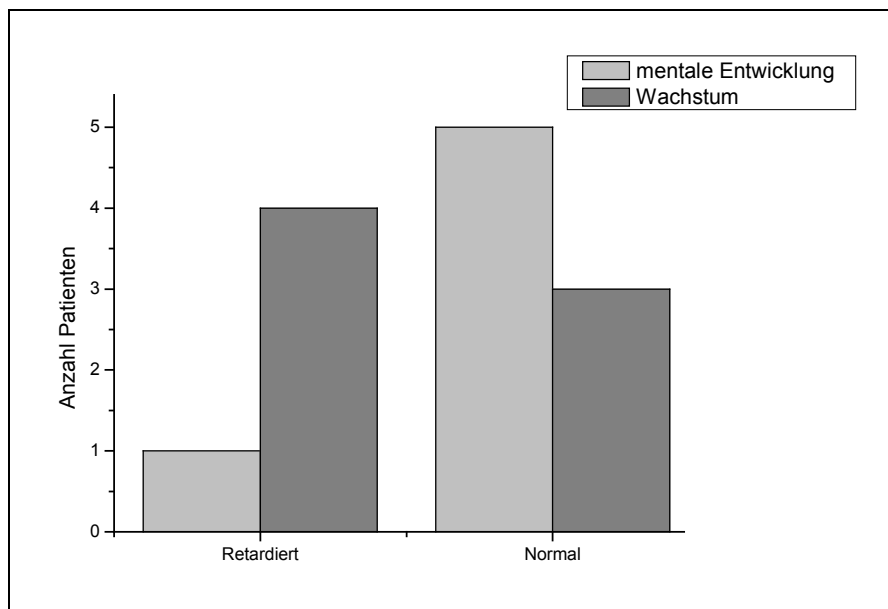


Abbildung 11: Grafische Aufbereitung des Wachstums und der psychomotorischen Entwicklung der eigenen Patienten.

4.2.3 Fieber und Urtikaria

Fieber zwischen 38,0 und 40,4°Celsius tritt bei 79 (77%) der beschriebenen Patienten auf, 24 (23%) sind auch während den Schüben fieberfrei und bei drei Patienten sind dazu keine Angaben gemacht worden. Auf die Subtypen verteilen sich die Betroffenen mit Fieber wie folgt: 41 CINCA (91%), 6 CAPS, 19 FCAS (79%) und 12 MWS (40%). Dies ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

74 der Patienten zeigen Urtikaria; hier ist zu beachten, dass bei keinem der anderen Patienten ausdrücklich Hauterscheinungen verneint werden, vielmehr liegen bei 31 keine Angaben vor.

Aufgeteilt auf die Subtypen ergibt sich die Verteilung von 31 CINCA-, 6 CAPS-, 19 FCAS- und 12 MWS-Patienten. Die Verteilung ist in Abbildung 13 verdeutlicht.

Wie in Tabelle 11 und Abbildung 14 dargestellt, zeigen 30 (67%) CINCA-, 4 (67%) CAPS-, 6 (25%) FCAS- und 10 (33%) MWS-Patienten sowohl Fieber als auch Urtikaria.

Als Auslöser der Schübe geben 25 Patienten (96%) Kälte an, davon einer vom CAPS-Subtyp, drei Patienten mit MWS und 21 mit FCAS. Bei den restlichen 80 ist keine klare Ursache erkennbar bzw. angegeben.

48 Patienten (67%) lassen eine Periodik im Bezug auf die Dauer erkennen, die Symptome treten allerdings in variablen Abständen auf. Diese bewegen sich zwischen einigen Tagen bis hin zu wenigen Monaten. Bei 24 Patienten (33%) treten die Fieberschübe nicht in regelmäßigen Abständen auf, 33 Patientenberichte machen dazu keine Angaben.

Die einzelnen Subtypen sind in nachfolgenden Tabellen 12 und 13 sowie in Abbildung 15 dargestellt.

	FCAS (%)	MWS (%)	CINCA (%)	CAPS (%)	Gesamt (%)
Nur Fieber	13 (54)	2 (7)	11 (24)	2 (33)	29 (28)
Fieber und Urtikaria	6 (25)	10 (33)	30 (67)	4 (67)	50 (48)
Nur Urtikaria	5 (21)	17 (57)	2 (4)	0	24 (23)
kein Symptom	0	1 (3)	2 (4)	0	3 (3)

Tabelle 11: Patienten nach Subtypen unterteilt. Zeile 1 stellt alle Patienten dar, die lediglich Fieber aber keine Urtikaria haben, Zeile 2 alle die sowohl Fieber als auch Urtikaria zeigen, Zeile 3 die Patienten mit Urtikaria ohne Fieber und Zeile 4 alle die weder Fieber noch Urtikaria zeigen; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.

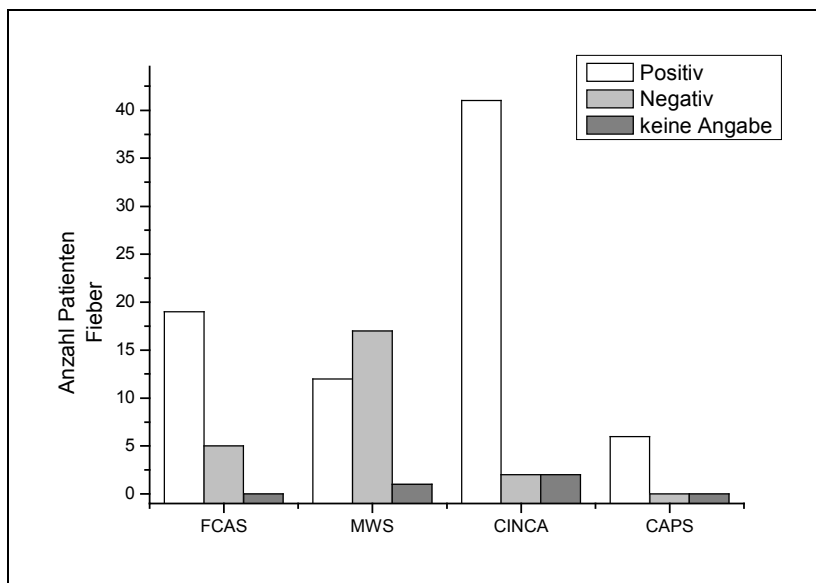


Abbildung 12: Fieber in der Verteilung der Subtypen.

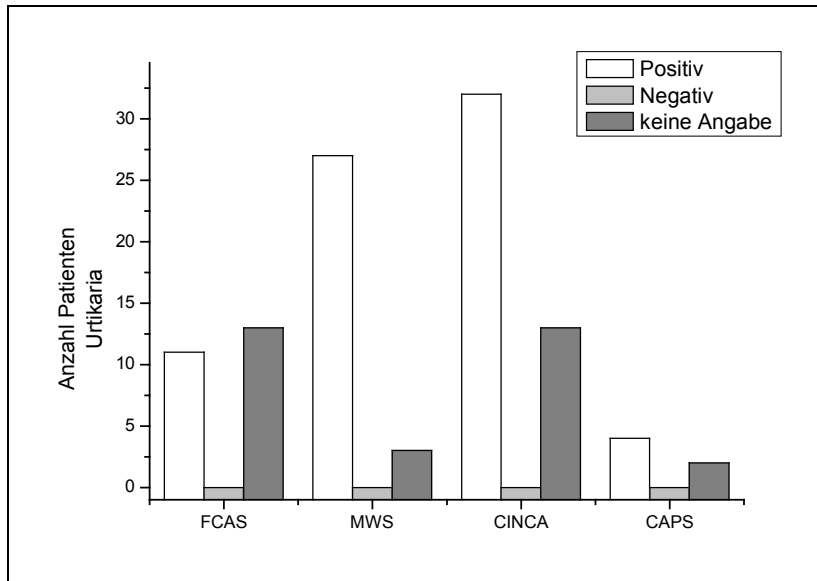


Abbildung 13: Urtikaria in der Verteilung der Subtypen.

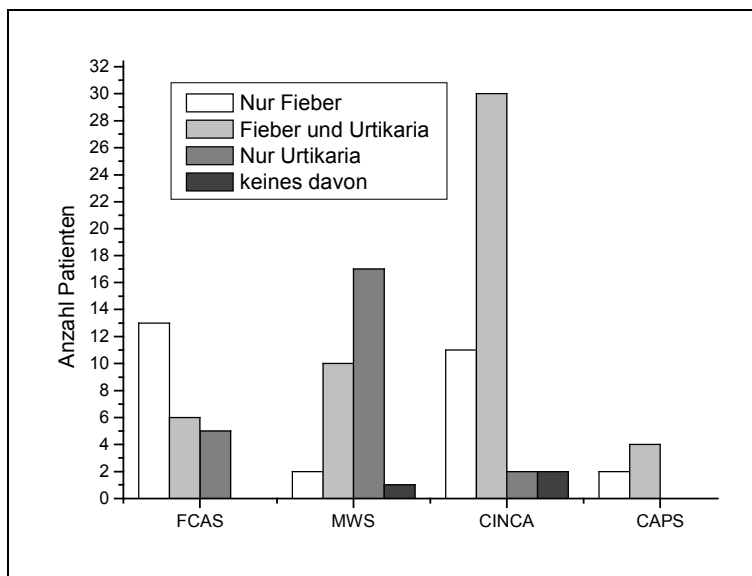


Abbildung 14: Darstellung von Tabelle 11: Fieber, Urtikaria und die Kombination von beidem; nach Subtypen unterteilt.

Periodik	FCAS (%)	MWS (%)	CINCA (%)	CAPS	Gesamt (%)
Positiv	21 (95)	4 (17)	20 (87)	3	48 (67)
Negativ	1 (5)	19 (83)	3 (13)	1	24 (33)
keine Angabe	2	7	22	2	33

Kältetrigger	FCAS (%)	MWS	CINCA	CAPS	Gesamt (%)
Positiv	21 (95)	3	0	1	25 (96)
Negativ	1 (5)	0	0	0	1 (4)
keine Angabe	2 (8)	27	45	5	79

Tabelle 12 (oben): Periodik der Symptome nach Subtypen unterteilt; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.

Tabelle 13 (mittig): Angaben, ob die Symptome der Patienten durch Kälte ausgelöst werden können (Kältetrigger), nach Subtypen untergliedert; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.

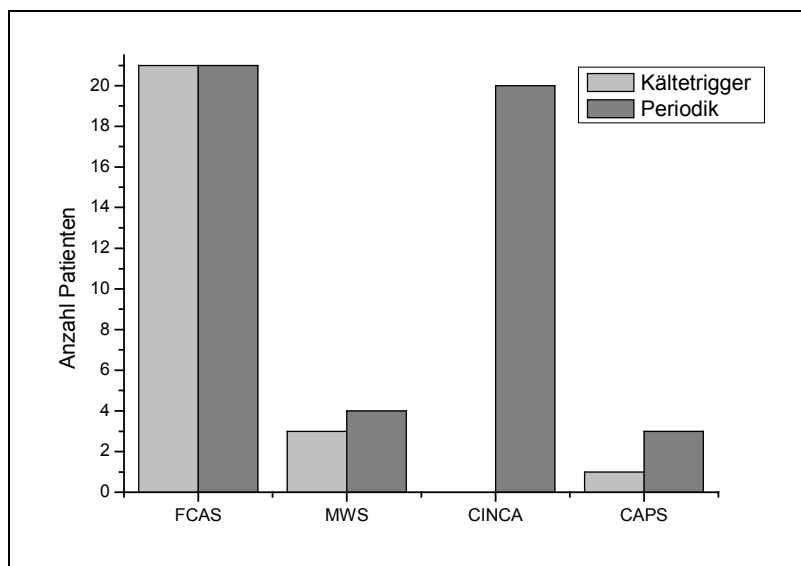


Abbildung 15:
Kombinierte Darstellung von Tabelle 12 und 13: Anzahl der Patienten mit periodischen Symptomen und Kältetrigger nach Subtypen unterteilt.

Bei den eigenen Patienten beschreiben sieben Fieber und ebenso viele Urtikaria. Keiner gibt Kälte als Auslöser an, allerdings sind die Fieberschübe bei einem Patienten im Winter häufiger. Ein periodischer Krankheitsverlauf ist bei sieben Patienten erkennbar.

Fieber tritt bei den eigenen Patienten zwischen 40,0 und 40,8°Celsius auf, der Durchschnitt liegt bei 40,2°C. Ein Patient zeigte zu keinem Zeitpunkt Fieber, bei einem konnten keine Angaben erhoben werden. Die Dauer der Fieberschübe schwankt zwischen einer Stunde und drei Tagen. Das fieberfreie Intervall schwankt zwischen 1 und 8 Wochen, wobei der Durchschnitt bei 3,8 Wochen liegt. Bei sieben der Patienten zeigt sich eine deutliche Regelmäßigkeit der Symptome. Ebenfalls sieben Patienten zeigen Urtikaria, zwei haben keinerlei Hautveränderungen. Die Angaben sind im Einzelnen in Tabelle 14 angegeben.

Pat.-Nr.	Fieber	Max. Temperatur [°C]	Dauer Fieberschub (Durchschnitt)	Freies Intervall (Wochen)	periodisch	Urtikaria
H1	+	40,8	3 Tage	2-5	+	-
H2	+	40,3	6-12 Stunden	1-6	+	+
H3	-	k.A.	k.A.	8	+ (Exanthem)	+
H4	+	40,0	3 Tage	3-4	+	-
H5	+	k.A.	k.A.	ca. 4	+	+
H6	+	k.A.	k.A.	k.A.	-	+
H7	+	40,0	1-2 Stunden	1	+	+
H8	+	40,0	1-2 Tage	2-4	+	+
H9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	+

Tabelle 14: Fieberverlauf der eigenen Patienten; Patient H8 zeigt im Winter vermehrt Symptome.

4.2.4 Gelenksymptome

49 (57%) der Patienten klagen über Arthralgien, davon 5 (21%) vom FCAS-, 27 (93%) vom MWS-, 12 (43%) vom CINCA- und 5 vom CAPS-Subtyp. Bei 50 (64%) Patienten kann eine Arthritis festgestellt werden, davon 4 vom FCAS-, 21 (78%) vom MWS-, 21 (72%) vom CINCA- und 4 vom CAPS-Subtyp. 34 (76%) Patienten leiden unter Arthropathien, davon keiner vom FCAS-, 27 (93%) vom MWS-, 6 vom CINCA- und 1 vom CAPS-Subtyp. Bei all diesen Patienten sind meist die großen Gelenke betroffen, wobei hier ein deutlicher Schwerpunkt auf den Knien liegt. Die Tabellen 15, 16, 17 sowie die Abbildungen 16, 17 und 18 stellen diese Daten nach Subtypen unterteilt dar.

10 Patienten (29%) leiden außerdem unter Patellavergrößerung, 24 (71%) zeigen dies nicht und bei 71 gibt es hierzu keine Angaben.

Arthralgie	FCAS	MWS (%)	CINCA (%)	CAPS	Gesamt (%)
Positiv	5	27 (93)	12 (43)	5	49 (57)
Negativ	19	2 (7)	16 (57)	0	37 (43)
keine Angabe	0	1	17	1	19

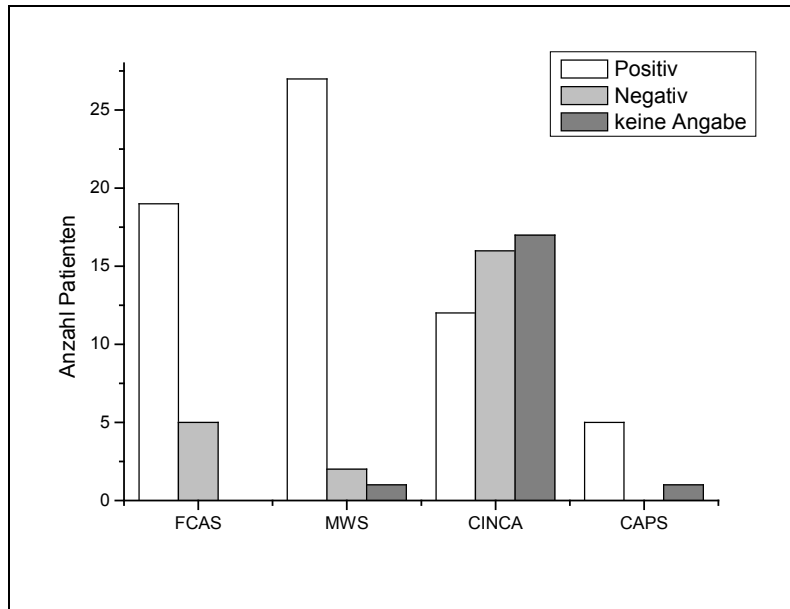


Tabelle 15: Anzahl der Patienten mit Arthralgien, nach Subtypen unterteilt; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.
Abbildung 16: Darstellung von Tabelle 15

Arthritis	FCAS	MWS (%)	CINCA (%)	CAPS	Gesamt (%)
Positiv	4	21 (78)	21 (72)	4	50 (64)
Negativ	12	6 (22)	8 (28)	2	28 (36)
keine Angabe	8	3	16	0	27

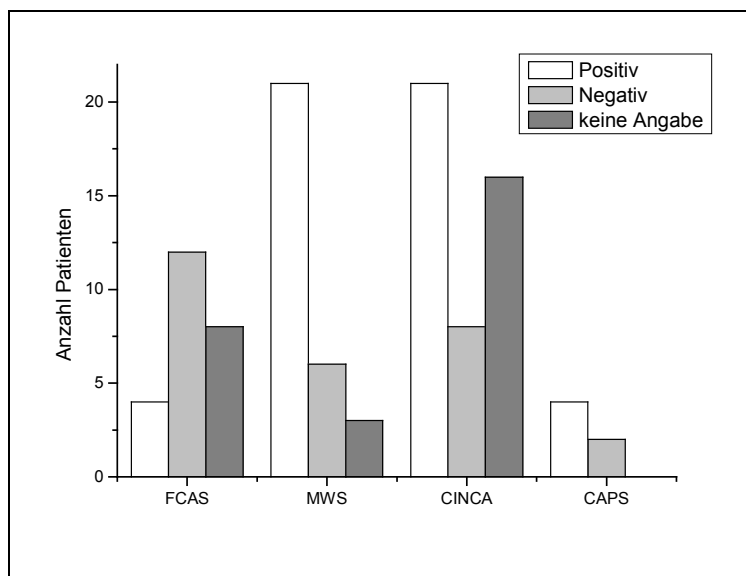


Tabelle 16: Anzahl der Patienten mit Arthritis, nach Subtypen unterteilt; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.

Abbildung 17: Darstellung von Tabelle 16: Arthritis nach Subtypen

Arthropathie	FCAS (%)	MWS (%)	CINCA (%)	CAPS (%)	Gesamt (%)
Positiv	0	27 (93)	6	1	34 (76)
Negativ	6	2 (7)	3	0	11 (24)
keine Angabe	18	1	36	5	60

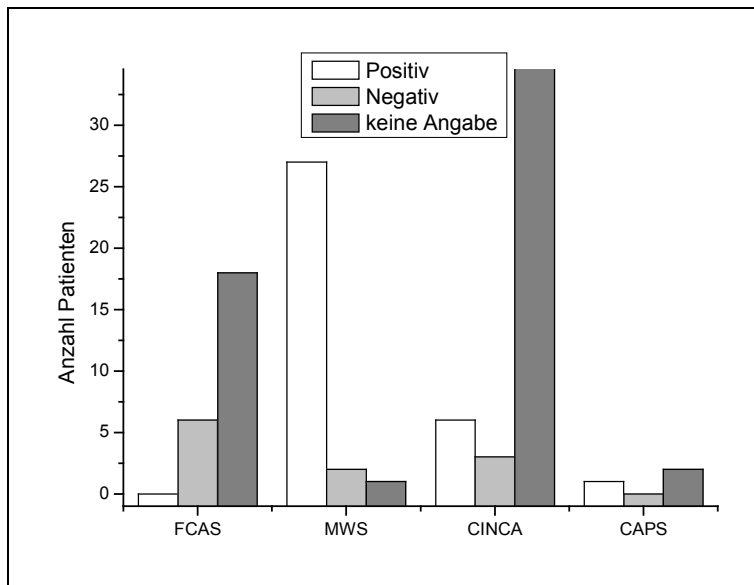


Tabelle 17 (oben): Anzahl der Patienten mit Arthropathien, nach Subtypen unterteilt; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.
Abbildung 18: Darstellung von Tabelle 17

Die eigenen Patienten zeigen, wie in Tabelle 18 und Abbildung 19 dargestellt, bei sieben Patienten Arthralgien, in drei Arthritis und bei einer Person Arthropathien. Keiner der Patienten zeigt eine Patellavergrößerung. Die restlichen Patienten sind jeweils Gelenksymptom-frei.

Pat.-Nr.	Diagnose	Arthritis	Arthralgie	Arthropathie	Patellavergrößerung
H1	CAPS	-	-	-	k.A.
H2	CAPS	-	+	-	k.A.
H3	CAPS	-	+	-	-
H4	CAPS	-	+	-	k.A.
H5	CAPS	-	-	-	-
H6	CINCA	+	+	+	-
H7	MWS	-	+	-	k.A.
H8	MWS	+	+	-	-
H9	CINCA	+	+	k.A.	k.A.

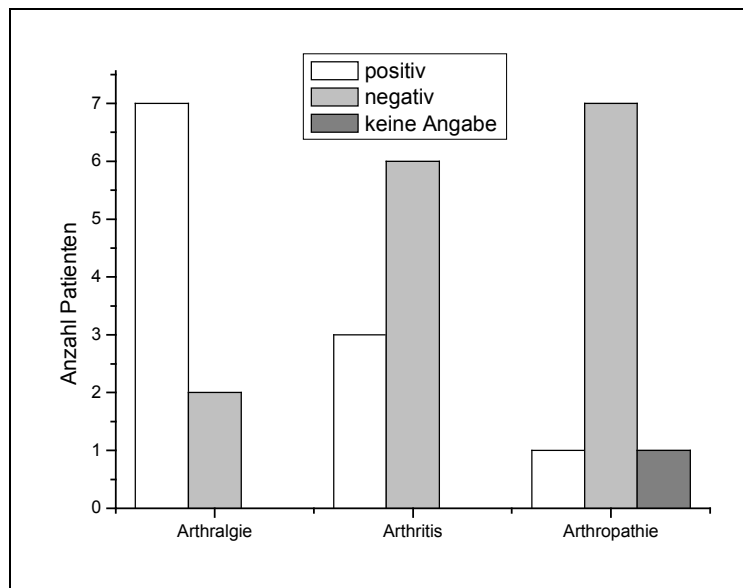


Tabelle 18: Angabe von Arthralgie, Arthritis, Arthropathie der eigenen Patienten

Abbildung 19: Darstellung der Anzahl der eigenen Patienten mit Arthralgien, Arthritis und/oder Arthropathien.

4.2.5 Beteiligung der Sinnesorgane

Die Augen und das Gehör können bei CAPS betroffen sein.

In der Literatur werden jeweils 44 Patienten (64%) mit fortschreitender Taubheit und 57 (83%) mit Augenbeteiligung vorgestellt. Die Augen sind bei 23 Patienten (40%) durch Papillenödem beeinträchtigt, bei sechs (11%) sind Conjunctivitiden und bei vier Patienten (7%) Uveitiden beschrieben. Bei den übrigen Patienten mit Augenbeteiligung sind diese nicht näher beschrieben. Keiner der Patienten mit FCAS zeigt eine Augenbeteiligung, dagegen sind 23 mit MWS, 31 mit CINCA und 3 mit CAPS an den Augen erkrankt.

Die Ohren sind bei 1 Patient mit FCAS, bei 25 mit MWS, bei 16 mit CINCA sowie bei 2 mit CAPS mitbeteiligt. Bei 33 Patienten sind keinerlei Angaben zu einer Augenbeteiligung gemacht, dies ist bei 24 Patienten im Bezug auf das Hörvermögen der Fall. Dies ist nachfolgend in Tabelle 20 und Abbildung 20 dargestellt.

In Tabelle 19 werden die Patienten im Einzelnen aufgelistet, jeweils mit den möglichst genauen Angaben, soweit veröffentlicht.

Pat.-Nr.	Augenbeteiligung	Papillenödem	andere Augensymptome	Taubheit	Diagnose
1	-	-		-	CAPS
2	-	-		-	CAPS
3	+	k.A.	Conjunctivitis	-	CAPS
4	+	+	Uveitis	+	CINCA
5	+	+	Uveitis	+	CINCA
6	+	+	Uveitis	-	CINCA
7	+	+		+	CINCA
8	+	+		-	CINCA

Pat.-Nr.	Augenbeteiligung	Papillenödem	andere Augensymptome	Taubheit	Diagnose
9	+	+		+	CINCA
10	+	+		+	CINCA
11	+	+		+	CINCA
12	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
13	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
14	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
15	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
16	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
17	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
18	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
19	+	k.A.	Sinnesorganbeeinträchtigung	k.A.	CINCA
20	+	+	Conjunctivitis	+	CINCA
21	+	+	fortschreitender Visusverlust	+	CINCA
22	+	+		+	CINCA
23	+	-	Uveitis	-	CINCA
24	+	+		+	CINCA
25	+	-	Iritis	-	CINCA
26	+	+		+	CINCA
27	k.A.	-		+	CINCA
28	+	+		-	CINCA
29	+	+		+	CINCA
30	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
31	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
32	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
33	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
34	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
35	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
36	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
37	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
38	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
39	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
40	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
41	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
42	k.A.	k.A.		k.A.	CINCA
43	+	(pseudo-)+	Chorioretinitis	k.A.	CINCA
44	+	-	Cataract	-	CINCA
45	+	+	Conjunctivitis, Maculaödem	+	CINCA
46	+	+		+	CINCA
47	+	-	red. Sehvermögen, Opticusatrophie	+	CINCA
48	+	+		k.A.	CINCA
49	+	+		+	CINCA/MWS
50	+	+	Episcleritis	-	CINCA/MWS/ FCAS
51	k.A.	k.A.		+	CINCA/MWS/ FCAS
52	k.A.	-		-	FCAS
53	k.A.	-		-	FCAS
54	k.A.	-		-	FCAS
55	k.A.	-		-	FCAS
56	k.A.	-		-	FCAS
57	k.A.	-		-	FCAS
58	k.A.	k.A.		-	FCAS
59	k.A.	k.A.		-	FCAS
60	k.A.	k.A.		-	FCAS
61	k.A.	k.A.		-	FCAS
62	k.A.	k.A.		+	FCAS

Pat.-Nr.	Augenbeteiligung	Papillenödem	andere Augensymptome	Taubheit	Diagnose
63	k.A.	k.A.		-	FCAS
64	k.A.	k.A.		-	FCAS
65	k.A.	k.A.		-	FCAS
66	k.A.	k.A.		-	FCAS
67	k.A.	k.A.		-	FCAS
68	k.A.	k.A.		-	FCAS
69	k.A.	k.A.		-	FCAS
70	k.A.	k.A.		-	FCAS
71	k.A.	-		-	FCAS
72	k.A.	-		-	FCAS
73	k.A.	-		-	FCAS
74	k.A.	-		-	FCAS
75	k.A.	-		-	FCAS
76	k.A.	k.A.		+	MWS
77	k.A.	-		-	MWS
78	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
79	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
80	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
81	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
82	k.A.	k.A.		-	MWS
83	+	k.A.	okuläre Zeichen	-	MWS
84	k.A.	k.A.		+	MWS
85	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
86	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
87	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
88	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
89	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
90	k.A.	k.A.		+	MWS
91	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
92	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
93	+	k.A.	okuläre Zeichen	k.A.	MWS
94	+	k.A.	okuläre Zeichen	-	MWS
95	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
96	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
97	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
98	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
99	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
100	+	k.A.	okuläre Zeichen	+	MWS
101	+	+	Conjunctivitis	+	MWS
102	+	+	Conjunctivitis	+	MWS
103	+	+	Conjunctivitis	+	MWS
104	k.A.	k.A.		+	MWS
105	k.A.	k.A.		+	MWS

Tabelle 19: Sinnesorganbeteiligung der einzelnen Patienten: Augenbeteiligung, Papillenödem sowie andere Augensymptome und Taubheit sind in separaten Spalten angegeben. Der Subtyp der einzelnen Patienten ist in der letzten Spalte aufgeführt.

	Augenbeteiligung (%)	Ohrenbeteiligung (%)	keines (%)	k.A.
FCAS	0	1	0	23
MWS	23	25	2	0
CINCA	31	16	0	13
CAPS	3	2	2	0
Summe	57 (83)	44 (64)	4 (6)	36

Tabelle 20: Augen- und Ohrenbeteiligung der Patienten, nach Subtypen untergliedert; in Klammern ist der Prozentanteil angegeben.

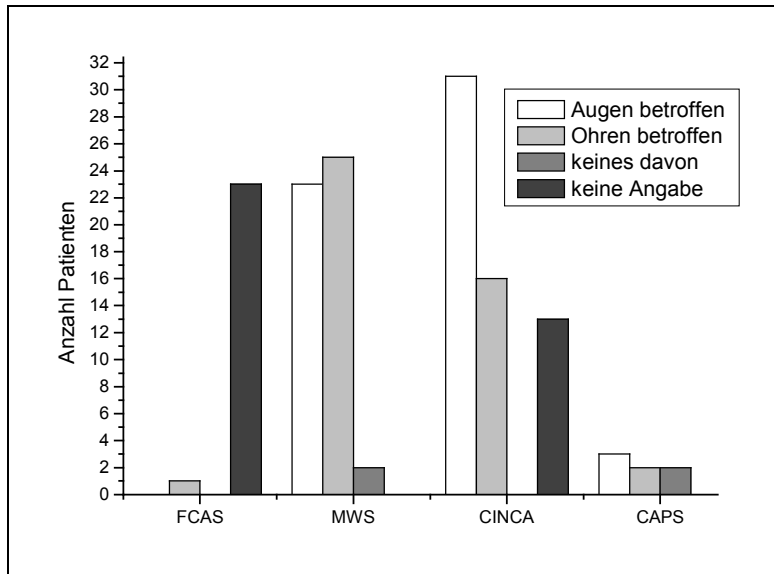


Abbildung 20: Darstellung der Patienten nach Subtyp unterteilt; Säule 1: Augen betroffen, Säule 2: Ohren betroffen, Säule 3: weder Augen noch Ohren sind betroffen, Säule 4: keine Angaben zu Augen oder Ohren.

Keiner der eigenen Patienten ist durch ein Papillenödem beeinträchtigt, allerdings kann bei sechs Patienten eine Conjunctivitis oder eine andere Augenbeteiligung festgestellt werden, wie in Tabelle 21 und Abbildung 21 dargestellt. Vier Patienten zeigen ein beeinträchtigtes Hörvermögen. Die verbleibenden Kinder zeigen keine entsprechenden Symptome.

Pat.-Nr.	Diagnose	Conjunctivitis	Augenbeteiligung	Taubheit
H1	CAPS	+	-	-
H2	CAPS	+	Optikusatrophie	+
H3	CAPS	-	-	-
H4	CAPS	-	-	-
H5	CAPS	+	Catarakt	-
H6	CINCA	+	Uveitis, Visusminderung	+
H7	MWS	+	Katarakt/Glaukom	+
H8	MWS	k.A.	beginnende Visusminderung	-
H9	CINCA	+	Sekundär-Glaukom	+

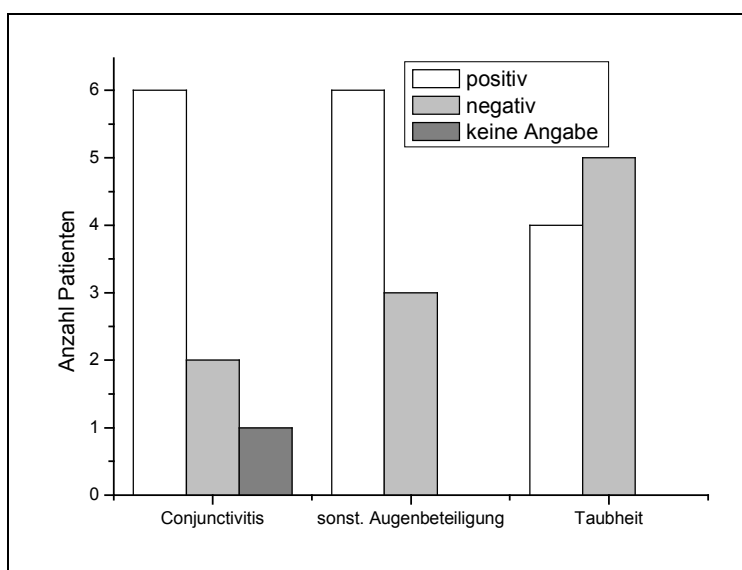


Tabelle 21: Angabe von Conjunctivitis, sonstiger Augenbeteiligung und Taubheit der eigenen Patienten mit Angabe des Subtyps.

Abbildung 21: Anzahl der eigenen Patienten, die eine Conjunctivitis, sonstige Augenbeteiligung (z.B. Glaukom) oder Taubheit aufwiesen.

4.2.6 Weitere Symptome

Als weiteres Symptom wird bei 33 Patienten (58%) von chronischer Meningitis berichtet, bei der in keinem Fall ein Erreger nachgewiesen werden konnte. Die als typisch für CINCA angesehenen Zeichen einer prominenten Stirn (16 Patienten) und einer Sattelnase (10 Patienten) verteilen sich wie in Tabelle 22 und Abbildung 22 dargestellt. Jeweils 3 Patienten aller MWS-Patienten zeigen eine Sattelnase und eine prominente Stirn. 11 CINCA- und 2 CAPS-Patienten weisen eine prominente Stirn auf, 6 CINCA- und 1 CAPS-Patienten haben eine Sattelnase. Die weiteren Symptome sind ebenfalls in Tabelle 22 aufgeführt, Kopfschmerzen (16 Patienten; 5 mit FCAS, 2 mit MWS, 7 mit CINCA und 2 mit CAPS) und Lymphadenopathie (11 Patienten; alle mit CINCA) sind hier am häufigsten, Hepato- und Splenomegalie werden jeweils bei 9 Patienten beschrieben, 7 Patienten leiden unter Bauchschmerzen, davon je einer mit FCAS, MWS und CAPS, 4 mit CINCA. Dies ist in Abbildung 23 dargestellt. 27 Patienten leiden unter meist nicht näher definierten Gelenk- und Knochendeformitäten.

Um die Symptome den einzelnen Patienten zuordnen zu können, sind diese im einzelnen in Tabelle 23 und 24 aufgeführt.

Zur besseren Veranschaulichung sind in Abbildung 24 und 25 Photographien und Röntgenbilder von Patienten der Literatur gezeigt.

	Chron. Meningitis (%)	Prominente Stirn	Sattelnase	Kopfschmerzen	Lymphadenopathie	Hepato-megalie	Spleno-megalie	Bauchschmerzen
FCAS	0	0	0	5	0	0	0	1
MWS	1	3	3	2	0	0	0	1
CINCA	31 (69)	11	6	7	11	9	8	4
CAPS	1	2	1	2	0	0	1	1
Summe	33 (58)	16	10	16	11	9	9	7

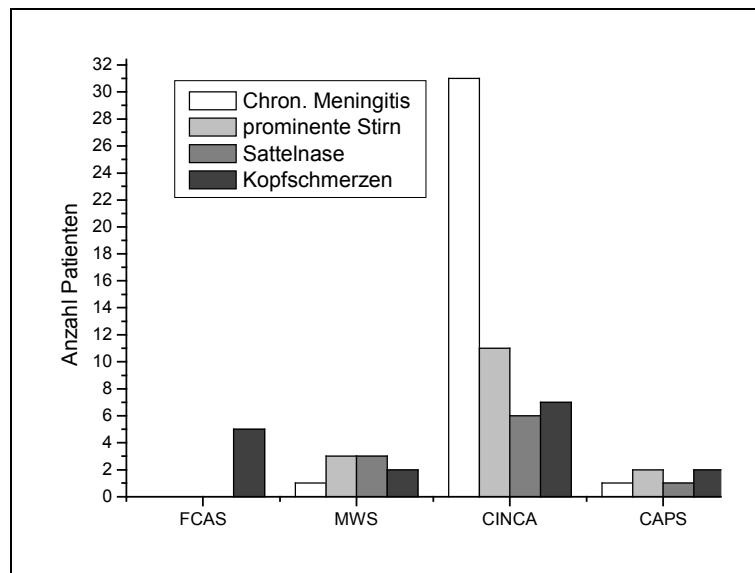


Tabelle 22: Anzahl der Patienten, nach Subtypen geordnet, mit: Chronischer Meningitis, prominenter Stirn, Sattelnase und/oder Kopfschmerzen; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.

Abbildung 22: Patienten mit Chronischer Meningitis, prominenter Stirn, Sattelnase und/oder Kopfschmerzen, nach Subtypen geordnet.

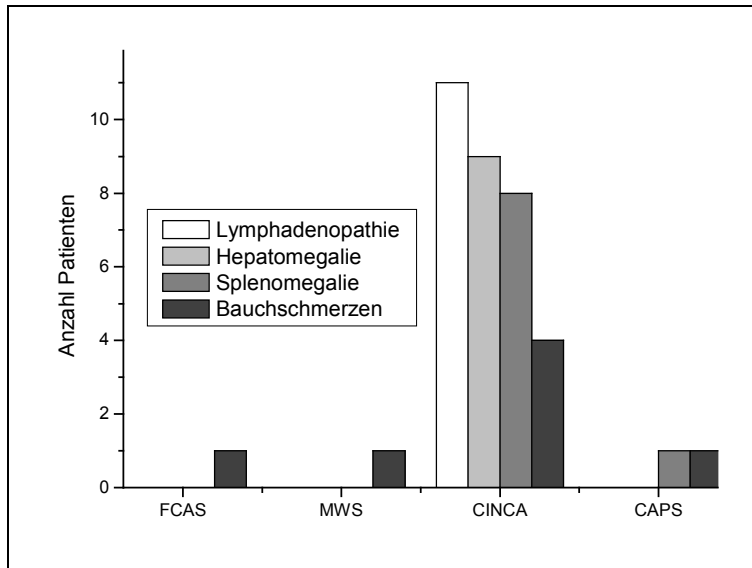


Abbildung 23: Patienten mit Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie und/oder Bauchschmerzen, nach Subtypen geordnet.

Tabelle 23 (unten): Weitere Symptome Teil 1: Chronische Meningitis, prominente Stirn, Sattelnase, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie, Hepatomegalie und Splenomegalie, den einzelnen Patienten zugeordnet

Patient-Nr.	Diagnose	Chron. Meningitis	prom. Stirn	Sattelnase	Kopfschmerzen	Lymphadenopathie	Hepatomegalie	Splenomegalie
1	CAPS	-	-	-	-	-	-	+
2	CAPS	-	-	-	+	-	-	-
3	CAPS	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.	k.A.
4	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	+	+	+
5	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	+	+	+
6	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	+	+	+
7	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	+	+	+
8	CINCA	-	k.A.	k.A.	k.A.	+	+	+
9	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	+	+	+
10	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.
11	CINCA	+	+	+	k.A.	k.A.	+	+
12	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
13	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
14	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	CINCA	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
16	CINCA	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
17	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
18	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
19	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
20	CINCA	+	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.
21	CINCA	k.A.	+	+	+	k.A.	-	-
22	CINCA	-	+	k.A.	+	-	k.A.	k.A.
23	CINCA	+	-	-	-	-	-	-
24	CINCA	-	-	-	+	+	-	-
25	CINCA	-	-	-	+	+	-	-
26	CINCA	-	+	-	-	-	-	-
27	CINCA	-	+	-	-	-	-	-
28	CINCA	-	+	+	+	+	-	-
29	CINCA	+	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.

Patient-Nr.	Diagnose	Chron. Meningitis	prom. Stirn	Sattelnase	Kopfschmerzen	Lymphadenopathie	Hepato-megalie	Speno-megalie
30	CINCA	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
31	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
32	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
33	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
34	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
35	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
36	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
37	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
38	CINCA	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
39	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
40	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
41	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
42	CINCA	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
43	CINCA	k.A.	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
44	CINCA	+	-	-	-	-	+	+
45	CINCA	+	+	-	+	+	+	-
46	CINCA	+	k.A.	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
47	CINCA	+	-	-	-	-	-	-
48	CINCA	k.A.	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
49	CINCA/MWS	k.A.	+	+	k.A.	k.A.	-	-
50	CINCA/MWS/FCAS	k.A.	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
51	CINCA/MWS/FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
52	FCAS	-	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.
53	FCAS	-	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.
54	FCAS	-	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.
55	FCAS	-	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.
56	FCAS	-	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.
57	FCAS	-	k.A.	k.A.	k.A.	-	k.A.	k.A.
58	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
59	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
60	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
61	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
62	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
63	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
64	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
65	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
66	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
67	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
68	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
69	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
70	FCAS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
71	FCAS	-	-	-	+	-	-	-
72	FCAS	-	-	-	+	-	-	-
73	FCAS	-	-	-	+	-	-	-
74	FCAS	-	-	-	+	-	-	-
75	FCAS	-	-	-	+	-	-	-
76	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
77	MWS	+	k.A.	k.A.	+	-	k.A.	k.A.

Patient-Nr.	Diagnose	Chron. Meningitis	prom. Stirn	Sattelnase	Kopfschmerzen	Lymphadenopathie	Hepatomegalie	Splenomegalie
78	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
79	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
80	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
81	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
82	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
83	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
84	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
85	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
86	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
87	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
88	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
89	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
90	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
91	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
92	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
93	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
94	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
95	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
96	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
97	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
98	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
99	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
100	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
101	MWS	k.A.	+	+	-	k.A.	k.A.	k.A.
102	MWS	k.A.	+	+	-	k.A.	k.A.	k.A.
103	MWS	k.A.	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.
104	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
105	MWS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle 24 (unten): Weitere Symptome Teil 2: Bauchschmerzen sowie in einer gesonderten Spalte Auflistung von vereinzelt auftretenden Symptomen, den einzelnen Patienten zugeordnet in der genauest möglichen Formulierung.

Patient-Nr.	Diagnose	Bauchschmerz	Sonstige Symptome
1	CAPS	k.A.	Trockener Husten, Frösteln, hypointense Rundherde in der Milz, dekompenzierte dilatative Kardiomyopathie
2	CAPS	k.A.	Thyroidea-Zysten, Thyreoditis, Malaise
3	CAPS	+	Reizbarkeit, Diarrhoe
4	CINCA	k.A.	Kontrakturen
5	CINCA	k.A.	Kontrakturen
6	CINCA	k.A.	Kontrakturen
7	CINCA	k.A.	Kontrakturen, Krampfanfälle
8	CINCA	k.A.	Kontrakturen
9	CINCA	k.A.	Kontrakturen
10	CINCA	+	

Patient-Nr.	Diagnose	Bauchschmerz	Sonstige Symptome
11	CINCA	+	hämorrhagische Enteritis, Muskelhypotonie, Emesis, Ventikelvergrößerung, persistierende anteriore Fontanelle
12	CINCA	k.A.	Dysmorphie
13	CINCA	k.A.	Dysmorphie
14	CINCA	k.A.	Dysmorphie
15	CINCA	k.A.	Dysmorphie
16	CINCA	k.A.	Dysmorphie
17	CINCA	k.A.	Dysmorphie
18	CINCA	k.A.	Dysmorphie
19	CINCA	k.A.	Dysmorphie
20	CINCA	k.A.	Micrognathia, "Klumpige Finger", Ermüdung, Asthenie
21	CINCA	k.A.	Reizbarkeit, chronisch erhöhter intrakranieller Druck, Ermüdung,
22	CINCA	k.A.	Malaise, Schwäche, Emesis, erythematöse Eruptionen, "Klumpige Finger", vergrößerte Ventrikelräume
23	CINCA	-	
24	CINCA	-	Pericarditis
25	CINCA	+	Myalgie
26	CINCA	-	
27	CINCA	-	Vaskulitis
28	CINCA	-	Vaskulitis
29	CINCA	k.A.	Gehirnatrophie, Calcifikation der Pia Mater
30	CINCA	k.A.	
31	CINCA	k.A.	
32	CINCA	k.A.	
33	CINCA	k.A.	
34	CINCA	k.A.	Epilepsie oder Cerebralatrophie
35	CINCA	k.A.	
36	CINCA	k.A.	
37	CINCA	k.A.	Epilepsie oder Cerebralatrophie
38	CINCA	k.A.	
39	CINCA	k.A.	
40	CINCA	k.A.	
41	CINCA	k.A.	
42	CINCA	k.A.	
43	CINCA	k.A.	vergrößerter Schädel, Klumpige Deformierung der Finger, Hydrocephalus, Ventrikeldilatation, übermäßiges Knorpelwachstum, fehlende Sprachentwicklung
44	CINCA	-	Perianalabszess, Cerebralatrophie, Ventrikelvergrößerung, persistierende anteriore Fontanelle
45	CINCA	+	Enteritis, Bronchopneumonie, Ermüdung, Palmarerythem, gr Kopf, gr. Hände
46	CINCA	k.A.	Epiphysenvergrößerung, Gelenkkontrakturen Knie bilateral
47	CINCA	-	erhöhter Kopfumfang, verspäteter Fontanellenschluß, Hirnventrikelvergrößerung, chron. Subdurales Hämatom
48	CINCA	k.A.	vergrößerte Fontanelle

Patient-Nr.	Diagnose	Bauchschmerz	Sonstige Symptome
49	CINCA/MWS	k.A.	Vergrößerter Kopfumfang, Cerebralatrophie, "Klumpige Finger"
50	CINCA/MWS/FCAS	k.A.	Schulderschmerzen, Ermüdung, Synovitis (Knöchel)
51	CINCA/MWS/FCAS	k.A.	
52	FCAS	-	
53	FCAS	-	
54	FCAS	+	
55	FCAS	-	
56	FCAS	-	
57	FCAS	-	
58	FCAS	k.A.	
59	FCAS	k.A.	
60	FCAS	k.A.	
61	FCAS	k.A.	
62	FCAS	k.A.	
63	FCAS	k.A.	
64	FCAS	k.A.	
65	FCAS	k.A.	
66	FCAS	k.A.	
67	FCAS	k.A.	
68	FCAS	k.A.	
69	FCAS	k.A.	
70	FCAS	k.A.	
71	FCAS	-	Myalgie,Frösteln, Durst, Schwitzen, Extremitätenschwellungen
72	FCAS	-	Myalgie,Frösteln, Durst, Schwitzen, Extremitätenschwellungen
73	FCAS	-	Myalgie,Frösteln, Durst, Schwitzen, Extremitätenschwellungen
74	FCAS	-	Myalgie,Frösteln, Durst, Schwitzen, Extremitätenschwellungen
75	FCAS	-	Myalgie,Frösteln, Durst, Schwitzen, Extremitätenschwellungen
76	MWS	k.A.	
77	MWS	+	
78	MWS	k.A.	
79	MWS	k.A.	
80	MWS	k.A.	
81	MWS	k.A.	
82	MWS	k.A.	
83	MWS	k.A.	
84	MWS	k.A.	
85	MWS	k.A.	
86	MWS	k.A.	
87	MWS	k.A.	
88	MWS	k.A.	
89	MWS	k.A.	
90	MWS	k.A.	
91	MWS	k.A.	

Patient-Nr.	Diagnose	Bauchschmerz	Sonstige Symptome
92	MWS	k.A.	
93	MWS	k.A.	
94	MWS	k.A.	
95	MWS	k.A.	
96	MWS	k.A.	
97	MWS	k.A.	
98	MWS	k.A.	
99	MWS	k.A.	
100	MWS	k.A.	
101	MWS	k.A.	
102	MWS	k.A.	
103	MWS	k.A.	
104	MWS	k.A.	
105	MWS	k.A.	

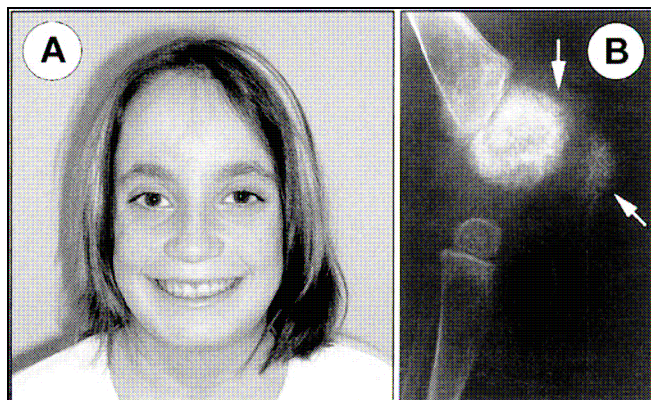


Abbildung 24(2) :

A: Patient mit klassischer prominenter Stirn (Alter 12 Jahre)

B: Pathologisch verdichtete Patellastruktur und schwere Knie deformierungen im Röntgenbild bei einem 2,5 Jahre alten Patienten.

Abbildung 25 (unten)(6): Verschiedene Ausprägung der Urtikaria bei einem Patienten des FCAS-Subtyps

A: Petechien **B:** erythematöse Plaques **C:** Konfluierendes Erythem



Bei den eigenen Patienten zeigt sich bei einem Kind eine chronische aseptische Meningitis, drei Patienten klagen während der Fieberschübe über Kopfschmerzen, vier zeigen eine Lymphadenopathie. Hepatosplenomegalie betrifft einen Patienten, zwei zeigen Vaskulitis und es wird bei einem Betroffenen von Bauchschmerzen berichtet. Drei Patienten leiden unter Apthen und Blässchen der Mundschleimhaut. Tabellen 25 und 26 stellen die nochmals den einzelnen Patienten zugeordnet dar.

Pat.-Nr.	Chron. Meningitis	Kopfschmerzen	Lymphadenopathie	Hepatomegalie	Splenomegalie	Vaskulitis	Aphthen/ Bläschen der Mundschleimhaut
H1	-	-	+ (cervikal u inguinal)	-	-	-	+
H2	+	+	+ (cervikal)	-	-	-	-
H3	-	+	k.A.	k.A.	k.A.	-	-
H4	-	+	+ (cervikal)	-	-	k.A.	+
H5	-	-	-	-	-	k.A.	-
H6	-	-	-	+	+	+	-
H7	-	-	-	-	-	-	-
H8	-	-	-	k.A.	k.A.	-	-
H9	-	-	+ (generalisiert)	-	-	+	+

Tabelle 25: Weitere Symptome, den einzelnen eigenen Patienten zugeordnet: Chronische Meningitis, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Vaskulitis, Aphthen/Bläschen der Mundschleimhaut.

Pat.-Nr.	Bei einzelnen Patienten aufgetretene Symptome und operative Eingriffe
H1	Hämorrhagisches Exanthem, Pleuritische Schmerzen
H2	Hämorrhagisches Exanthem, Muskelschmerzen, Durchfall, Z.n. subduralem Hämatom, Z.n. Herniotomie
H3	Müdigkeit, vermindert belastbar
H4	Halsschmerzen
H5	cerebrale Krampfanfälle, hämorrhagisches Exanthem, Muskelschmerzen, Erbrechen, Pleuritische Schmerzen, Mitralinsuff Gr.1, Wachstumsstillstand mit 10J
H6	Aortenklappeninsuff, Osteomyelitis, Pneumonien, erw. Liquorräume, Hypertonie, brennende Schmerzen, Angstsymptomatik
H7	Abgeschlagenheit, Gastritis, Hypertonus, Z.n. Varizen/Katarakt/Glaukom-OP
H8	Schüttelfrost
H9	Oligozoospermie, Z.n. Tonsillektomie, Z.n. Appendektomie

Tabelle 26: Bei einzelnene Patienten auftretende Symptome, den eigenen Patienten zugeordnet.

4.3 Genetik

Bei allen (100%) hier vorgestellten Patienten liegt eine Mutation im *CIAS1*-Gen vor, meist im Exon 3. Die genaue Bezeichnung der Mutation ist in Tabelle 27 dargestellt. Je 12 Patienten (11%) zeigen eine Mutation in T348M und R260W, 11 Patienten (10%) in V198M, 10 (10%) bei D303N, 6 (6%) in Y570C, 5 (5%) in T1058C, jeweils 4 (4%) in L305P und A438V, 3 (3%) in A439T, sowie jeweils 2 Patienten (2%) bei T436N, G326E, F532L, F309S, E627G und A352V. In Abbildung 27 ist die Häufigkeit der Mutationen gesondert aufgeführt.

Sieben der eigenen Patienten zeigen eine heterozygote Mutation. Bei zwei miteinander verwandten Patienten liegt eine Mutation in R260Y vor, bei jeweils zwei nicht verwandten in R488K und T348M. Bei einer Person kann lediglich ein Hinweis auf ein somatisches Mosaik in der Ausprägung 90:10 nachgewiesen werden. Die weitere Verteilung der Mutationen ist aus Tabelle 28 ersichtlich. Patientin H5 zeigt außerdem eine Mutation im TRAPS-Gen, nämlich heterozygot: Arg92Gln.

Pat.-Nr.	Nucleotidveränderung	Mutation
1	G592A	V198M
2	G592A	V198M
3	C1043T	T348M
4	G907A	D303N
5	C1569A	F523L
6	C1121A	A374N
7	A1709G	Y570C
8	C1569G	F523L
9	T791A	L264H
19	T926C	F309S
20	G907A	D303N
21		G571R
22		A2685G
23	G907A	D303N
24		G326E
25		G326E
26	Exon3 CIAS1	Exon3 CIAS1
27	Exon3 CIAS1	Exon3 CIAS1
28	Exon3 CIAS1	Exon3 CIAS1
29		G755R
30	G779T	R260L
31	C1307T	T436I
32	A1709G	Y570C
33	A1709G	Y570C
34	A1709G	Y570C
35	C1043T	T348M
36	G1896T	L632F
37	G1062T	E354D
38	G779C	R260P
39	G907A	D303N
40	A908G	D303G
41	T926C	F309S
42	A1213C	T405P
43	T1718C	T1718C
44	A1709G	Y570C
45	C1043T	T348M
46	A1709G	Y570C
47	T515C	T515C
48	C1431A	N477K
49	G907A	D303N
50	G907A	D303N
51	G907A	D303N
52	G592A	V198M
53		R488K
54		L305P
55		L305P
56		L305P
57		L305P
58	C778T	R260W
59	C778T	R260W
60	G562A	V198M
61	G562A	V198M
62	G562A	V198M

Pat.-Nr.	Nucleotidveränderung	Mutation
10	G907A	D303N
11	C1754A	S331R
12	T1718C	F573S
13	C916A	Q306L
14	C1307A	T436N
15	C1307A	T436N
16	A1073G	H358R
17	T1985C	M662T
18	G907A	D303N
63	C1316T	A438V
64	C1316T	A438V
65	C1316T	A438V
66	C1316T	A438V
67	G592A	V198M
68	G592A	V198M
69	A1880G	E627G
70	A1880G	E627G
71	T1058C	T1058C
72	T1058C	T1058C
73	T1058C	T1058C
74	T1058C	T1058C
75	T1058C	T1058C
76	C784T	R262W
77	C1043T	T348M
78	C1043T	T348M
79	C1043T	T348M
80	C1043T	T348M
81	G1705C	G569R
82	C778T	R260W
83	C778T	R260W
84	C1043T	T348M
85	C1043T	T348M
86	C1043T	T348M
87	C1043T	T348M
88	C778T	R260W
89	C1043T	T348M
90	G907A	D303N
91	G1315A	A439T
92	G1315A	A439T
93	G1315A	A439T
94	C778T	R260W
95	C778T	R260W
96	C778T	R260W
97	C778T	R260W
98	C778T	R260W
99	C778T	R260W
100	C778T	R260W
101	G592A	V198M
102	G592A	V198M
103	G592A	V198M
104	C1055T	A352V
105	C1055T	A352V

Tabelle 27: Nucleotidveränderungen und Mutationen, den einzelnen Patienten zugeordnet.

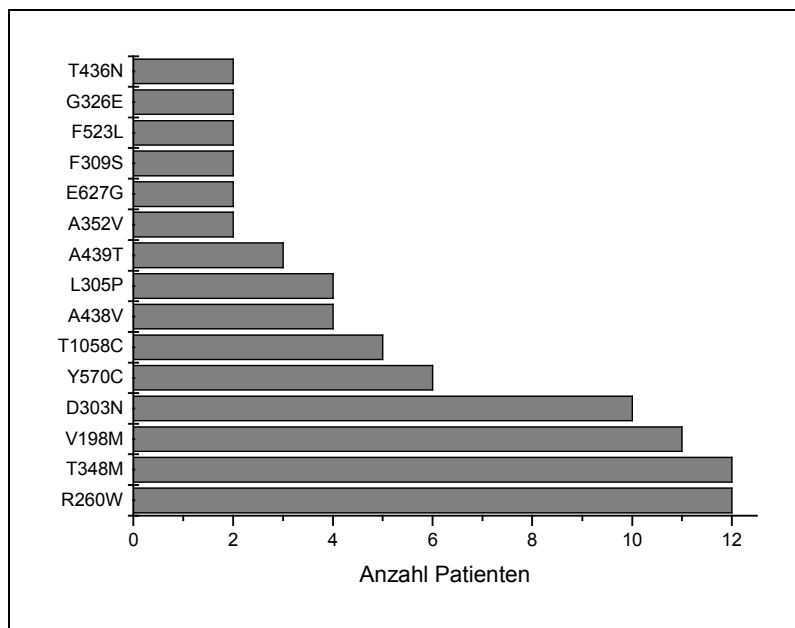


Abbildung 26: Die häufigsten Mutationen dargestellt im Blockdiagramm.

Pat.-Nr.	Aminosäureveränderung	Mutation
H1	Glut703Lys	R488K
H2	Ile172Thr	Heterozygot
H3	Thr348Met	Heterozygot: T348M
H4	Arg488Lys	Heterozygot
H5	Glut703Lys	Heterozygot: R488K
H6	Hinweis auf Mosaik, Exon 3	Ausprägung 90:10
H7		Heterozygot: R260Y
H8		Heterozygot: R260Y
H9	Thr348Met	Heterozygot: T348M

Tabelle 28: Aminosäureveränderungen und Mutationen der eigenen Patienten.

Im Vergleich zu den hier angegebenen Patienten werden die erhobenen Daten der Infevers-Datenbank vorgestellt, die sowohl Patienten aus bereits in der Weltliteratur erschienenen Berichten als auch bislang unveröffentlichte Daten beinhaltet.(1) Bei den hier erfassten Patienten ist die Mutation bei 81 (96%) durch eine Substitution bedingt, lediglich bei einem (1%) durch Insertion und bei zweien (2%) durch Deletion. Dabei treten ausschließlich bei Substitutionen auch Genotyp-Phänotyp-Korrelationen in Form von Symptomen auf.

Bei der Lokalisation der Mutationen zeigt sich mit 72 (86%) in Exon 3 hier der deutliche Hotspot. Vier (5%) Mutationen in Intron 4 und eine (1%) in Exon 6 sind bislang veröffentlicht, sowie jeweils zwei (2%) Mutationen werden in Exon 4, Intron 8 und 3'UT nachgewiesen. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation wird lediglich in Exon 3, Exon 4 und Exon 6 berichtet, dies entspricht 62 Patienten (74%).

4.4 Laborbefunde

4.4.1 Entzündungszeichen und Blutbild

Bei 30 Patienten (100%) wird ein erhöhtes CRP und bei 39 (100%) eine erhöhte BKS festgestellt, bei 75 bzw. 66 Patienten liegen dazu keine Angaben vor. Es ist meist ausserdem nicht angegeben, ob die Blutentnahme während eines Schubes erfolgt ist. 34 Patienten (77%) zeigen eine Leukozytose, bei 10 (23%) Betroffenen liegen die Leukozytenzahlen im Normbereich und bei 61 werden keine Angaben gemacht.

20 Patienten zeigen eine Anämie, bei Dreien ist der Hämoglobinwert erhöht, elf Patienten zeigen erhöhte Thrombozytenzahlen. Zu den jeweils fehlenden (85, 99, 94 Patienten) werden dazu keine Angaben gemacht. Siehe dazu auch Tabelle 29 und Abbildung 27 sowie im Anhang Tabellen 37 a und b, ab Seite 66.

	Leukozytose	ESR	CRP	Serum-Immunglobulin	Anämie	Hämoglobin	Thrombozytose
FCAS	0	6	0	0	0	0	0
MWS	4	1	3	1	3	3	3
CINCA	28	29	22	10	17	0	7
CAPS	2	3	5	0	0	0	1
Summe	34 (77)	39	30 (100)	11	20	3	11

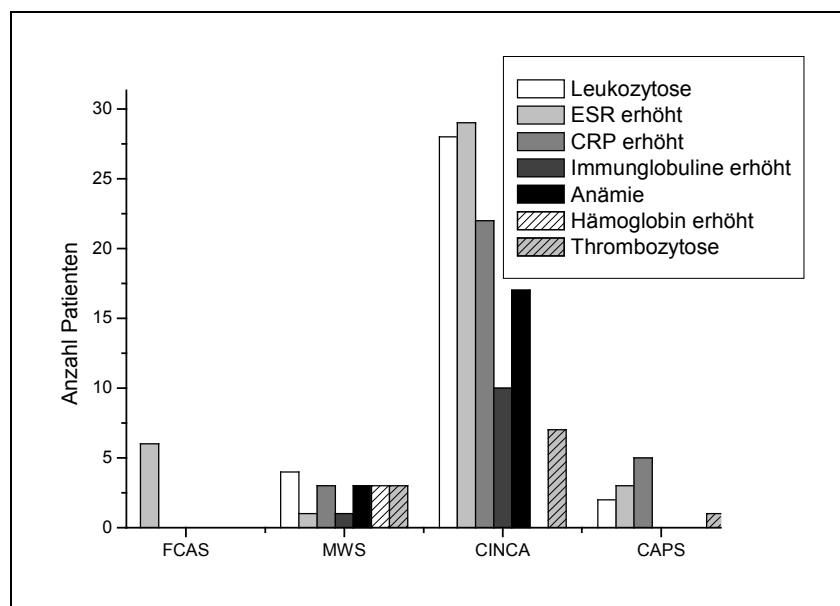


Tabelle 29: Veränderte Laborwerte, aufgeteilt nach Subtypen: Leukozytose, Erythrozytensenkungsrate erhöht, CRP erhöht, Serumimmunglobulin erhöht, Anämie, Hämoglobin erhöht, Thrombozytose; in Klammern ist der jeweilige Prozentanteil am Subtyp angegeben.

Abbildung 27: Darstellung von Tabelle 29

Vier der eigenen Patienten zeigen ein teilweise massiv erhöhtes CRP, ebenfalls bei vier lässt sich eine Leukozytose nachweisen und einer (Pat.-Nr. H5) zeigt eine Leukopenie. Jeweils drei Patienten weisen erhöhte Thrombozytenzahlen und SAA-Werte auf. Die genauen Werte sind in Tabelle 30 und 31 dargestellt.

Pat.-Nr.	Leukozytose	CRP [mg/l]	Serum Immunglobuline	Anämie	Hämoglobin [g/dl]	Thrombozyten	SAA [mg/l]
H1	+	k.A.	normal	k.A.	k.A.	k.A.	211
H2	-	10,5	IgG, IgA, IgD erhöht	+	11,2 niedrig	normal	835
H3	+	erhöht 5,3	normal	+	11,6	erhöht	167
H4	-	normal	normal	-	normal	normal	normal
H5	-	normal	IgG erhöht	-	normal	normal	normal
H6	+	erhöht 16,4	normal	+	10,2	erhöht	normal
H7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
H8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
H9	+	erhöht 10,2	k.A.	-	normal	erhöht	-

Pat.-Nr.	ANA	ANCA	Rheumafaktor	Anti-DNA	Serumkomplementanteile
H1	1:60	k.A.	k.A.	normal	k.A.
H2	-	-	-	k.A.	normal
H3	1:40	-	-	normal	normal
H4	1:20	-	-	normal	normal
H5	+	-	-	-	normal
H6	-	-	-	normal	normal
H7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
H8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
H9	1:120	-	k.A.	k.A.	normal

Tabelle 30 (oben): Laborwerte der eigenen Patienten Teil 1: Leukozytose, CRP, Serumimmunglobulin, Anämie, Hämoglobin, Thrombozyten, SAA.

Tabelle 31 (unten): Laborwerte der eigenen Patienten Teil 2: ANA, ANCA, Rheumafaktor, Anti-DNA, Serum-komplementanteile

4.4.2 Immunologie und sonstige Laboruntersuchungen

Elf Patienten (50%) zeigen erhöhte Serumimmunglobulinwerte, ebenfalls elf (50%) zeigen Normwerte, zu 83 Patienten gibt es keine Angaben, dies ist in Tabelle 29 und 37 dargestellt. Bei vier ist der Serumkomplementanteil erhöht, drei sind im Normbereich und 98 nicht getestet.

Drei Patienten zeigen eine CD10-Überexpression, drei sind im Normbereich, zu 99 Patienten gibt es keine Angaben.

Bei einem Patienten werden ANA nachgewiesen und HLA-B27 positiv getestet (Pat.-Nr.2). Zehn und acht Patienten werden hierauf negativ getestet, bei 94 und 96 Patienten gibt es zu diesen Werten keine Angaben. ANCA und Anti-DNA-Antikörper konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Ebenso sind alle getesteten (12) Patienten negativ auf eine Mikrohämaturie.

Erhöhte Immunglobulinwerte weisen zwei eigene Patienten auf. Die restlichen Werte sind bei den Patienten im Normbereich (siehe auch Tabellen 29 bis 31 in Kapitel 4.4.1).

4.5 Therapie

Insgesamt 15 Patienten werden mit NSAID (vor allem Paracetamol und Ibuprofen) behandelt, bei elf davon wird ein teilweises Ansprechen berichtet, vier Patienten zeigen keinerlei Ansprechen.

Steroide werden 21 Patienten in unterschiedlichen Dosen gegeben, zwei davon sprechen nicht an, fünf zeigen geringe, neun teilweise und drei deutliche Besserung. Alle Patienten erhalten die Steroide kontinuierlich, werden Auslassversuche unternommen, folgen dadurch Fieberschübe. Die genaue Verteilung im Zusammenhang mit der Dosis ist aus Tabelle 32 ersichtlich.

Patient-Nr.	Diagnose	Dosis	Wirkung
1	CAPS		deutl. Besserung
2	CAPS	2mg/kg/d	deutl. Besserung
11	CINCA	hochdosiert	kurzzeitige Besserung
20	CINCA	10 mg/d	abgeschwächte Entzündungszeichen
22	CINCA	0.5-1mg/kg/d	teilweise Besserung
23	CINCA	5 mg/d	
25	CINCA		teilweise Besserung
26	CINCA	5mg/d	Schmerzkontrolle
28	CINCA	0,2 mg/kg/2. Tag	keine Besserung
43	CINCA		Kein Effekt
44	CINCA	20mg/kg/3d	teilweise Besserung
45	CINCA	2mg/kg	gutes Ansprechen
46	CINCA		Gegeben, aber keine Angaben zur Wirkung
47	CINCA	5mg/kg/d	Besserung
49	CAPS	20mg/d	Besserung
51	CAPS		symptomat. Besserung
71	FCAS		gering
72	FCAS		gering
73	FCAS		gering
74	FCAS		gering
75	FCAS		gering

Tabelle 32: Steroidtherapie der einzelnen Patienten unter Angabe des Subtyps, mit Dosis und Ansprechen.

Bei zwölf Patienten wird über eine Therapie mit Anakinra berichtet, davon sind sechs der Untergruppe CINCA, sowie jeweils drei CAPS und MWS zuzuordnen. Alle erhalten das Medikament subkutan und zeigen eine Symptomverbesserung. Bei fünf der Patienten wird über vollständige Symptombefreiheit berichtet. Es sind keine Nebenwirkungen angegeben. Die Dosen schwanken zwischen 1 mg/kg/d und 100 mg/d, die genaue Verteilung ist aus Tabelle 33 zu erkennen. Bei einem Patienten mit der dauerhaften Dosis 1 mg/kg/d wurde eine Dosisreduktion auf 0,75 mg/kg/d versucht, woraufhin wieder Symptome auftraten.

Zwei Patienten erhielten Colchicin, welches wirkungslos war.

Fünf Patienten werden mit H1- und H2-Blockern therapiert, über die Wirkung sind keine Angaben gemacht. Je ein Patient wird mit Cetirizin (teilweises Ansprechen), Flurbiprophen, Cyclosporin und Azathioprin sowie monoklonalen Anti-IL-6 Antikörpern (zur Entzündungshemmung) therapiert. Somit wird bei insgesamt 33 Patienten über die Therapie berichtet.

Patient-Nr.	Diagnose	Anakinra-Dosis	Anakinra-Wirkung
3	CAPS	1mg/kg/d	gutes Ansprechen, keine Nebenwirkungen über neun Monate Nachbeobachtung
11	CINCA	1mg/kg/d	dramatische Verbesserung anhaltend seit 7 Monaten, auch effektiv bei chron Meningitis
20	CINCA	100mg/d	dauerhaft gutes Ansprechen
21	CINCA	100mg/d für 6 Monate, dann 33mg/d	Symptomfreiheit, außer Hör- und Visusverlust
24	CINCA		Besserung
29	CINCA	1,0mg/kg/12h	Symptomfreiheit
43	CINCA	1 mg/kg/d	Symptomfreiheit, intellektuelle Entwicklung, Ther seit über 1Jahr
50	CAPS	100mg/2.d	Symptomfreiheit
51	CAPS	100mg/d	Symptomfreiheit
101	MWS	100mg/d für 2wochen, dann 50mg/d	markante Besserung, kein Ausschlag mehr
102	MWS	100mg/d für 2wochen, dann 50mg/d	markante Besserung, kein Ausschlag mehr
103	MWS	100mg/d für 2wochen, dann 50mg/d	markante Besserung, kein Ausschlag mehr

Tabelle 33: Anakinra-Therapie bei den einzelnen Patienten mit Angabe des Subtyps und deren Ansprechenen darauf.

Zwei eigene Patienten werden mit Ibuprofen behandelt und erreichen dadurch Fieberfreiheit, bei zwei weiteren wird dieser Effekt mit Etancerpt erzielt. Drei Patienten erhalten tägliche Anakinrainjektionen und sind darunter völlig symptomfrei.

Alle anderen Therapieversuche waren langfristig wirkungslos und sind in Tabelle 34 aufgeführt.

Pat.-Nr.	Erfolgreiche Therapie	Sonstige Medikamente
H1	Ibuprofen fiebersenkend	Paracteamol: keine Wirkung; Decortin: kurzfristig fiebersenkend
H2	seit 1998 keine Therapie	Versuche mit Methotrexat u Steroiden
H3	Anakinra, 50 mg/d s.c., beschwerdefrei	Subj. Symptomminderung unter Steroiden, kurzzeitig
H4	Ibuprofen fiebersenkend	Paracetamol, Cimetidin: keine Wirkung
H5	Etancerpt: Fieberfrei	Steroide: kurzzeitig Minderung d Symptome
H6	Etancerpt: Entzündungszeichenrückgang, Stabilisierung	KEIN Ansprechen auf Anakinra
H7	Anakinra 100 mg/d s.c., beschwerdefrei	
H8	Anakinra 100 mg/d s.c., beschwerdefrei	
H9	keine	Steroide, Imurek, Methotrexat, Cyclosporin A: ineffektiv

Tabelle 34: Therapie bei den eigenen Patienten, aufgeteilt nach erfolgreicher Therapie und sonstigen Therapieversuchen.

4.6 CAPS-Score

Die Daten der Patienten werden mit dem unter 3.4.3 vorgestellten Score ausgewertet. Die Liste der einzelnen Ergebnisse ist in Tabelle 35 dargestellt. Der Mittelwert der Patienten der Weltliteratur liegt bei 10.7 Punkte, maximal werden 31 Punkte vergeben, die niedrigste Punktzahl sind 2 Punkte. Die Häufigkeit der einzelnen Ergebnisse ist in Abbildung 28 dargestellt. 67 Patienten (64%) liegen hier im unteren Viertel, 22 Patienten (21%) erhalten eine Punktzahl zwischen 11 und 20. 15 Patienten (14%) erreichen zwischen 21 und 30 Punkten und ein Patient (1%) liegt im oberen Viertel.

Patient-Nr.	Diagnose	Summe	Zusatz
1	CAPS	5	M1Ax
2	CAPS	5	M1Ax
3	CAPS	17	M1A1
4	CINCA	24	M1Ax
5	CINCA	24	M1Ax
6	CINCA	25	M1Ax
7	CINCA	27	M1Ax
8	CINCA	17	M1Ax
9	CINCA	27	M1Ax
10	CINCA	21	M1Ax
11	CINCA	31	M1A1
12	CINCA	10	M1Ax
13	CINCA	10	M1Ax
14	CINCA	10	M1Ax
15	CINCA	4	M1Ax
16	CINCA	5	M1Ax
17	CINCA	10	M1Ax
18	CINCA	10	M1Ax
19	CINCA	10	M1Ax
20	CINCA	27	M1A1
21	CINCA	24	M1A2
22	CINCA	15	M1Ax
23	CINCA	12	M1Ax
24	CINCA	18	M1A1
25	CINCA	11	M1Ax
26	CINCA	17	M1Ax
27	CINCA	12	M1Ax
28	CINCA	18	M1Ax
29	CINCA	30	M1A2
30	CINCA	4	M1Ax
31	CINCA	10	M1Ax
32	CINCA	13	M1Ax
33	CINCA	13	M1Ax
34	CINCA	15	M1Ax
35	CINCA	10	M1Ax
36	CINCA	10	M1Ax
37	CINCA	15	M1Ax
38	CINCA	5	M1Ax
39	CINCA	13	M1Ax

Tabelle 35: Auflistung der einzelnen Patienten mit Diagnose und CAPS-Score Ergebnis.

Patient-Nr.	Diagnose	Summe	Zusatz
40	CINCA	10	M1Ax
41	CINCA	13	M1Ax
42	CINCA	10	M1Ax
43	CINCA	20	M1Ax
44	CINCA	24	M1Ax
45	CINCA	25	M1Ax
46	CINCA	21	M1Ax
47	CINCA	16	M1Ax
48	CINCA	16	M1Ax
49	CINCA/MWS	22	M1Ax
50	CINCA/MWS/FCAS	19	M1A2
51	CINCA/MWS/FCAS	11	M1A2
52	FCAS	3	M1Ax
53	FCAS	3	M1Ax
54	FCAS	6	M1Ax
55	FCAS	5	M1Ax
56	FCAS	6	M1Ax
57	FCAS	7	M1Ax
58	FCAS	6	M1Ax
59	FCAS	7	M1Ax
60	FCAS	7	M1Ax
61	FCAS	7	M1Ax
62	FCAS	5	M1Ax
63	FCAS	2	M1Ax
64	FCAS	2	M1Ax
65	FCAS	2	M1Ax
66	FCAS	2	M1Ax
67	FCAS	2	M1Ax
68	FCAS	2	M1Ax
69	FCAS	2	M1Ax
70	FCAS	2	M1Ax
71	FCAS	4	M1Ax
72	FCAS	4	M1Ax
73	FCAS	4	M1Ax
74	FCAS	4	M1Ax
75	FCAS	4	M1Ax
76	MWS	4	M1Ax
77	MWS	14	M1Ax
78	MWS	8	M1Ax
79	MWS	9	M1Ax
80	MWS	9	M1Ax
81	MWS	8	M1Ax
82	MWS	4	M1Ax
83	MWS	5	M1Ax
84	MWS	6	M1Ax
85	MWS	7	M1Ax
86	MWS	7	M1Ax
87	MWS	7	M1Ax
88	MWS	8	M1Ax
89	MWS	7	M1Ax

Patient-Nr.	Diagnose	Summe	Zusatz
90	MWS	8	M1Ax
91	MWS	6	M1Ax
92	MWS	4	M1Ax
93	MWS	2	M1Ax
94	MWS	2	M1Ax
95	MWS	6	M1Ax
96	MWS	7	M1Ax
97	MWS	7	M1Ax
98	MWS	6	M1Ax
99	MWS	7	M1Ax
100	MWS	9	M1Ax
101	MWS	21	M1A1
102	MWS	21	M1A1
103	MWS	19	M1A1
104	MWS	4	M1Ax
105	MWS	4	M1Ax

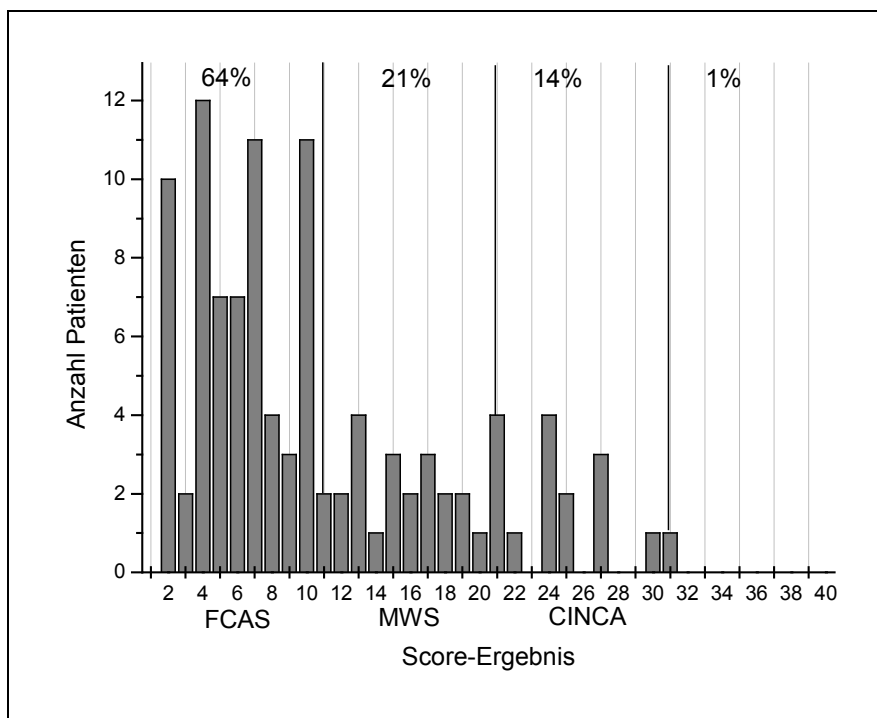
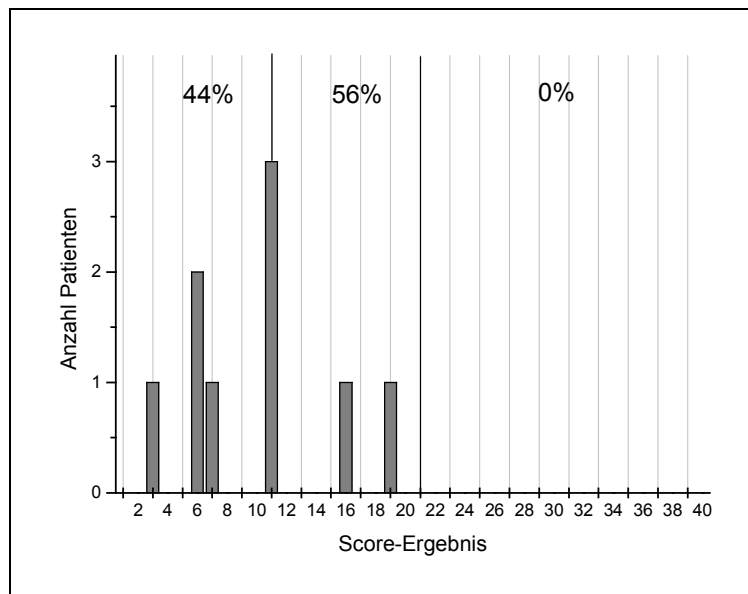


Abbildung 28: Score-Ergebnisse in der Häufigkeitsverteilung. Auf der x-Achse ist das jeweilige Score-Ergebnis aufgeführt, die Höhe der einzelnen Blöcke zeigt die Häufigkeit des Ergebnisses. Prozentzahlen geben an, wie sich die Patienten auf die Viertel verteilen, dies entspricht den Subtypen nach neuer Unterteilung.

Bei den eigenen Patienten ergeben sich die in Tabelle 36 angegebenen Punktzahlen. Maximal werden 19 Punkte erreicht, das niedrigste Ergebnis liegt bei 3 Punkten. Die Verteilung der einzelnen Ergebnisse ist in Abbildung 29 veranschaulicht. Je ein Patient erhält 3, 7, 16 und 19 Punkte, zwei erhalten 6 Punkte und drei Patienten 11 Punkte. Somit liegen 4 Patienten im unteren Viertel und 5 im Bereich zwischen 11 und 20 Punkten. Keiner der eigenen Patienten erreicht eine Punktzahl in der oberen Hälfte.

Patient-Nr.	Diagnose	Summe	Zusatz
H1	CAPS	3	M1Ax
H2	CAPS	16	M1Ax
H3	CAPS	7	M1A2
H4	CAPS	6	M1Ax
H5	CAPS	6	M1Ax
H6	CINCA	19	M1A0
H7	MWS	11	M1A2
H8	MWS	11	M1A2
H9	CINCA	11	M1Ax

Tabelle 36: Eigene Patienten mit Diagnose und CAPS-Score Ergebnis.
Abbildung 29: Score-Ergebnisse der eigenen Patienten in der Häufigkeitsverteilung. Auf der x-Achse ist das jeweilige Score-Ergebnis aufgeführt, die Höhe der einzelnen Blöcke zeigt die Häufigkeit des Ergebnisses. Prozentzahlen geben an, wie sich die Patienten auf die Viertel verteilen.



5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden, nach Auswertung der Weltliteratur und den Patientenakten der Dr. von Haunerschen Kinderklinik, insgesamt 105 Patienten der Weltliteratur und neun der Klinik erfasst. Ziele dieser Arbeit sind: FCAS, MWS und CINCA als Subtypen des CAPS darzustellen und dies anhand von klinischer Symptomatik, laborchemischen Veränderungen, Mutationen, Verlauf, Therapieoptionen und Häufigkeit zu belegen. Außerdem soll der Sinn der Unterteilung in Subtypen diskutiert werden.

Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Arbeit war es nicht möglich, bei allen Patienten zu allen Aspekten (Symptome, Laborwerte usw.) genaue und eindeutige Angaben zu erheben. Besonders bei den selten auftretenden Symptomen ohne offensichtlichen Zusammenhang zur Erkrankung wurden häufig keine Angaben gemacht. Um trotzdem eine möglichst genaue Darstellung zu erreichen, wurden ab einer Gesamtzahl von 25 Patienten auch Prozentangaben gemacht. Dies trifft auch für die Unterteilung der Patienten in Subtypen zu: Da in der Literatur unterschiedliche Zuordnungen angegeben waren (CINCA, MWS und FCAS im Gegensatz zu CAPS) konnten einige Patienten nicht in die hier aufgeführten Subtypen eingegliedert werden und mussten unter dem Oberbegriff „CAPS“ gesammelt werden.

Um die aber bereits geringen Fallzahlen dadurch nicht zu vermindern, sind diese Patienten trotz allem aufgeführt.

5.1 Demographische Daten

In der vorliegenden Arbeit ist das Verhältnis mit 39 männlichen (48%) und 42 weiblichen (52%) bei den Patienten mit angegebenem Geschlecht sehr ausgeglichen, womit das Geschlecht als Krankheitsfaktor eine untergeordnete Rolle spielen dürfte.

Mit 63 kaukasischen Patienten (93%) sind diese in einer deutlichen Mehrzahl, da jedoch auch aus Amerika, Japan und Nordafrika betroffene Patienten beschrieben sind, ist zu diskutieren in wie weit die Diagnose bislang bei weiteren Patienten nicht erkannt wurde oder ob die Ethnie Einfluss auf den Ausbruch der Krankheit hat.

Zur Familienanamnese werden lediglich bei 40 Patienten Angaben gemacht, hier sind bei sechs Patienten (15%) die Eltern negativ auf eine Mutation getestet. Dies legt insgesamt den Verdacht nahe, dass die Mutation bei den meisten Patienten de novo auftritt. Diese Beobachtung wird auch bereits bei Aksentijevich et al(18) beschrieben. Trotz allem sollte beachtet werden, dass ein dominanter Verlauf der Erkrankung vorliegen kann, auch wenn noch keine anderen Familienmitglieder betroffen sind.(67)

Bei den eigenen Patienten ist das Verhältnis mit 5 männlichen und 4 weiblichen Patienten bei der Geschlechtsverteilung ebenfalls ausgeglichen. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Erstellung dieser Arbeit ist 21 Jahre. Zur Familienanamnese können hier bei mehreren Patienten Angaben gemacht werden; so zeigen sich bei den Eltern von fünf Patienten entweder Mutationen oder der unbestätigte Verdacht der Erkrankung. Dies wirft die Frage auf, was die Ursache für eine Verstärkung der Symptome in der nächsten Generation sein könnte und ob ein Einfluss darauf vermutet werden muß.

5.2 Klinik

5.2.1 Erste Symptome

Bei 38 Patienten (44%) zeigen sich die ersten Symptome der Erkrankung bereits kurz nach der Geburt, bei weiteren 39 (45%) bis zum 3.Lebensjahr. Somit erkrankt die überwiegende Mehrzahl (89%) in der frühen Kindheit, unabhängig vom Subtyp der Erkrankung. Fraglich ist, wie viele Patienten bereits in ihrer frühen Kindheit Symptome zeigen, die nicht in der Krankengeschichte erfasst sind.

Die Hauterscheinungen der Erkrankung stellen mit 63 (85%, Urtikaria) und acht (11%, Hautläsionen, nur bei CINCA-Patienten) die häufigsten Erstsymptome dar. Fast alle (71 Patienten, 96%) Patienten bei denen erste Symptome angegeben werden können dieser Gruppe zugeordnet werden.

Außerdem klagen 4 Patienten (5%) über Fieber, 2 über Conjunktivitis (3%).

In Anbetracht dieser auch bei anderen Krankheitsbildern häufigen Symptome bleibt zu diskutieren, in wie weit bei vielen Patienten die ersten Symptome keine Erwähnung in der weiteren Krankengeschichte fanden. Ausserdem können diese Symptome aufgrund vieler möglicher Differentialdiagnosen vermutlich erst spät richtig zugeordnet werden.

5 der eigenen Patienten zeigen die ersten Symptome bis zum zweiten Lebensjahr und bei ebenso vielen tritt Urtikaria als erstes Symptom auf. Fieber zeigt sich in einem Drittel (3 Patienten) der Patienten als erstes Symptom. Diese Verteilung entspricht in etwa der oben genannten aus der Weltliteratur.

5.2.2 Wachstum und psychomotorische Entwicklung

Bei 15 Patienten (36%) mit retardierter psychomotorischer Entwicklung und 20 Patienten (49%) mit vermindertem Wachstum liegt ein deutlicher Unterschied zwischen CINCA und den anderen Subtypen der Erkrankung vor, da keiner der Patienten mit FCAS und MWS eine psychomotorische Retardierung und lediglich drei Patienten mit MWS (Patienten 101-

103(49)) ein vermindertes Wachstum zeigen. Bei diesen drei ist allerdings zu bemerken, dass sie auch andere typische Symptome des CINCA-Subtyps (prominente Stirn, Sattelnase) zeigen und somit die Diagnose des MWS insgesamt fraglich ist. Im Gegensatz dazu stehen 16 CINCA-Patienten mit retardiertem Wachstum und 14 mit psychomotorischer Retardierung. Somit ist jeweils etwa ein Drittel der Patienten mit CINCA-Subtyp in Wachstum oder psychomotorischer Entwicklung retardiert.

Das Wachstum und die psychomotorische Entwicklung der Patienten bietet sich also als Unterscheidungskriterium zwischen CINCA und den anderen Subtypen an, da bei CINCA eine Retardierung signifikant häufiger ist. Zu diskutieren bliebe, ob damit alle Patienten mit geistiger oder körperlicher Retardierung dem CINCA-Subtyp zugeordnet werden sollten.

Die Daten der eigenen Patienten entsprechen dieser Beobachtung, da der einzige Patient mit mentaler Retardierung als einer von zweien dem CINCA-Subtyp zugeordnet ist. Vier der Patienten zeigen ein zum Teil deutlich vermindertes Wachstum, teilweise mit einer hervorgehobenen Verlangsamung nach Ausbruch der Erkrankung. In weiteren Studien bleibt zu prüfen in wie weit dies durch eine früh einsetzende Therapie zu verhindern ist und die Patienten dann eine normale geistige und körperliche Entwicklung erreichen können.

5.2.3 Fieber und Urtikaria

77 % der Patienten (79 Personen) weisen Fieber auf, allerdings wird bei 23% (24 Personen) dieses ausdrücklich verneint. Somit ist zu bemerken, dass Fieber kein zwingendes Symptom zur Diagnose des CAPS ist. Allerdings tritt bei allen Patienten entweder Fieber oder Urtikaria oder beides auf. Urtikaria wird bei 74 Patienten (100%) angegeben, bei keinem klar verneint, bei den restlichen Patienten finden sich zu Urtikaria keine Angaben. Auffällig ist, dass bei CINCA (41 Patienten, 91%), CAPS (6 Patienten) und FCAS (19 Patienten, 79%) die deutliche Mehrheit der Patienten Fieber als Symptom aufweist, bei MWS dagegen lediglich 40% (12 Patienten). Im Gegensatz dazu zeigen 90% (27 Patienten) der MWS-Patienten Urtikaria, bei den anderen Subtypen ist dies nicht in diesem Maß zu beobachten (CINCA 32 Personen, 71%; CAPS 4 Personen, 67%; FCAS 11 Personen, 46%). Diese beiden Symptome zeigen sich bei der Mehrheit (je 67%, 30 und 4 Patienten) der CINCA- und CAPS-Patienten kombiniert, treten jedoch bei FCAS (6 Patienten, 25%) und MWS (10 Patienten, 33%) meist einzeln auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass CINCA als Subtyp eindeutiger verläuft und damit auch leichter zuzuordnen ist.

Kälte wird bei 25 Patienten (96%) als Auslöser der Symptome angegeben, wobei ein Patient dem CAPS und drei dem MWS zugeordnet werden. Diese drei sind allerdings die selben wie bereits in 5.2.2 angegeben, womit FCAS mit 21 Patienten (95%) als einziger Subtyp eindeutig durch Kälte auslösbar bleibt. Somit bietet es sich an, den krankheitsauslösenden Faktor Kälte als Unterscheidungskriterium von FCAS zu den anderen Subtypen beizubehalten.

Unklar bleibt, in wie weit die nicht dem FCAS zugeordneten Patienten aber überhaupt dazu befragt wurden, ob ein Zusammenhang mit Kälte besteht. Dies geht aus den meisten der Fallberichte nicht hervor.

Ein periodisches Auftreten der Symptome wird bei 20 CINCA-Patienten (87%) und bei 21 FCAS-Patienten (95%) angegeben. Im Gegensatz dazu zeigen lediglich 4 (17%) MWS-Patienten einen periodischen Verlauf. Damit kann festgestellt werden, dass eine Periodik bei CINCA- und FCAS-Subtypen der Erkrankung häufiger ist, jedoch bei allen Formen vorkommen kann. Es werden meist keine Angaben zum Followup-Zeitraum gemacht.

Mit einer durchschnittlichen Temperatur von 40,2 Grad zeigen die eigenen Patienten insgesamt sehr hohe Körpertemperaturen. Die Dauer der Schübe ist auf maximal drei Tage begrenzt und unterliegt bei sieben von neun Patienten einer immer gleich bleibenden Regelmäßigkeit mit einem durchschnittlichen freien Intervall von 3,8 Wochen. Somit kann

regelmäßig auftretendes Fieber mit hohen Körpertemperaturen als deutlicher Hinweis auf CAPS oder ein anderes Fiebersyndrom gewertet werden und der aufmerksame Kinderarzt sollte den Patient auf Fiebersyndrome untersuchen. Keiner der eigenen Patienten gibt eindeutig Kälte als Auslöser an; jedoch treten bei einem Betroffenen die Symptome im Winter häufiger auf, womit nahe liegt, dass eventuell ein FCAS-Subtyp bei diesen Patienten vorliegt. Da die eigenen Fälle eine sehr ausgeprägte Periodik zeigen, ist fraglich, ob dies bei den Fällen der Literatur tatsächlich nicht vorlag, oder ob es lediglich nicht erfasst wird.

5.2.4 Gelenksymptome

Insgesamt sind 50 Patienten (64%) von Arthritis und 49 (57%) von Arthralgie betroffen. Arthritis tritt bei 78% (21 Personen) aller Patienten des MWS auf, bei den anderen Subtypen in 72% (21 Patienten, CINCA) und 25% (4 Patienten, FCAS) der Patienten. Auch Arthralgien sind mit 93% (27 Patienten, MWS), 21% (5 Patienten, FCAS) und 43% (12 Patienten, CINCA) sehr häufig, liegen jedoch nicht ausschließlich bei einzelnen Subtypen vor. Diese Verteilungen legen die Vermutung nahe, dass die Wahrscheinlichkeit eines MWS- oder FCAS-Subtyps bei Patienten mit Arthritis oder Arthralgien höher ist. Arthropathien treten vor allem im MWS-Subtyp (27 Patienten, 93%) auf, lediglich 6 Patienten mit CINCA und 1 Patient mit CAPS weisen diese Diagnose auf.

Anders liegt die Verteilung bei Patellavergrößerungen. Diese werden mit zehn Patienten ausschließlich im CINCA-Subtyp berichtet. Somit ist als weiteres Unterscheidungsmerkmal von CINCA zu anderen Subtypen die Patellavergrößerung zu nennen.

Bei den eigenen Patienten treten bei 7 Patienten Arthralgien auf, jedoch lediglich in einem Drittel (3 Kinder) der Kinder Arthritis und nur ein Patient leidet unter Arthropathien. Damit zeigt sich auch hier, dass Gelenksymptome ein häufiger Bestandteil des CAPS sind.

5.2.5 Beteiligung der Sinnesorgane

Das Sehvermögen von 57 Patienten (83%) ist auf unterschiedliche Weise beeinträchtigt, am häufigsten dabei ist das Papillenödem (23 Patienten, 40%). Die ebenfalls mehrfach beschriebenen Symptome Conjunctivitis und Uveitiden treten im allgemeinen häufig auf, können aber trotzdem im Zusammenspiel mit anderen Symptomen als Hinweis auf CAPS dienen. Andere rheumatoide Erkrankungen stellen hier eine wichtige Differentialdiagnose dar. Es ist zu beachten, dass sich die Betroffenen ausschließlich auf die Subtypen CINCA und MWS und die allgemeine Bezeichnung CAPS verteilen. Kein Patient, der dem Subtyp FCAS zugeordnet ist, zeigt eine Augenbeteiligung. Somit bietet sich die Augenbeteiligung als Ausschlusskriterium für den Subtyp FCAS an und unterstreicht im Zusammenhang mit den anderen Symptomen, dass dies außerdem der am mildesten verlaufende Subtyp ist.

Bei 44 Patienten (64%) wird ebenfalls über eine zunehmende Verschlechterung des Hörvermögens, bis hin zur Taubheit, berichtet. Hierbei fällt der Zusammenhang zum Subtyp auf, da 25 der MWS-Patienten (93% aller MWS-Patienten mit Angaben hierzu) über ein beeinträchtigtes Hörvermögen klagen, 16 mit CINCA (70% aller CINCA-Patienten) und einer mit FCAS. Somit zeigt sich dieses Symptom bei MWS und CINCA-Patienten am häufigsten, eine Abgrenzung zu FCAS ist allerdings nicht eindeutig möglich.

Mit sieben von neun Patienten ist die Augenbeteiligung bei den eigenen Patienten deutlich häufiger als bei den Patienten der Weltliteratur. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass neben dem Makulaödem auch allgemeine, nicht genauer einzugrenzende Veränderungen am Auge bereits einen zusätzlichen Hinweis auf CAPS darstellen. 4 Personen aller eigenen Patienten sind von beeinträchtigtem Hörvermögen betroffen, dies entspricht in der Verteilung in etwa der Weltliteratur.

Bei Patienten mit CAPS sollte in der ärztlichen Betreuung also die regelmäßige Kontrolle des Seh- und Hörvermögens genereller Bestandteil der Untersuchungen sein, wie es bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises obligat ist.

5.2.6 Weitere Symptome

Chronische Meningitis wird bei 33 Patienten (58%) berichtet, hiervon sind 31 (69%) dem CINCA-Subtyp zugeordnet, einer zu CAPS und ein Patient ist in der Literatur als MWS-Patient (Patient-Nr.77(67)) vorgestellt. Dieser weist ansonsten die typischen Symptome des MWS-Subtyps auf. Es bleibt also zu diskutieren, ob eine Unterscheidung in Subtypen in jedem Fall möglich und sinnvoll ist. Als Alternative wird in dieser Arbeit der CAPS-Score angewandt, mit denen auch Mischformen für den behandelnden Arzt besser einzuschätzen sein können.

Die Unterscheidung in Subtypen wird bei den eigentlich für CINCA typischen Zeichen einer prominenten Stirn und einer Sattelnase deutlich:

Insgesamt werden 16 Betroffene mit einer prominenten Stirn berichtet, alle (11 Patienten, CINCA, 2 Patienten CAPS) bis auf drei sind CINCA bzw. CAPS zugeordnet. Diese drei sind die in 5.2.2 vorgestellten MWS-Patienten. Ebenso wird bei diesen Patienten über eine Sattelnase berichtet, dies tritt noch bei sechs CINCA- und einem CAPS-Patienten auf.

Somit stellt sich die Frage, in wie weit diese drei Patienten wirklich an einem MWS-Syndrom und nicht am CINCA-Subtyp leiden. Vergleicht man die Symptome der Patienten ohne von der gestellten Diagnose auszugehen, würde man sie vermutlich retrospektiv eher dem CINCA-Subtyp zuordnen.

27 andere Patienten zeigen verschiedene, meist nicht genauer beschriebene Gelenk- und Knochendeformitäten, die ebenfalls als typisch für CINCA gelten. Es bleibt also zu diskutieren, ob die Unterteilung in Subtypen zu Ungenauigkeiten in der Einteilung und damit zu Missverständnissen führen kann.

Hepato- und Splenomegalie sowie Lymphadenopathie werden ausschließlich bei CINCA-Patienten berichtet. Diese können also auf einen solchen Subtyp hinweisen. Jedoch treten sie in höchstens 24% der Kinder (Lymphadenopathie, 11 CINCA-Patienten) auf und sollten deshalb nicht als Ausschlusskriterium für CINCA beurteilt werden. Diese Symptome unterstreichen den Schweregrad der Erkrankung.

Kopfschmerz tritt im Gegensatz dazu in allen Subtypen auf, auch Bauchschmerzen können bei allen Subtypen vorkommen. Hier bleibt allerdings zu diskutieren in wie weit es bei jüngeren Patienten als unspezifisches Symptom für Schmerz bewertet werden sollte und nicht unbedingt auf eine Erkrankung des Abdomens hindeutet.

Alle Symptome, die mit einer abnormen Schädel- und Gehirnentwicklung (z.B. verspäteter Fontanellenschluss) einhergehen, werden ausschließlich bei Patienten des CINCA-Subtyps angegeben, womit davon ausgegangen werden kann, dass die cerebrale Entwicklung bei leichter Ausprägung des CAPS weitgehend unbeeinträchtigt voranschreitet. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen der psychomotorischen Entwicklung (4.2.2) überein.

Die eigenen Patienten weisen einmal chronische Meningitis und Bauchschmerzen, bei dreien Kopfschmerzen und bei vier Kindern Lymphadenopathien auf. Ein Patient weist eine Hepatosplenomegalie und zwei eine Vaskulitis auf. Somit waren insgesamt 6 Patienten von selteneren Symptomen der Erkrankung betroffen. Hierbei ist zu beobachten, dass keine generelle Gruppierung der Symptome vorliegt.

5.3 Genetik

Bei der Verteilung der Mutationen fällt auf, dass bei allen Mutationen, die bei mehr als vier Patienten gefunden wurden, kein eindeutiger Subtyp gefunden werden kann. Somit stellt sich

die Frage, wie auch schon mehrfach in der Literatur gestellt, (14, 18, 19, 21, 67) in wie weit die weitere Entwicklung des Schweregrades von Umwelteinflüssen oder anderen, noch nicht zugeordneten Mutationen bestimmt wird.

Die Mutationen, die bisher bei bis zu drei (3%) Patienten festgestellt wurden, sind dem selben Subtyp zuzuordnen; dies kann aber möglicherweise daran liegen, dass diese Patienten verwandt sind. Somit sollte von einer weitgehend gleichen Umgebung und einem auch in anderen Teilen identischem Genom ausgegangen werden.

Es bleibt abzuwarten, in wie weit die bisher nur in Einzelfällen aufgetretenen Mutationen in weiteren Untersuchungen noch bei anderen Patienten auftreten.

Bei den eigenen Patienten sind sechs verschiedene Mutationen aufgetreten, wobei drei Mal zwei (22%) nicht miteinander verwandte Patienten die selbe Mutation aufweisen. Bei zwei dieser Patienten (22%) liegt die bereits in der Weltliteratur häufig beobachtete Mutation T348M vor. Eine der Mutationen ist bislang noch bei keinem der bislang veröffentlichten Patienten berichtet: R260Y.

Dies zeigt, dass jederzeit mit neu auftretenden Mutationen gerechnet werden muss. Allerdings ist zum jetzigen Zeitpunkt noch kein direkter Zusammenhang zwischen Mutation und Krankheitsverlauf bzw. Subtyp herzustellen. Bei hochgradigem Verdacht auf CAPS sollte also bei den Patienten eine komplette Untersuchung des *CIAS1*-Gens erfolgen, um auch eventuelle bislang nicht aufgetretene Mutationen zu finden.

5.4 Laborbefunde

5.4.1 Allgemein

Die erhöhten Entzündungswerte der Patienten (CRP, ESR und Leukozytose) sind bei fiebernden Kindern im Allgemeinen erhöht und sollten deshalb nicht als charakteristische Kriterien für CAPS beurteilt werden, können aber bei fehlendem Erregernachweis als zusätzlicher Hinweis dienen.

Bei 20 Patienten wird außerdem eine Anämie diagnostiziert. Diese ist bei rheumatischen Erkrankungen ein übliches Symptom und ohnehin zu weit verbreitet, um als Hinweis auf CAPS zu dienen. Auch sind mit 19% weniger als ein Viertel der Patienten betroffen.

Bei den eigenen Patienten stellt sich das CRP als teilweise massivst erhöht dar, es wurden Werte bis zu 10,5 mg/l nachgewiesen. Dies ist bei anderen Kindern selbst bei sehr hohem Fieber in der Regel nicht der Fall. Somit stellt das sonst häufig erhöhte CRP zumindest einen Hinweis auf ein periodisches Fieber dar. Überraschend war, dass ein Patient im Gegensatz zur häufigen Leukozytose eine Leukopenie zeigte. Drei zeigen einen stark erhöhten SAA-Wert, allerdings liegt dieser Wert bei dreien im Normbereich. Zwei Patienten zeigen erhöhte Immunglobulinwerte, einmal ist positiv auf ANA getestet.

5.4.2 Immunologie und sonstige Laboruntersuchungen

Bei nur wenigen Patienten waren weitere Laborwerte angegeben, doch bei den untersuchten Patienten war ein Gleichgewicht zwischen pathologischen und normalen Laborwerten zu sehen.

Auffällig waren erhöhte Serumimmunglobulinwerte bei elf Patienten. Außerdem gibt es bei einem dermatologisch genauer untersuchten Patienten (Patient 27) IgM-Einlagerungen in der Dermis-Epidermis-Verbindung. Da bei den Patienten keine Erreger nachgewiesen werden können, bleibt der Grund der Immunglobulinbildung zu diskutieren.

Bis auf einen Patienten (Pat.-Nr.2) waren alle Patienten auf Rheumafaktor, ANA und ANCA sowie Anti-DNA-Antikörper negativ, was eine deutliche Abgrenzung des CAPS zu rheumatologischen und Autoimmunerkrankungen ermöglicht.

Um zukünftig über krankheitsspezifische Laborbefunde eindeutige Aussagen machen zu können, sollte angeregt werden, die häufig positiven Werte bei allen Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines *CIAS1*-assoziierten Fiebersyndroms durchzuführen. Somit könnte auch hier ein ausreichend großes Patientenkollektiv für fundierte Vergleiche erhoben werden. Neben den Entzündungswerten CRP, ESR und Leukozytenzahl sollten hier Rheumafaktoren, Immunglobuline und möglicherweise sogar eine Hautbiopsie des Exanthems durchgeführt werden. Abgewogen müssen allerdings hier der Nutzen zur Diagnostik und die Belastung für den Patienten sowie die Kosten für die Klinik. Bei eindeutigem Krankheitsverlauf kann möglicherweise auf diese Werte verzichtet werden.

Bei den eigenen Patienten bewegen sich die restlichen Laborwerte im Normbereich. Somit kann festgestellt werden, dass CAPS-Patienten in der Regel negativ für Rheumafaktoren und Autoimmunnachweise sind, allerdings bedeutet ein positives Ergebnis nicht zwingend den Ausschluss eines CAPS. Hier sollte die genetische Diagnostik als Differenzierungskriterium herangezogen werden.

5.5 Therapie

Therapieversuche mit NSAID wie Paracetamol und Ibuprofen zeigen bei 11 von 15 behandelten Patienten ein teilweises Ansprechen, jedoch können die Fieberschübe dabei maximal in ihrer Intensität gemildert werden.

Steroide werden in teilweise sehr hohen Dosen verabreicht und haben auch bei insgesamt 17 Betroffenen zu einer zumindest leichten Besserung geführt. Jedoch sollte hierbei auf die Nebenwirkungen einer langzeitigen hochdosierten Steroidbehandlung bei Kindern hingewiesen werden. Es kann kein direkter Zusammenhang zwischen Dosiserhöhung und Besserung festgestellt werden.

Bei einzelnen Patienten werden mit weiteren Medikamenten Therapieversuche unternommen, die jedoch alle entweder völlig erfolglos (Colchicin) oder mit geringen Effekten (Cetirizin, monoklonale Anti-IL-6 Antikörper) wieder beendet werden.

Im Gegensatz dazu zeigen zwölf Patienten bei der Behandlung mit Anakinra klares Ansprechen und bald nach Therapiebeginn meist völlige Symptombefreiheit.

Bislang werden bei der Behandlung keinerlei Nebenwirkungen berichtet. Allerdings zeigen einzelne Therapieversuche, dass eine Dosis unter 1 mg/kg/d nicht ausreicht um eine völlige Symptombefreiheit zu erreichen. In einem Fall (Patient 29) wurde eine Therapiedosis von 1 mg/kg/12h als ideal gesehen, hierbei bleiben jedoch die zweimal täglich durchzuführenden Injektionen zu bedenken.

Anakinra bietet sich also in jedem Fall zur Therapie an, es bleibt allerdings zu beachten, dass die bislang einzig mögliche Form der Verabreichung in einer täglichen subkutanen Injektion besteht. Es sollte also bei Patienten mit sehr leichten Formen der Erkrankung, wie bei allen, eine genaue Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Nach derzeitigem Wissensstand scheint es am sinnvollsten, so bald wie möglich nach dem Auftreten erster eindeutiger Symptome und der Diagnosesicherung durch eine molekulargenetische Untersuchung mit einer Anakinrathherapie zu beginnen. Es besteht der Verdacht, dass durch eine frühzeitige Gabe schwerwiegende und dauerhafte Beeinträchtigungen wie Gelenkdeformitäten vermieden oder zumindest reduziert werden können.(68) Auch auf neurologischem Niveau zeigt sich Anakinra als vielversprechend:(69) bei mit Anakinra therapierten Patienten traten keine Meningitiden mehr auf.

In der von Goldbach-Mansky et al. durchgeführten Therapiestudie zeigen sich ebenfalls die erwarteten positiven Effekte von Anakinra:(66) Bei allen 18 beobachteten Patienten zeigt sich ein schnelles Ansprechen auf die Gabe von Anakinra, der Ausschlag verschwindet und die Patienten geben subjektiv einen deutlichen Rückgang der Symptome an. Auch bei den Laborwerten können objektiv die positiven Effekte von Anakinra nachgewiesen werden: CRP, BSG und Serum-Amyloid fallen deutlich ab. Besonders eindrücklich ist die Wirkung auf das Hörvermögen der Patienten, denn bei sechs (18%) der Patienten kann nach sechs Monaten ein verbessertes, bei neun (50%) ein gleichbleibendes Hörvermögen nachgewiesen werden. Das Sehen war bei allen therapierten Patienten stabil.

Es wird ebenfalls gezeigt, dass im Lauf der Therapie der Anakinraspiegel im Liquor ansteigt. Somit muss vermutet werden, dass Anakinra auch die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und somit direkt im Zentralnervensystem wirkt. Bei keinem der Patienten kam es zu relevanten Nebenwirkungen des Medikamentes, lediglich Reaktionen an der Einstichstelle werden von acht (44%) Patienten berichtet. Während der gesamten Studiendauer bricht kein Patient die Therapie ab, was ebenfalls für die Verträglichkeit spricht.

Die tägliche Dosis liegt bei 1-2 mg pro kg Körpergewicht subcutan.

Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde die Studie nicht doppelt verblindet oder randomisiert. Um auch die Langzeitwirkungen von Anakinra abschätzen zu können, sollten weitere Studien folgen. Nach bisherigem Wissenstand sollte Anakinra aber als die Therapie der Wahl bei Patienten mit CAPS gesehen und auch eingesetzt werden.

Die eigenen Patienten zeigen ebenfalls herausragende Ergebnisse bei der Behandlung mit Anakinra; allerdings wird hier zum ersten Mal von einem Patienten (H6) berichtet, der in keiner Weise auf Anakinra anspricht. Hier bleibt zu bemerken, dass dies ein Patient ist, bei dem lediglich ein somatisches Mosaik in Exon 3 nachgewiesen wurde. Es besteht also eventuell ein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Mutation.

Auch bei den eigenen Patienten kann mit anderer Medikation lediglich ein Teilerfolg in der Therapie erreicht werden; somit stellt Anakinra die einzige bislang bekannte Möglichkeit zum Erreichen der völligen Symptombefreiung dar.

5.6 CAPS-Score

Bei der Betrachtung aller hier dargestellten Fakten bleibt zu bemerken:

Die einzelnen Subtypen FCAS, MWS und CINCA unterscheiden sich in einzelnen Symptomen, allerdings gibt es keine wesentlichen Unterschiede in Diagnostik und Therapie. Dies legt nahe, dass eine Zusammenfassung unter dem Oberbegriff „CAPS“ für den Patienten möglicherweise eine klarere Diagnose erreichen könnte. Sieht man FCAS, MWS und CINCA nur als Schweregrade, bedeutet das Auftreten neuer Symptome nicht den Wechsel der Diagnose sondern lediglich eine Änderung im Schweregrad.

Leidet ein Patient beispielsweise bislang zwar an Fieberschüben mit Arthralgien, würde man ihn eher dem MWS zuordnen, treten aber zusätzlich Meningitiden auf, läge die Diagnose CINCA näher. Trotz allem sollten die bislang gebräuchlichen Bezeichnungen FCAS, MWS und CINCA als Schweregrade gesehen werden, jedoch nicht als starre Symptomerscheinungen, sondern als dynamische Unterteilungen. Sie können lediglich einen Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung geben, zu der jeder Patient verschiedene Symptomkombinationen zeigen kann. Diese sollten bei Patientenberichten unbedingt mit aufgeführt werden um Missverständnisse zu vermeiden.

In dieser Arbeit wird nun ein Punktesystem vorgestellt. Es wurde entwickelt, um bei jedem Patienten mit einem Blick eine Vorstellung über den aktuellen Schweregrad der Erkrankung zu bekommen. Es könnte in Zukunft die bisherigen Subtypen ersetzen, da diese keine eindeutige Aussage über die eigentliche Schwere der Erkrankung machen und es hier immer

weitere Angaben erfordert. Durch den hier vorgestellten und angewandten Score kann ausserdem eine genauere Verlaufsbeobachtung erfolgen, indem bei jeder Kontrolle die aktuelle Bewertung ohne grösseren Aufwand berechnet werden kann und somit eine Tendenz des Krankheitsverlaufes erstellt wird.

Im Bezug auf die Diagnostik wird sicherlich die molekulargenetische Analyse weiterhin der entscheidende Faktor sein, allerdings kann auch ohne Genanalyse bereits mit dem Score eine erste Einschätzung erfolgen. Für die Betreuung des einzelnen Patienten kann das Punktesystem eine einheitliche Basis zur Beurteilung und Verlaufsbeobachtung sein, die den behandelnden Ärzten ohne langes Aktenstudium einen Überblick ermöglicht.

Je nach Ergebnis des einzelnen Patienten kann auch die Therapieentscheidung besser beurteilt werden, und somit eventuelle Spätfolgen verhindert werden. Es ist die bislang einzige Therapie, die zu dauerhafter Symptombefreiheit führt, Anakinra, mit täglichen subkutanen Injektionen verbunden und bedeuten so eine grosse Belastung für den Patient.

Im weiteren Verlauf wird sich zeigen, in wie weit man mit dem Score auch die Prognose der einzelnen Patienten beeinflussen kann. Durch das einheitliche System werden Missverständnisse im Bezug auf die Schwere der Erkrankung vermieden und somit ist der Weg für einen möglichst frühen Therapiebeginn geebnet.

Die meisten Patienten (67; 64%) in der vorliegenden Arbeit erreichen eine Punktzahl im unteren Viertel des Score. Bei ihnen sollte eine Therapie mit Anakinra hauptsächlich von den zu befürchtenden Spätfolgen und dem Leidensdruck des Kindes abhängig gemacht werden, ausserdem sollte eine Verschlechterung auf jeden Fall vermieden werden. Hier dient der Score hauptsächlich zur Verlaufsbeobachtung, damit eine Zunahme der Symptome rasch erkannt werden kann.

22 Patienten (21%) liegen zwischen 11 und 20 Punkten, was bedeutet, dass sie bereits unter mehreren Symptomen leiden. Spätestens beim Erreichen dieses Punktebereichs sollte eine weiterführende Diagnostik in Form Untersuchungen der Augen und Ohren erfolgen, um Spätfolgen zu vermeiden. Therapeutisch müssen weitere Untersuchungen zeigen, ob bereits in diesem Stadium eine Therapie mit Anakinra zu empfehlen ist. 15 Patienten (14%) erreichten 21-30 Punkten. Hier ist die Erkrankung bereits weiter fortgeschritten, regelmäßige Kontrollen und eine bestmögliche Therapie sind anzuraten. Ein Patient (1%) liegt bereits im oberen Viertel des Score, hier ist eine intensive Therapie sowie eine engmaschige Kontrolle angezeigt, um einen Therapieerfolg baldmöglichst zu erreichen.

Die eigenen Patienten entsprechen in Ihrer Verteilung weitgehend denen der Weltliteratur: 4 Patienten im unteren Viertel, 5 im Bereich zwischen 11 und 20 Punkten. Es gibt keinen Patient mit einer Punktzahl über 20. Dies ist möglicherweise auch durch den höheren Anteil an mit Anakinra behandelten Patienten begründet, da diese weniger Symptome und Folgeschäden erleiden.

Sowohl in der Weltliteratur als auch bei den eigenen Patienten liegt der Mittelwert bei 10 Punkten (Weltliteratur 10,7; Hauner 10,0 Punkte). Damit könnte in Zukunft für den behandelnden Arzt leichter ersichtlich sein, dass ein Ergebnis über 10 in der oberen Hälfte liegt und somit genau über die weiteren Massnahmen nachgedacht werden sollte.

Bei allen Patienten sollte der Score zusätzlich zu den oben genannten Gründen aber zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Da bei allen hier vorgestellten Patienten bereits eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt worden ist, ist der Zusatz bei allen M1.

Der zweite Zusatzbuchstabe, A, dient als übersichtlicher Hinweis darauf, ob der Patient bereits Anakinra erhält oder ein Versuch damit gemacht wurde, und in wie weit er darauf anspricht. So wird mit einem Blick klar, ob das Kind unter regelmässiger Gabe von Anakinra symptomfrei (A2) oder symptomreduziert (A1) ist. Spricht der Patient nicht auf Anakinra an (A0), ist dies ebenfalls sofort ersichtlich. Wurde noch kein Therapieversuch damit unternommen, lautet der Zusatz Ax.

Die Zusatzbuchstaben dienen als Hinweis, in wie weit bereits eine Diagnostik erfolgt ist, beziehungsweise ob es bereits eine erfolgreiche Therapie bei diesem Patienten gibt. Dies hat vor allem Einfluss auf die Prognose, da bei Symptombefreiheit unter Anakinra auch keine oder zumindest wenige weitere Folgeschäden zu erwarten sind.

6 Zusammenfassung

CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes) stellen Erkrankungen dar, die durch rezidivierende, gleichförmige und selbstlimitierende Fieberepisoden mit multisystemischen Entzündungsreaktionen und stets negativen mikrobiologischen Befunden gekennzeichnet sind.(21, 22) Die Patienten weisen häufig eine Mutation im *CIAS1*-Gen auf und gehören somit zur Gruppe der hereditären periodischen Fiebersyndrome. Die Patienten sind im Intervall weitgehend symptomfrei. Eine Zuordnung der einzelnen Patienten zu den Subtypen erfolgt durch die klinische Symptomatik, laborchemische Parameter und vor allem die molekulargenetische Diagnostik.

In der vorliegenden Arbeit werden 114 Patienten mit Mutation im *CIAS1*-Gen und Symptomen des CAPS retrospektiv beschreibend unter klinischen, laborchemischen, genetischen und therapeutischen Aspekten erfasst und ausgewertet. Neun der Patienten stammen aus der Dr. von Haunerschen Kinderklinik in München, 105 werden aus Veröffentlichungen der Weltliteratur beschrieben.

48% der Patienten aus der Literatur sind männlich, 52% weiblich. Bei 24 Patienten ist kein Geschlecht angegeben. Die Patienten aus der Haunerschen Kinderklinik sind zu 56% männlich und 44% weiblich.

Bei 62% der Patienten treten die ersten Symptome im ersten Lebensjahr auf, bei 850% der Betroffenen zeigt sich als erstes eine Urtikaria. Von den eigenen Patienten zeigen drei im ersten Lebensjahr Symptome, fünf haben als erstes Symptom Urtikaria. 36% der Patienten zeigen eine psychomotorische Entwicklungsstörung, 49% ein vermindertes Wachstum. Jeweils einer der eigenen Patienten weisen ein vermindertes Wachstum und eine psychomotorische Entwicklungsstörung auf. 28% aller Patienten haben regelmäßige Fieberschübe, meist zwischen 39,0 und 40,5°Celsius, 23% leiden unter rezidivierend auftretender Urtikaria und bei 48% treten diese Symptome zusammen auf. Zwei der eigenen Patienten leiden nur unter Fieber, zwei ausschließlich unter Urtikaria, bei fünf liegen beide Symptome vor. Eine Periodik wird bei 67% beobachtet, durch Kälte getriggerte Symptome bei 96%.

Gelenksymptome stellen eine weitere charakteristische Symptomgruppe bei CAPS dar(2); 57% der Patienten zeigen Arthralgien (sieben der eigenen Patienten), 64% Arthritis (drei eigene Patienten) und 76% Arthropathien (einer der eigenen Patienten). Im Bereich der Sinnesorgane ist bei 83% der Patienten eine Augenbeteiligung mit verschiedenster Ausprägung (Conjunctivitis, Papillenödem, Uveitis, nachlassender Visus nicht näher bezeichneter Genese) sowie bei 64% ein beeinträchtigt Hörvermögen bis zur Taubheit zu beobachten. Bei 58% der Kinder treten chronische aseptische Meningitiden auf, die weiteren Symptome sind bei weniger als 25% der Patienten nachzuweisen.

Die für den Subtyp CINCA klassische faciale Dismorphie(40, 50) tritt in Form einer prominenten, ausladenden Stirn bei 16 der Patienten und mit einer Sattelnase bei 10 Patienter auf. Kopfschmerzen treten bei 16, Lymphadenopathie bei 11, Hepatosplenomegalie bei 9 und Bauchschmerzen bei 7 der Kinder auf. 27 Patienten zeigen verschiedene, meist nicht genauer beschriebene Gelenk- und Knochendeformitäten.

Bei allen Patienten wurde eine Mutation im *CIAS1*-Gen nachgewiesen, meist in Exon 3. 11% der Patienten zeigen eine Mutation in R260W bzw. T348M, 10% in V198M, 9% in D303N, 5% in Y570C. Die restlichen Mutationen sind in weniger als 5% der Patienten nachgewiesen. Verwandte Patienten zeigen zwar teilweise die gleiche Mutation, können sich aber in ihren klinischen Symptomen trotzdem unterschiedlich verhalten. So haben bei einigen Patienten die Eltern bereits die Mutation, aber keinerlei Symptome. Bislang gibt es nur eine Phänotyp-

Genotyp-Korrelation bei Mutationen in Exon 3, 4 und 6.(1) Es bleibt abzuwarten, in wie weit Umwelteinflüsse und andere Mutationen die Erkrankung beeinflussen.

Bei den Laborbefunden konnten keine krankheitsspezifischen Erkenntnisse gewonnen werden, lediglich teils massiv erhöhte CRP- und andere Entzündungswerte bei den eigenen Patienten.

Zwölf Patienten werden mit Anakinra behandelt und erlangen dadurch meist völlige Symptombefreiheit ohne Nebenwirkungen. Im Gegensatz hierzu führen alle anderen beschriebenen Therapieansätze bestenfalls zu einer Fiebersenkung oder zur kurzfristigen Besserung.

Zur besseren Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung sowie zur Verlaufsbeurteilung wird in dieser Arbeit der CAPS-Score vorgestellt. Unter Berücksichtigung der für CAPS typischen Symptome, Altersverteilungen sowie Therapiemöglichkeiten werden Punkte vergeben. Es wird das Alter der Patienten bei ersten Symptomen, das Wachstum sowie die psychomotorische Entwicklung, das Auftreten von Fieber, Urtikaria, Gelenksymptomen, Sinnesorganbeteiligungen, chronisch aseptischer Meningitis, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und Laborveränderungen berücksichtigt. Ausserdem fließt das Ansprechen auf Anakinra in die Bewertung mit ein. Als Zusatz zum eigentlichen Score werden mit Buchstabencodes das Vorhandensein einer Mutation angegeben und ob es bereits einen Therapieversuch mit Anakinra gibt. Maximal mögliche Punktzahl sind 40 Punkte, die Mindestzahl sind 0 Punkte. Je höher die Punktzahl, desto mehr Symptome weißt das Kind auf und desto schwerer ist der Krankheitsverlauf.

Der Mittelwert aller Patienten liegt bei 10 Punkten, Maximal werden 31 Punkte vergeben, die niedrigste Punktzahl liegt bei 2 Punkten. 64% der Patienten liegt im unteren Viertel (44% der eigenen Patienten), 21% zwischen 11 und 20 Punkten (56% der eigenen Patienten), 14% zwischen 21 und 30 Punkten und 1% im Bereich über 30 Punkten.

In der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, dass es für den Patienten möglicherweise von Vorteil ist, wenn die bisher meist verwandte Einteilung in FCAS, MWS und CINCA unter dem Oberbegriff CAPS zusammengefasst wird, denn dadurch werden Missverständnisse vermieden. Der hier vorgestellte CAPS-Score kann als objektivierbares Mittel in Prognostik, Verlaufsbeobachtung und Therapieentscheidung dienen und könnte in der Zukunft alle Patienten mit CAPS eindeutig einzuordnen. Erreicht ein Patient, bei dem noch keine Mutation nachgewiesen wird, eine Punktzahl über zehn im Score, kann dies als deutlicher Hinweis auf die Diagnose gewertet werden.

Leider kann aufgrund der vorliegenden Daten keine Aussage zur Lebenserwartung und zu Todesursachen gemacht werden, da die Angaben hierzu nicht ausreichend sind.

Da bislang nur bei etwa 50% aller Patienten eine Mutation im *CIAS1*-Gen nachgewiesen werden kann,(18) sollte weiterhin die Klinik als Beurteilungskriterium herangezogen werden. Der molekulargenetische Nachweis einer Mutation gilt aber in jedem Fall als Kriterium zur Sicherung der Diagnose.

7 Literatur

1. INFEVERS. an online database for autoinflammatory mutations. Copyright. Available at <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.
2. Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P, Berquin P. 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):198-203.
3. Petrilli V, Papin S, Tschopp J. The inflammasome. *Curr Biol* 2005;15:R581.
4. Hassink SG, Goldsmith DP. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 1983;26(5):668-73.
5. Torbiak RP, Dent PB, Cockshott WP. NOMID - a neonatal syndrome of multisystem inflammation. *Skeletal Radiol* 1989;18:359-64.
6. Johnstone RF, Dolen WK, Hoffmann HM. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:233-7.
7. Santana C, Guindeo MC, González G et al. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2001;90(10):1176-81.
8. Bader-Meunier B, Venencie PY, Vieillefond A et al. Hypergammaglobulinemia D and familial urticaria in children. *Ann Dermatol Venerol* 1996;123:398-400.
9. Hoffmann HM, Wright FA, Broide DH et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000;66:1693-8.
10. Watts RA, Nicholls A, Scott DG. The arthropathy of the Muckle-Wells syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:1184-7.
11. Lagrue G, Vernant JP, Revuz J, et al. Syndrome de Muckle et Wells. Cinquième observation familiale. *Nouv Presse Med* 1972;1:2223-6.
12. Barriere H, Prost A, Wallez B. Syndrome de Muckle et Wells. *Ann Dermatol Venerol* 1977;104:664-6.
13. Hedon V, Kaplan C, Vaudour G, et al. The Muckle-Wells syndrome and the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 1983;21:318-9.
14. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN 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):2445-52.
15. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A et al. Autoinflammatory Syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24 (Suppl. 40):S79-S85.
16. Hoffmann HM, Müller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet* 2001;29:301-5.
17. Prieur A-M, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99(1):79-83.
18. Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M 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):3340-8.
19. Hull KM, Shoham N, Chae JJ et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:61-9.
20. Stojanov S, Zellerer S, Hoffmann F et al. Periodische Fiebersyndrome. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003;151:91-106.

21. Rösen-Wolff A, Quitzsch J, Schröder H et al. Two German CINCA (NOMID) patients with different clinical severity and response to anti-inflammatory treatment. *Eur J Haematol* 2003;71:215-9.
22. Houten SM, Frenkel J, Waterham HR. Isoprenoid biosynthesis in hereditary periodic fever syndromes and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1118-34.
23. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *JAMA* 1940;114(12):1067-8.
24. Hoffmann HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615-20.
25. Pradalier A, Cauvain A, Oukachbi Z. Inherited autoinflammatory recurrent fevers. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38(1):5-9.
26. McDermott MF. Autosomal dominant recurrent fevers. *Rev Rhum* 1999;66(10):484-91.
27. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: A new heredo-familial syndrome. *QJM* 1962;31(122):235-48.
28. Muckle TJ. The Muckle-Wells syndrome. *Br J Dermatol* 1979;100:87-92.
29. Callejas JL, Oliver J, Martín J, Ortego N. Anakinra in mutation-negative CINCA syndrome. *Clin Rheumatol* 2005;ONLINE DOI 10.1007/s10067-005-0168-z.
30. Prieur A-M, Griscelli C, Lampert F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987;Suppl. 66:57-68.
31. DeBoeck H, Scheerlink T, Otten J. The CINCA syndrome: A rare cause of chronic arthritis and multisystem inflammatory disorders. *Acta Orthop Belg* 2000;66:433-7.
32. Yarom A, Rennebohm RM, Levison JE. Infantile multisystem inflammatory disease: A specific syndrome. *J Pediatr* 1985;106:390-6.
33. Jung M, Ross B, Wienker TF et al. A locus for Familial Cold Urticaria maps to distal chromosome 1q: Familial Cold Urticaria and Muckle-Wells-Syndrome are probably allelic. *Am J Hum Genet* 1996;59:1281.
34. Nigrovic PA. Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases: An overview. www.uptodate.com 2007.
35. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *PNAS* 2007;105:1614-9.
36. St.Clair EW, McCallum R. Cogan's syndrome. www.uptodate.com 2006.
37. Brewer JD, Davis M. Urticarial vasculitis. www.uptodate.com 2006.
38. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell* 2002;10:417-26.
39. Manji GA, Wang L, Geddes BJ et al. PYPAF1, a PYRIN-containing apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappaB. *J Biol Chem* 2002;277(13):11570-5.
40. Stojanov S, Weiß M, Lohse P et al. A novel CIAS1 mutation and plasma/cerebrospinal fluid cytokine profile in a German patient with neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to methotrexate therapy. *Pediatrics* 2004;114:124-7.
41. Rosengren S, Hoffmann HM, Bugbee W, Boyle DL. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis* 2005;64:708-14.
42. Leys C, Eschard C, Motte J et al. Chronic infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome with severe early articular manifestations. *Ped Derm* 2005;22(3):222-6.
43. McDermott MF. Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible therapies. *Trends Mol Med* 2002;8(12):550-4.

44. Martinon F, Hofmann K, Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 2001;10(4):R118-20.
45. Koonin EV, Aravind L. The NACHT family - a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transscription activation. *Trends Biochem Sci* 2000;25:223-4.
46. O'Connor W, Harton J, Zhu X et al. CIAS1/Cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER 1.1 is an inducible inflammatory mediator with NF-kB suppressive properties. *J Immunol* 2003;171:6329-33.
47. Doeglas HM, Bleumink E. Familial cold urtikaria. Clinical findings. *Arch Dermatol* 1974;110:382-8.
48. Haas N, Küster W, Zuberbier T et al. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold aur urticaria in al large kindred. *Br J Dermatol* 2004;151:99-104.
49. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):607-12.
50. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004;43:410-5.
51. Huttenlocher A, Frieden IJ, Emery H. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *J Rheumatol* 1995;22:1171-3.
52. Granel B, Serratrice J, Disdier P et al. Dramatic improvement with anakinra in a case of chronic infantil neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome. *Rheumatology* 2005;44:689-90.
53. Matsubayashi T, Sugiura H, Arai T et al. Anakinra therapy for CINCA syndrome with a novel mutation in exon 4 of the CIAS1 gene. *Acta Paediatr* 2005;95:246-9.
54. Dodé C, LeDû N, Cuisset L 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):1498-506.
55. Kaufmann RA, Lovell DJ. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: Radiologic findings. *Radiology* 1986;160:741-6.
56. 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;19:103-6.
57. Hentgen V, Despert V, Lepretre AC et al. Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle-Wells to chronic infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome. *J Rheumatol* 2005;32:747-51.
58. Granel B, Philip N, Serratrice J et al. CIAS1 mutation in a patient with overlap between Muckle-Wells and chronic infantile neurological cutaneous and articular syndromes. *Dermatology* 2003;206:257-9.
59. Kilcline C, Shinkai K, Bree A et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disorder. *Arch Dermatol* 2005;141:248-53.
60. Pörksen G, Lohse P, Rösen-Wolff A et al. Periodic fever, mild arthralgias, and reversible moderate and severe oren inflammation associated with the V198M mutation in the CIAS1 gne in three German patients - expanding phenotype of CIAS1 related autoinflammatory syndrome. *Eur J Haematol* 2004;73:123-7.
61. Ramos E, Aróstegui JI, Campuzano S et al. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-yr old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatology* 2005;44:1072-3.
62. Hawkins PN, Bybee A, E A, McDermott MF. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2706-9.
63. Furst DE, Geffen D. Anakinra: Review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Thera* 2004;26(12):1960-75.
64. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB et al. Long-term safety and maintenance of

clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):2838-46.

65. Waugh J, Perry CM. Anakinra: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2005;19(3):189-202.

66. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* 2006;355(6):581-92.

67. Aróstegui J, Aldea A, Modesto C 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):4045-50.

68. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:586-99.

69. Rigante D, Ansuini V, Caldarelli M et al. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. *Childs Nerv Syst* 2006;22:334-7.

Tabelle 37a: Auflistung der einzelnen Patienten mit Laborwerten:
Leukozytose, ESR-, CRP- und Serum-Immunglobulin-Erhöhung,
Anämie, Hämoglobinwerten und Thrombozytenzahl.

8 Anhang Tabelle 37:

Pat.-Nr.	Leukozytose	ESR erhöht	CRP erhöht	Serum Immunglobulin	Anämie	Hämoglobin	Thrombozyten
1	-	k.A.	+	normal (IgM,IgG), erhöht: IgA	k.A.	k.A.	k.A.
2	-	k.A.	+	normal	k.A.	k.A.	k.A.
3	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	+	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.
5	+	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.
6	+	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.
7	+	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.
8	+	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.
9	+	+	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.
10	-	+	k.A.	IgD erhöht	k.A.	k.A.	k.A.
11	+	+	+	erhöht	Eisenrefraktär	k.A.	k.A.
12	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
13	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
14	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
16	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
17	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
18	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
19	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
20	+	k.A.	+	k.A.	+	12.4	429·10 ⁹ /l
21	+	k.A.	+	k.A.	normozytär	k.A.	k.A.
22	+	+	+	erhöht	microzytär	k.A.	erhöht
23	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
24	+	+	k.A.	erhöht (IgG, IgM)	k.A.	k.A.	erhöht
25	+	+	k.A.	erhöht (IgA, IgM)	kleinzellige	k.A.	k.A.
26	+	+	+	erhöht	mild	k.A.	k.A.
27	+	+	+	erhöht	mild	k.A.	k.A.
28	k.A.	+	+	erhöht	mild	erniedrigt	erhöht
29	+	+	+	k.A.	+	7,1 g/dl	k.A.
30	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
31	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
32	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
33	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
34	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
35	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
36	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
37	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
38	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
39	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
40	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
41	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
42	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
43	k.A.	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
44	+	+	+	erhöht (IgG)	k.A.	k.A.	erhöht
45	+	+	+	k.A.	+	k.A.	k.A.
46	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
47	+	+	+	erhöht (IgG, IgA, IgD)	k.A.	k.A.	erhöht
48	+	+	+		+	8.0	590·10 ⁹ /l
49	+	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	erhöht
50	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
51	k.A.	+	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
52	-	+	k.A.	normal	k.A.	k.A.	k.A.
53	-	+	k.A.	normal	k.A.	k.A.	k.A.
54	-	+	k.A.	normal	k.A.	k.A.	k.A.
55	-	+	k.A.	normal	k.A.	k.A.	k.A.
56	-	+	k.A.	normal	k.A.	k.A.	k.A.
57	-	+	k.A.	normal	k.A.	k.A.	k.A.
58	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
59	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Pat.-Nr.	Leukozytose	ESR erhöht	CRP erhöht	Serum Immunglobulin	Anämie	Hämoglobin	Thrombozyten
60	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
61	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
62	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
63	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
64	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
65	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
66	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
67	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
68	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
69	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
70	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
71	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
72	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
73	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
74	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
75	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
76	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
77	+	+	k.A.	IgD erhöht	k.A.	k.A.	k.A.
78	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
79	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
80	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
81	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
82	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
83	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
84	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
85	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
86	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
87	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
88	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
89	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
90	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
91	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
92	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
93	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
94	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
95	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
97	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
98	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
99	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
101	+	k.A.	+	normal	+	erniedrigt	erhöht
102	+	k.A.	+	normal	+	erniedrigt	erhöht
103	+	k.A.	+	normal	+	erniedrigt	erhöht
104	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
105	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle 37b: Auflistung der einzelnen Patienten mit Laborwerten: zirkul. Immunkomplexe, ANA-, ANCA-, und Anti-DNA-Antikörper, Rheumafaktor und CD10-Überproduktion.

Pat.-Nr.	zirkul. Immunkomplexe	ANA	ANCA	Rheumafaktor	Anti-DNA	CD10 Überexpression
1	k.A.	-	-	-	-	k.A.
2	k.A.	+	-	HLA-B27 pos	k.A.	k.A.
3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
5	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
6	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
11	k.A.	negativ	negativ	negativ	negativ	k.A.
12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
13	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
14	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
16	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
17	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
18	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
19	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
20	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
21	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
22	erhöht (polyclonal)	-	-	-	-	-
23	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
24	normal	negativ	negativ	k.A.	k.A.	-
25	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
26	k.A.	negativ	k.A.	k.A.	negativ	+
27	negativ	negativ	negativ	negativ	k.A.	+
28	erhöht (C1q)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	+
29	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
30	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
31	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
32	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
33	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
34	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
35	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
36	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
37	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
38	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
39	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
40	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
41	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
42	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
43	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
44	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	-
45	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
46	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
47	Anticardiolipin-IgG	negativ	negativ	negativ	negativ	k.A.
48	IL6 u IL1ß erhöht	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
49	k.A.	-	-	-	-	k.A.
50	negativ	k.A.	negativ	negativ	negativ	k.A.
51	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
52	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
53	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
54	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
55	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
56	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
57	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
58	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Pat.-Nr.	zirkul. Immunkomplexe	ANA	ANCA	Rheumafaktor	Anti-DNA	CD10 Überexpression
59	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
60	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
61	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
62	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
63	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
64	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
65	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
66	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
67	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
68	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
69	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
70	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
71	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
72	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
73	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
74	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
75	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
76	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
77	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
78	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
79	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
80	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
81	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
82	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
83	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
84	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
85	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
86	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
87	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
88	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
89	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
90	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
91	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
92	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
93	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
94	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
95	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
97	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
98	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
99	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
101	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	k.A.
102	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	k.A.
103	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	k.A.
104	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
105	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Belohradsky, der mir nach Überlassen des Themas stets bei Fragen und Problemen zur Seite stand und meine Arbeit durch seine konstruktive Kritik enorm vorangebracht hat. Dies hat mir vor allem beim Fertigstellen der Arbeit sehr geholfen.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Huß möchte ich herzlich für ihre engagierte und freundliche Unterstützung danken. Sie war mir ebenfalls immer ein Ansprechpartner, der mit Rat und Tat zur Seite stand und mir somit viele Schritte einfacher gemacht hat.

Frau Eisl möchte ich für ihre stets freundliche Hilfe bei der Bearbeitung der Krankenakten danken.

Herrn Föger und Herrn Engel, die mir durch ihre Hilfe die Erstellung dieser Arbeit erleichtert haben, möchte ich auf diesem Wege ebenfalls ganz besonders herzlich danken.

Zuletzt gebührt denjenigen Dank, die mich stets ohne jede Vorurteile auf meinem Weg begleitet haben und dies auch immer noch tun: Meinen Eltern. Sie haben mir während meines Studiums und meines ganzen bisherigen Lebens sehr geholfen und mich auch bei der Erstellung dieser Arbeit immer unterstützt.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Geb. 25. Dezember 1981, Radolfzell am Bodensee
ledig

Schulbildung:

1988 – 1992 Grundschole Radolfzell
1992 – 2001 Friedrich-Hecker-Gymnasium Radolfzell
Juni 2001 Abitur

Studium:

Oktober 2001 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
März 2004 Ärztliche Vorprüfung
November 2008 Abschluss des Studiums mit Staatsexamen und Approbation

Famulaturen:

Sept. – Okt. 2004 Hand- und Unfallchirurgie im Hegauklinikum Singen
Feb. – März 2005 Anästhesie im Innenstadtlinikum der LMU München
Sept. 2005 Pädiatrie in der Kinderklinik Dritter Orden München
Feb. – März 2006 Fächerübergreifend im Regina Coeli Hospital Zimbabwe (Innere Medizin, Tropenmedizin, Chirurgie, Geburtshilfe)

Praktisches Jahr:

Feb. – Jun. 2007 1. Terial, Pädiatrie in der Kinderklinik Dritter Orden, München
Jun. – Okt. 2007 2. Terial, Innere Medizin im Kantonsspital Graubünden, Chur
Okt. 2007 – Jan. 2008 3. Terial, Chirurgie im Stadtsptal Triemli, Zürich

Anstellung:

Jan. 2009 – Feb. 2010 Assistenzärztin der Anästhesie in der Orthopädischen Klinik München-Harlaching
Seit März 2010 Assistenzärztin der Anästhesie im Städtischen Klinikum München-Harlaching

Ehrenamtliche Tätigkeiten:

Seit 2003 Mitarbeit bei der Johanniter-Unfall-Hilfe München, dort vor allem im Bereich Sanitätsdienste, Rettungsdienst und Ausbildung.
Dez. 2005 Lehrgang zum Rettungsdiensthelfer erfolgreich bestanden.
Feb. 2007 Fluthilfe-Einsatz in Mocambique mit Humedica