

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

# **Diagnosestellung des Muckle-Wells-Syndroms (MWS) – altersabhängige Variation des Phänotyps**

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

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

**vorgelegt von  
Samba, Samuel Dembi  
2020**

Dekan (komm.): Professor Dr. D. Wallwiener

Berichterstatler: Professor Dr. J. Kümmerle-Deschner

Berichterstatler: Professor Dr. C. Deuter

Tag der Disputation: 13.05.2020



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	3
1.1	Autoinflammatorische Erkrankungen.....	6
1.2	CAPS .....	9
1.2.1	Pathogenese .....	9
1.2.2	FCAS.....	11
1.2.3	MWS.....	12
1.2.4	CINCA/NOMID .....	13
1.2.5	CAPS als Kontinuum .....	15
1.2.6	Wirkung von IL-1 $\beta$ .....	15
1.2.7	Therapie .....	16
2	Ziel der Studie.....	18
3	Material und Methoden .....	19
3.1	Studiengestaltung .....	19
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
3.3	Datenerhebung mittels Fragebogen „MWS-Fragebogen“ .....	20
3.3.1	Grundlegende formale Gliederung des MWS-Fragebogens.....	22
3.3.2	Inhaltliche Gliederung des MWS-Fragebogens .....	24
3.4	Datenerhebung mittels Aktensichtung .....	25
3.5	Statistische Analyse .....	26
3.5.1	Analyse der Prädiktoren .....	26
3.5.2	Korrespondenz-Analyse .....	26
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Studiengestaltung .....	28
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	28
4.3	Auswertung des Fragebogens .....	28
4.4	Kohortendifferenzierung Adult-MWS und Pediatric-MWS .....	28
4.5	Bildung und Sozioökonomischer Status.....	29
4.6	Klinischer Phänotyp.....	29
4.7	Präklinische Evaluation und diagnostischer Prozess .....	30
4.7.1	Konsultierte Ärzte vor Diagnose MWS .....	30
4.7.2	Diagnosen vor MWS.....	30

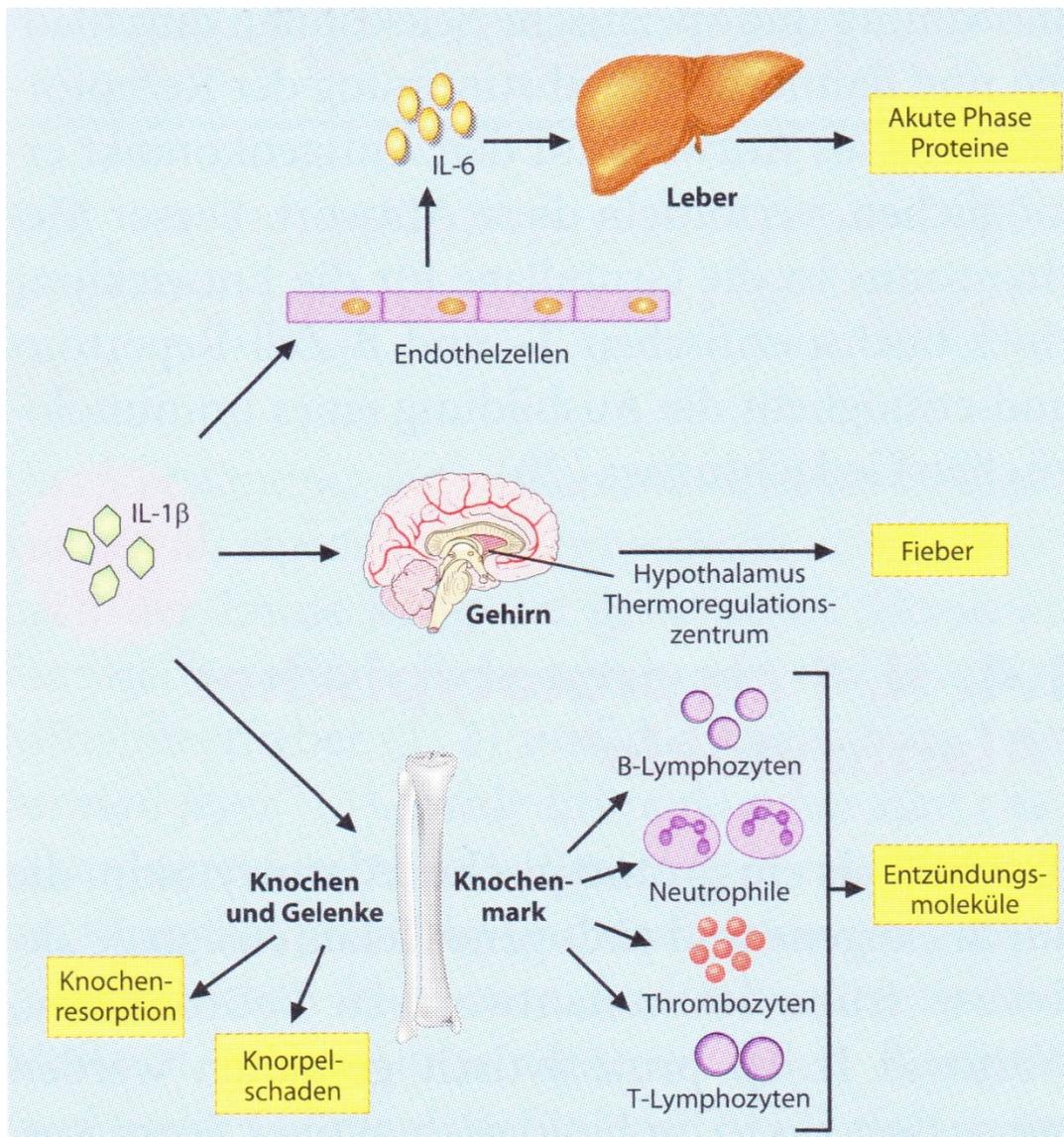
4.7.3	Auf das Referenzzentrum bezogene Daten.....	31
4.8	Statistische Analyse .....	31
4.8.1	Prädiktionsanalyse .....	31
4.8.2	Korrespondenz-Analyse .....	31
4.9	Evaluation der Patientenmeinung .....	34
4.9.1	Allgemeines.....	34
4.9.2	Dauer des diagnostischen Prozesses .....	34
4.9.3	Aufklärung über MWS .....	35
4.9.4	Medizinische Betreuung .....	35
4.9.5	Lebensqualität.....	35
5	Diskussion .....	36
5.1	Zusammenfassung.....	36
5.2	Kohortenbeschreibung und präklinische Evaluation.....	37
5.3	Bildung und Sozioökonomischer Status.....	37
5.4	Klinische Präsentation von MWS im Kontext anderer Studien.....	38
5.5	Statistische Analyse .....	38
5.6	Patientenmeinung .....	39
5.7	Eine neue differenziertere MWS-Einteilung.....	39
5.8	Grenzen der Studie .....	43
5.9	Schlussfolgerung.....	43
6	Anhang .....	45
6.1	Tabellen.....	46
6.2	Weitere Abbildungen .....	51
7	Fragebögen.....	55
8	Literaturverzeichnis.....	73
9	Verzeichnisse.....	79
9.1	Abkürzungen .....	79
9.2	Abbildungen .....	80
9.3	Tabellen.....	82
10	Danksagung.....	83

# 1 Einleitung

Das Muckle-Wells-Syndrom (MWS) ist eine seltene Erkrankung, die den autoinflammatorischen Erkrankungen (AID, autoinflammatory diseases) zugeordnet wird [1]. Es ist eine Unterform der Cryopyrin assoziierten Syndrome (CAPS), welche in der Literatur mit einer Prävalenz von 1:360.000 angegeben werden [2]. Die genaue Prävalenz und Inzidenz des Muckle-Wells-Syndroms sind jedoch nicht bekannt. Die Inzidenz wird auf etwa 1:1.000.000 geschätzt, bei hoher Dunkelziffer [3].

Im Jahre 1962 wurde das MWS erstmalig von Thomas James Muckle und Michael Vernon Wells beschrieben. In ihren Fallbeschreibungen von 9 Familienmitgliedern beschrieben sie eine ursprünglich als charakteristisch für das MWS angesehene Symptom-Trias bestehend aus Urtikaria, Innenohrschwerhörigkeit und Amyloidose der Nieren [4]. Später zeigte sich, dass MWS sich in mehr als diesen drei Symptomen manifestieren kann, und dass sowohl die Innenohrschwerhörigkeit als auch die Amyloidose der Niere bereits Langzeitschäden bei fehlender Therapie darstellen. Die Urtikaria hingegen ist ein klassisches Symptom der initialen Krankheitsmanifestation.

Die krankheitsverursachende genetische Ursache des MWS konnte 2001 identifiziert werden [5]. Bei vielen Patienten mit MWS findet sich eine Mutation im *NLRP3*-Gen welches für das Protein Cryopyrin codiert. Cryopyrin ist Teil des „Inflammasoms“, eines regulatorischen intrazellulären Proteinkomplexes. Cryopyrin ist ein Schlüsselprotein der IL-1 $\beta$ -Regulation. Eine Mutation in *NLRP3* führt zu Aktivitätsverstärkung („gain-of-function“), sodass es zu einer überschießenden pro-inflammatorischen Reaktion durch vermehrte IL-1 $\beta$ -Sekretion kommt. Die inflammatorische Wirkung von IL-1 $\beta$  ist für Symptome wie Hautausschlag, Urtikaria und Fieber bei MWS verantwortlich.



**Abbildung 1: Wirkorte und Wirkung von IL-1-β. IL-1-β wirkt auf: 1. Gehirn (Hypothalamus – Fieber und Schmerz fördernd; 2. Knochen – Knochenresorption und Knorpelschäden; 3. Immunzellen – Bildung und verstärkte Aktivierung; 4. Endothelzellen – Ausschüttung von Interleukin (IL)-6 [6].**

Durch den Einsatz von IL-1 Inhibitoren gelingt es, diese überschießende proinflammatorische Wirkung von IL-1β zu begrenzen [7], [8], [9]. Die Entstehung von IL-1β vermittelten Reaktionen wie Knochenresorption und Knorpelschäden, Fieber, Myopathien, Arthralgien, die verstärkte Bildung proinflammatorischer Immunzellen, vermehrte Ausschüttung von IL-6, Innenohrschwerhörigkeit und Nierenamyloidose durch IL-1-Blocker wird verhindert [10].

Das MWS ist eine von drei Entitäten, die unter „CAPS“ (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome) zusammengefasst werden. Es handelt sich um

Erkrankungen, die dieselbe genetische Ursache wie MWS haben können, denen oft eine Mutation im *NLRP3*-Gen zugrunde liegt, die sich aber in Art und Schweregrad der klinischen Erscheinung erheblich unterscheiden können. Es wird differenziert zwischen FCAS („familial cold autoinflammatory syndrome“), der schwächsten CAPS-Ausprägung; MWS („Muckle-Wells-Syndrom“), die CAPS-Erkrankung mittleren Schweregrades; und NOMID/CINCA („neonatal-onset multisystem inflammatory disease“ bzw. synonym „chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome“), was den schwersten CAPS-Phänotyp beschreibt [11]. Die Übergänge zwischen den drei CAPS-Entitäten sind fließend.

Bevor im Detail auf MWS und die zugrundeliegenden Mechanismen und die adäquate Therapie eingegangen wird, soll im Folgenden CAPS im Gesamtkontext der autoinflammatorischen Erkrankungen betrachtet werden.

## 1.1 Autoinflammatorische Erkrankungen

Autoinflammatorische Erkrankungen (AID) sind klinisch durch Symptome wie wiederkehrende Fieberepisoden und eine systemische Entzündungsreaktion charakterisiert. Im Gegensatz zu Autoimmunerkrankungen können im Blut von Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen normalerweise jedoch keine erhöhten Antikörpertiter gemessen werden [12]. Der Unterschied zwischen autoimmun bedingten Erkrankungen und AID liegt in der Ursache der Störung. Während bei Autoimmunerkrankungen eine Störung des adaptiven, durch Antikörper vermittelten Immunsystems vorliegt, besteht die Ursache der AID in einer Störung des angeborenen Immunsystems [13].

Bei vielen autoinflammatorischen Erkrankungen liegen Gendefekte vor, die eine Schlüsselrolle in der Regulierung der körpereigenen Entzündungsreaktion spielen [14]. In der Internetbasierten Datenbank „infervers“ werden 25 autoinflammatorische Erkrankungen gelistet mit bislang bekannten 1640 Gen-Sequenzvarianten (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>, letzter Zugriff Juni 2018).

Die Wahrnehmung autoinflammatorischer Erkrankungen als eigenständiges Krankheitsspektrum begann 1997 mit Beschreibung der genetischen Ursache des FMF (familiäres Mittelmeerfieber). Es wird vor allem autosomal-rezessiv vererbt und ist charakterisiert durch Fieberschübe mit einer Dauer von 12-72 Stunden [6]. Das Fieber geht meist mit Serositiden einher (Peritonitis, Pleuritis und Arthritis). FMF ist die häufigste autoinflammatorische Erkrankung, die wegen der wiederkehrenden Fieberschübe auch als periodisches Fiebersyndrom klassifiziert wurde. Die Charakterisierung „autoinflammatorisch“ erfolgte erst zwei Jahre später als Mutationen als Ursache der Erkrankung „TRAPS“ (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome) entdeckt wurde. Diese Erkrankung geht auf Missense-Mutationen im *TNFRSF1A*-Gen (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 1A) zurück. Dieses Gen kodiert für den Tumornekrosefaktor-Rezeptor. Mutationen in diesem Gen gehen einher mit lang anhaltenden Fieberepisoden, Peritonitis, Pleuritis, Arthritis, wandernden Erythemen oder periorbitalen Ödemen. Der Tumor-Nekrose Faktor hat verschiedene Aufgaben im Immunsystem und ist ein Induktor für Leukozytenaktivierung und Zytokinsekretion. Die für Autoimmunerkrankungen

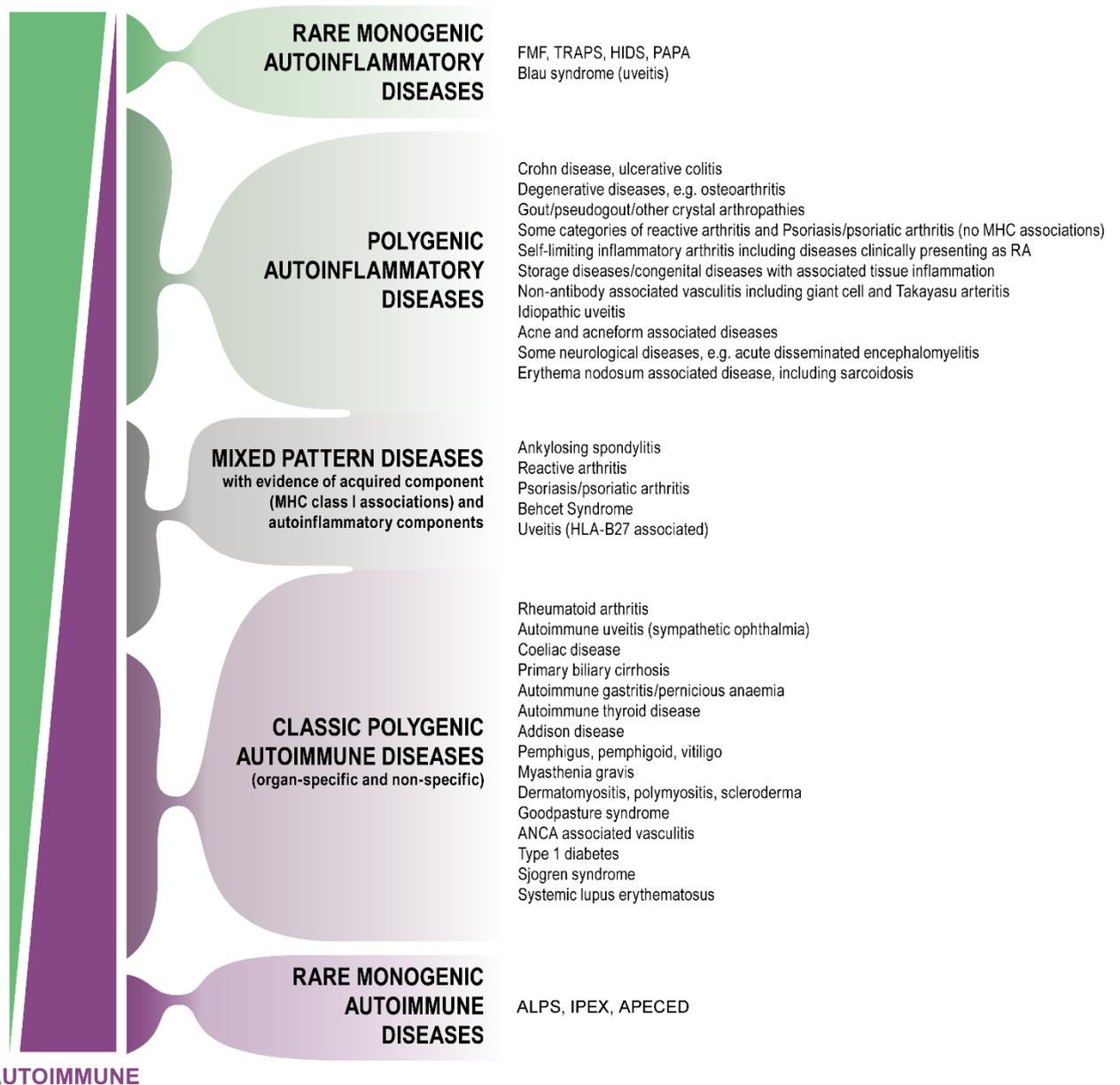
typischen Auto-Antikörper und die entsprechende T-Zell-Aktivierung bleibt jedoch aus [15].

Die Inflammation spielt bei den AID eine entscheidende Rolle und kann sich je nach Erkrankung in unterschiedlicher Weise manifestieren. Daher kann man autoinflammatorische Erkrankungen in mindestens zwei Untergruppen aufteilen. Zum einen autoinflammatorische Erkrankungen mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Periodizität des Fiebers (zum Beispiel FMF, CAPS, TNF-Rezeptor assoziiertes Syndrom) und in autoinflammatorische Erkrankungen ohne beobachtete Periodizität des Fiebers (zum Beispiel Blau Syndrom, Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, systemische JIA (juvenile idiopathische Arthritis)) [6].

Nach der Entdeckung der genetischen Ursachen von FMF und TRAPS wurden weitere autoinflammatorische Erkrankungen detektiert und sowohl klinisch als auch genetisch analysiert. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl autoinflammatorischer Erkrankungen mit charakteristischen Symptomen und zugrunde liegender Ursache.

Eine eindeutige Differenzierung zwischen autoinflammatorischen Syndrome und Autoimmunerkrankungen ist doch nicht immer möglich, d.h. sie können nicht völlig voneinander isoliert betrachtet werden. Die Wahrnehmung als Kontinuum immunologischer Erkrankungen wurde 2006 von McGonagle und McDermott postuliert (siehe Abbildung 2) [16]. Es z.B. ist nicht ausgeschlossen, dass bei manchen autoinflammatorischen Erkrankungen auch Auto-Antikörper vorkommen und dass eine als autoimmun eingestufte Erkrankung auch Züge von AID aufweisen kann (z.B. Uveitis).

## AUTOINFLAMMATORY



**Abbildung 2: Monogenetische AID sind weitestgehend durch lokale gewebespezifische Faktoren determiniert. Für seltene monogenetische Autoimmunerkrankungen wird die Krankheit vor allem durch eine Reaktion des adaptiven Immunsystems hervorgerufen. Die klinische Manifestationsdiversität der immunologischen Erkrankungen, ist vermutlich der variablen Beteiligung autoinflammatorischer und autoimmuner Faktoren geschuldet. Es gibt beispielsweise genetische und molekulargenetische Hinweise, dass die Uveitis drei von vier der oben aufgeführten Kategorien zugeordnet werden kann (eine Ausnahme bildet die Gruppe der seltenen monogenetischen Autoimmunerkrankungen. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit ist lediglich ein kleiner Teil der immunologischen Erkrankungen aufgeführt. Dieses Schema erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit [16].**

## 1.2 CAPS

Unter CAPS werden Erkrankungen zusammengefasst, die auch als Cryopyrinopathien bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um eine Zusammenfassung der 3 Entitäten MWS, FCAS und CINCA/ NOMID. Weltweit wird eine Inzidenz von 1-2 Fälle/Mio./Jahr angegeben [17]. Die Dunkelziffer wird deutlich höher geschätzt. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Cryopyrin hat eine wichtige Funktion in der Regulierung von Entzündungsreaktionen und spielt eine Schlüsselrolle bei der Freisetzung von IL-1 $\beta$  [14].

### 1.2.1 Pathogenese

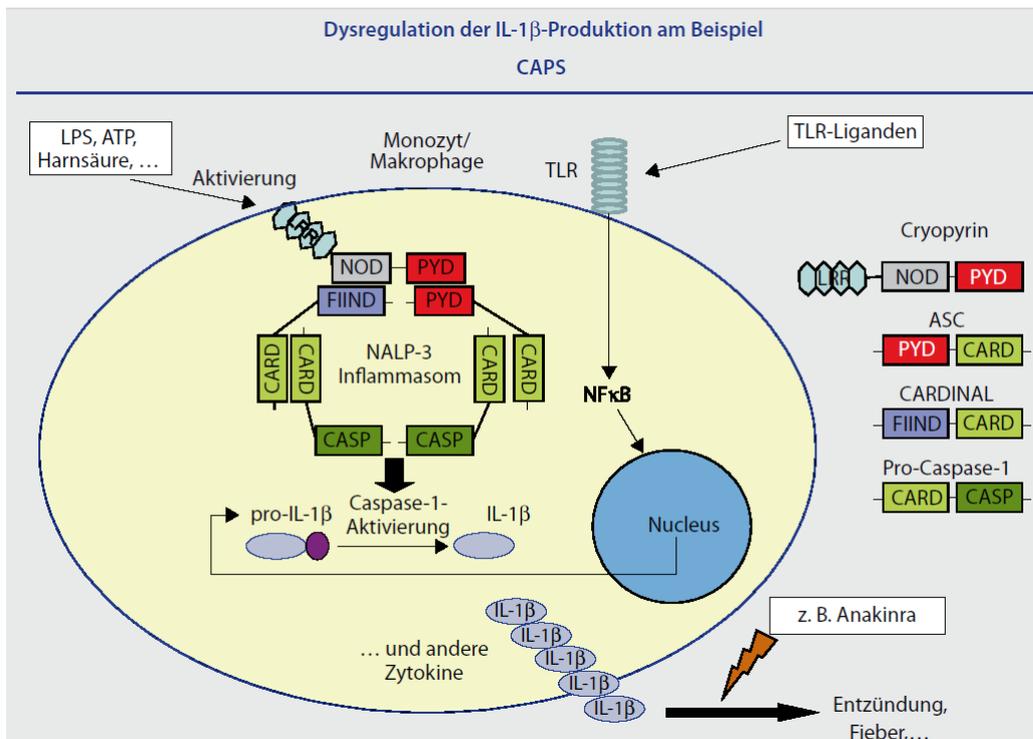
Den Cryopyrinopathien liegt zumeist eine Mutation im *NLRP3*-Gen (Synonym: *CIAS1*-Gen cold-induced autoinflammatory syndrome 1) im Genlokus *1q44* zugrunde [11]. Sie werden autosomal dominant vererbt oder können durch de novo Mutationen entstehen [18]. Es sind aktuell 178 Sequenz-Varianten im *NLRP3*-Gen bekannt.

Das *NLRP3*-Gen codiert für das Protein Cryopyrin, welches auch als NALP3 (NACHT, leucine-rich-repeat and pyrin domains containing protein 3) bezeichnet wird (Schematische Darstellung des Inflammasoms in Abbildung 4). Es gehört zu den NLRs (nod-like-receptors) und ist somit ein Teil der angeborenen Immunabwehr. Wie TLRs (toll-like-receptors) ist es an der Erkennung von PAMPs (Pathogen-assoziierten molekularen Mustern) beteiligt. NLRs und TLRs unterscheiden sich in der Lokalisation zur Zelle [13]. Während TLRs an die Zellmembran gebunden sind und pathogene Strukturen außerhalb der Zelle erkennen, finden sich NLRs gelöst im Zytoplasma und sind zuständig für die intrazelluläre Detektion pathogener Faktoren. NLRs und TLRs sind über Inflammasome verbunden [19]. Es wurden bislang drei Klassen von NLRs identifiziert: NLRP (Nucleotid-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin containing domain), NOD (Nucleotide-binding oligomerization domain) und NAIP (neuronal apoptosis inhibitor factors). Der Aufbau folgt bei allen drei NLRs dem gleichen Muster, die auf ihren Eigenschaften als Proteine basieren. Am N-Terminus befindet sich eine Domäne die als Effektor fungiert. Am C-Terminus befindet sich die leucinreiche Sequenz (LRR, leucine rich repeat).

Dazwischen befindet sich eine Nukleotid bindende Domäne (auch als NACHT bezeichnet) [17].

Die größte Gruppe stellen die NLRPs dar, die allesamt eine namensgebende Pyrin-Domäne am N-Terminus besitzen. Sie sind Teil der Inflammasome und von zentraler Bedeutung für deren Funktion. Inflammasome sind große intrazelluläre Proteinkomplexe, die Informationen von TLRs und NLRs integrieren und weiterverarbeiten. Es gibt unterschiedliche Inflammasome, die sehr heterogene Aufgaben erfüllen. Sie führen in den meisten Fällen zu einer Aktivierung von Caspasen. Welche wiederum Zytokine aktivieren. Das Cryopyrin-Inflammasom aktiviert Caspase-1, welches pro-IL-1 $\beta$  in IL-1 $\beta$  wandelt und noch weitere Zytokine aktiviert. Neben NLRP3 und Caspase-1 enthält das Cryopyrin-Inflammasom noch die Komponenten CARDINAL (CARD inhibitor of NF- $\kappa$ B-activating ligands) und ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) als Bindeglied zwischen NLRP3 und Caspase-1 [17].

Bei Aktivierung von *NLRP3* wird Procaspase-1 in Caspase-1 umgewandelt. Dies führt zur Überführung von Pro-IL-1 $\beta$  in IL-1 $\beta$ , einem der stärksten Entzündungsmediatoren. Darüber hinaus wird durch eine TLR-Stimulierung NF $\kappa$ B aktiviert, was wiederum zur Bildung von Pro-IL-1 $\beta$  und weiteren Zytokinen führt. Welche Schritte im Detail dazu führen, dass durch die Mutation im *NLRP3*-Gen zu viel IL-1 $\beta$  entsteht ist noch nicht vollständig geklärt [20]. Aktueller Stand der Forschung ist, dass Mutationen im *NLRP3*-Gen das feine Zusammenspiel dieses komplexen Systems erheblich stören und die IL-1 $\beta$  hemmende Wirkung von Cryopyrin aussetzt und so eine IL-1 $\beta$ -Ausschüttung potenziert wird. Daher die Charakterisierung als „gain-of-function“-Mutation [13].



**Abbildung 3: Dysregulation der IL-1 $\beta$ -Produktion am Beispiel von CAPS [21].**

Je nach Mutation des Genotyps sowie Exposition gegenüber auslösenden äußeren Faktoren (beispielsweise Kälte, oder Stress und Infekt) äußert sich der resultierende Phänotyp sehr unterschiedlich [22].

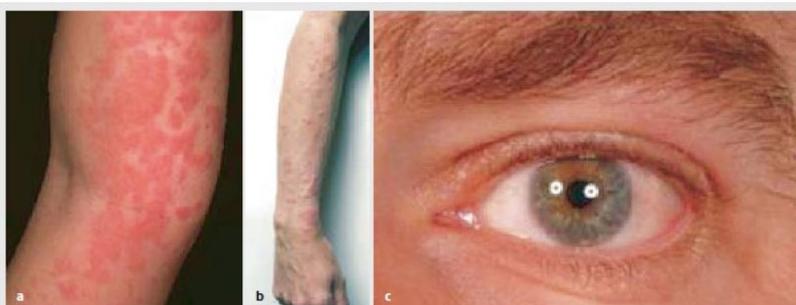
### 1.2.2 FCAS

FCAS (Familiäre Kälteurtikaria) wurde 1940 erstmals beschrieben, verläuft mild und ist gekennzeichnet durch eine kälteinduzierte Urtikaria. Die Symptome halten in der Regel nicht länger als einen Tag an und können durch Beendigung der Kälteexposition beendet werden ohne dass weitere Maßnahmen ergriffen werden müssen. Dabei ist die Schwere der Symptomausprägung abhängig von der Intensität der Kälteexposition (z.B. plötzliche Temperaturabfälle oder Klimaanlage) und tritt meist mit zeitlichem Versatz zum auslösenden Reiz auf. Zusätzliche Symptome sind zumeist subfebrile oder leicht febrile Temperaturen, Muskelschmerzen, Polyarthralgien und ein allgemeines Unwohlsein. Kopfschmerzen und Konjunktivitis werden auch beschrieben. FCAS tritt meist bereits nach der Geburt in Erscheinung. Organschäden sind im Verlauf eher selten zu beobachten [23]. Hautbiopsien von betroffenen Patienten zeigen in der histologischen Analyse charakteristische neutrophile Infiltrate [24].

### 1.2.3 MWS

MWS nimmt unter den CAPS-Entitäten einen mittleren Schweregrad ein. Es wurde zuerst 1962 beschrieben. Bezeichnend sind ein urtikarielles Exanthem, wiederkehrendes Fieber, Muskelschmerzen, Gelenkbeschwerden, Beteiligung der Augen in Form einer Konjunktivitis (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6) sowie die Innenohrschwerhörigkeit. MWS manifestiert sich zumeist in der Kindheit [17]. Spätere Manifestationszeitpunkte auch in der 3. Lebensdekade sind beschrieben worden. Auslösende Faktoren von Krankheitsschüben können Infekte, Schlafentzug, Kälte oder Stress sein [14]. Der genaue Zusammenhang zwischen auslösenden Faktoren und zellulärer, pathophysiologischer Aktivierung ist nur zum Teil nachvollzogen.

In der Regel sind die Beschwerden von mittlerer Dauer (bis zu 3 Tage) mit großen interindividuellen Abweichungen. Es gibt unterschiedliche Krankheitsverläufe. Meist folgt auf einen Krankheitsschub ein symptomfreies Intervall oder ein Intervall mit nicht ganz abgeklungenen Symptomen. Eine ausgeprägte Fatigue ist bei MWS häufig anzutreffen [11]. Ein großer Teil der Patienten leidet an einer fortschreitenden Innenohrschwerhörigkeit, also einem Hörverlust im Hochtonbereich [25], deren Ursachen noch nicht vollständig geklärt werden konnten (siehe Abbildung 7). Von dieser Schwerhörigkeit sind bis zu 70% der Patienten im Verlauf betroffen. Etwa 20 – 30 % der MWS-Patienten erleiden im Laufe ihres Lebens eine Amyloidose [25], die mit nephrotischem Syndrom und sogar Nierenversagen einhergehen kann [22].



**Abbildung 4: Muckle-Wells-Syndrom. a) und b) Urtikarielles Exanthem, c) Konjunktivitis [11].**



Abbildung 5: Typischer makulopapulöser Ausschlag einer CAPS-Patientin [26].

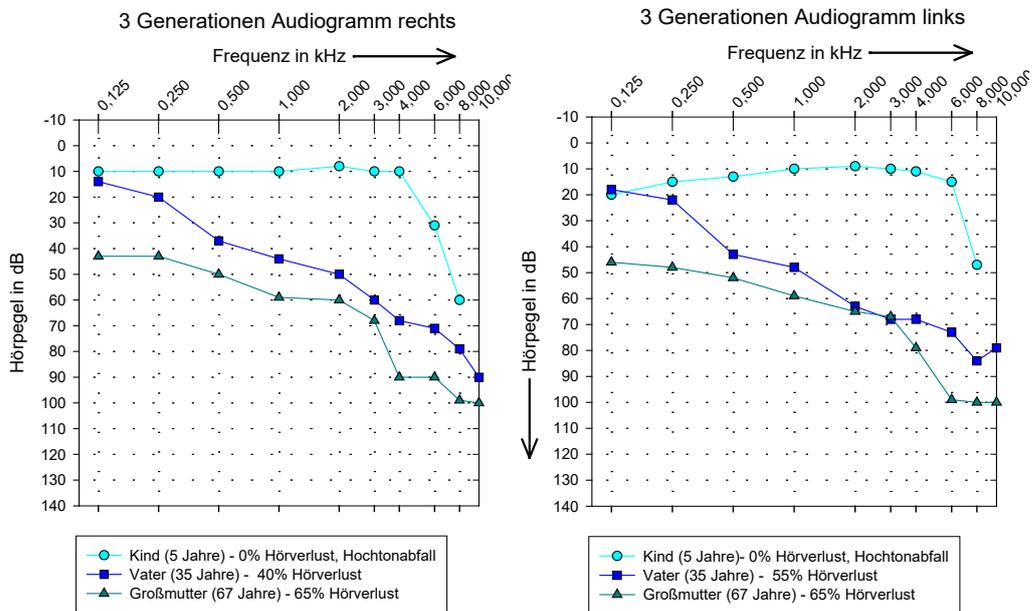


Abbildung 6: Überlagerte Hörschwellenmessungen von 3 Generationen einer Familie: Kind (5 Jahre), Vater (35 Jahre), Großmutter (67 Jahre); Altersangaben beziehen sich auf den Untersuchungszeitpunkt. Auffällig ist die Innenohrschwerhörigkeit, i.e. die Hörschwellensenkung im Hochtonbereich [27].

## 1.2.4 CINCA/NOMID

CINCA/ NOMID stellt den schwersten Phänotyp dar. Es wurde erstmals 1975 beschrieben und 1981 definiert (Zitat Prieur 1981). Es tritt unmittelbar nach der Geburt in Erscheinung und wurde ursprünglich charakterisiert als eine Trias bestehend aus einer nicht juckenden, multiformen, migratorischen Effloreszenz aus Papeln und Plaques, die das ganze Leben über persistiert, schwerer Arthropathie und Entzündung des zentralen Nervensystem [17]. Die Gelenkbeschwerden reichen von Schwellungen bis hin zu Deformationen der

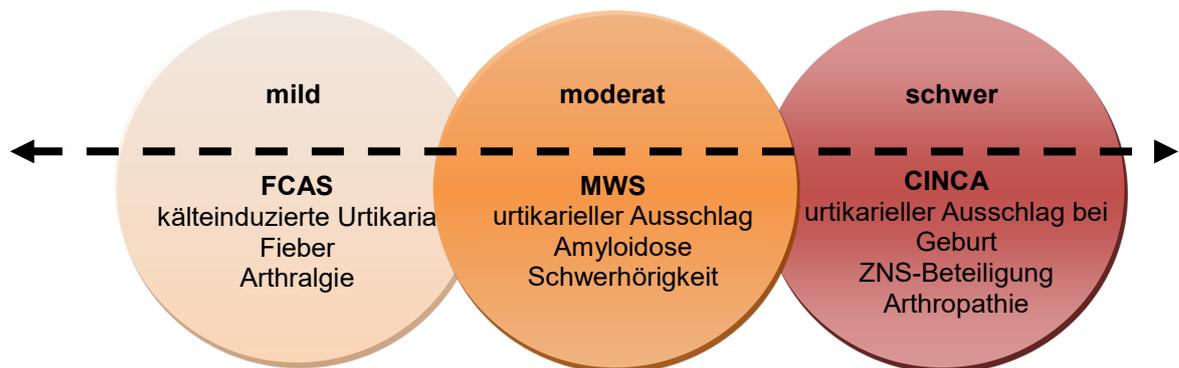
Gelenke. Wegen einer Fehlregulation des Knochenwachstums kommt es im Bereich der Epiphysen zu einer epiphysalen Dysplasie. Diese Deformierungen können zu erheblichen Bewegungseinschränkungen führen. Die ZNS-Beteiligung äußert sich in einer aseptischen Meningitis, vermehrtem Hirndruck und daraus resultierendem Papillenödem sowie Kopfschmerzen. Im weiteren Krankheitsverlauf kann es aufgrund des pathologisch gesteigerten intrakraniellen Drucks zu einer Zerstörung des Sehnervs kommen. Eine Innenohrschwerhörigkeit kann sich schon sehr früh manifestieren. Viele Patienten leiden an einem kognitiven Entwicklungsdefizit bis hin zu einer geistigen Behinderung. Aufgrund der persistierenden Entzündungsreaktion kann es als Langzeitschaden zur Ausbildung einer Amyloidose kommen [28]. Wenn eine adäquate Therapie nicht frühzeitig eingeleitet wird beträgt die Mortalität 20 % im Kindesalter [17].

In einem Fallbericht [29] wurde eindrucksvoll dargestellt, wie nah die einzelnen CAPS-Entitäten nicht nur molekulargenetisch sondern auch in ihrer klinischen Manifestation zusammen hängen. Ein Patient wies von Geburt an eine nicht juckende Urtikaria auf und häufige Fieberepisoden machten sich kurz darauf bemerkbar, einhergehend mit intermittierender Intensivierung der Ausschläge. Im Alter von 15 Jahren manifestierte sich eine progressive Innenohrschwerhörigkeit, welche das Tragen von Hörgeräten notwendig machte. Außerdem zeigten sich Deformitäten der Nase, der Finger und des Schädelknochens. Eine Bildgebung des Schädels offenbarte eine Hirnatrophie aber es war lediglich eine leichte Entwicklungsretardierung festzustellen. Die Entzündungsreaktion zeigte sich im Blut durch erhöhte CRP-Werte und molekulargenetisch konnte eine Mutation im *NLRP-3*-Gen festgestellt werden.

Bei diesem Patienten spricht das intermittierende Auftreten des Ausschlags für ein MWS, die anderen Symptome jedoch für CINCA/NOMID. Die Unterscheidung des MWS-typischen Ausschlags ist jedoch nicht immer von dem bei CINCA/NOMID beobachteten zu unterscheiden. Dieser Fall ist ein Beispiel dafür, dass bei CAPS keine festen Grenzen zwischen den Entitäten existieren und Patienten somit Merkmale verschiedener Entitäten aufweisen können. Je nach Schwere und Fortschritt der Erkrankung kann mittels IL-1-Blockern der Krankheitsverlauf gehemmt und die Entstehung von Folgeschäden vermieden werden.

### 1.2.5 CAPS als Kontinuum

FCAS, MWS und NOMID/CINCA werden nicht mehr als drei eigenständige Erkrankungen betrachtet, sondern werden als Kontinuum wahrgenommen, in dem es auch zu Überschneidungen kommt (siehe Abbildung 3) [29].



**Abbildung 7: Kontinuum der Cryopyrinopathien [1] abgewandelt. Schematische Darstellung der CAPS-Symptome: CAPS aufgefasst als Kontinuum, in dem Überlappungen zwischen den einzelnen Entitäten möglich sind und die Realität somit besser darstellt, im Gegensatz zum ursprünglich postulierten Modell der eigenständigen und voneinander unabhängigen Entitäten.**

Bei manchen CAPS-Patienten gelingt der Nachweis einer ursächlichen NLRP3-Mutation nicht. Dies lässt weitere noch unentdeckte Mutationen vermuten oder die Beteiligung weiterer Gene, oder das Vorliegen sogenannter somatischer Mosaik. Im Falle von NOMID betrifft dies bis zu 40% der Patienten [26], [30].

### 1.2.6 Wirkung von IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$  wird vor allem in Monozyten, Gewebsmakrophagen und dendritischen Zellen gebildet und hat eine proinflammatorische Wirkung [31]. Einen wichtigen Gegenspieler für eine geregelte Inflamationsregulation bildet der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1 Ra). Ein Ungleichgewicht im Zusammenspiel von IL-1 und IL-1-Ra kann bei autoinflammatorischen Erkrankungen den Schweregrad des Phänotyps bestimmen.

IL-1 $\beta$  spielt im Körper an unterschiedlichen Stellen eine wichtige Rolle bei der Regulation von Stoffwechselprozessen. Aus den Wirkungen dieses Zytokins lassen sich die Folgen einer exzessiven Sekretion herleiten und bei

autoinflammatorischen Erkrankungen wie CAPS auch in der klinischen Manifestation beobachten. Zu den Aufgaben von IL-1 $\beta$  gehört unter anderem die Regulation von Fieber und Schmerz im Hypothalamus, Resorption von Knochen und Abbau von Sehnen, Bildung und verstärkte Aktivierung von Immunzellen und die Induktion der Ausschüttung von Interleukin-6 aus Endothelzellen (siehe Abbildung 1, Seite 15) [32].

Aus diesen Funktionen erklären sich die für CAPS typischen primären Symptome wie rezidivierende Fieberschübe und muskuloskeletale Beschwerden, sowie die sekundären, aus der lang anhaltenden Entzündungsreaktion resultierenden Komplikationen wie die AA-Amyloidose mit konsekutiver Niereninsuffizienz bei Persistenz der Entzündungsreaktion.

### **1.2.7 Therapie**

Um CAPS zu behandeln wurden in der Vergangenheit verschiedene Ansätze verfolgt. Es wurden Antihistaminika, NSAIDS bis hin zu Immunsuppressiva wie zum Beispiel Colchicin angewandt [1] [13]. Mit immer besserem Verständnis der Erkrankung kamen spezifischere Therapien zum Einsatz. So wird nun gezielt in die Signalkaskade von IL-1 $\beta$  eingegriffen. Es gibt derzeit drei IL-1 Inhibitoren deren therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit bei CAPS nachgewiesen ist (Zitate Goldbach-Mansky 2006, Hoffman 2008, Lachmann 2009). Von diesen sind Anakinra und Canakinumab für die Behandlung von CAPS in Europa zugelassen (siehe Abbildung 8) [33].

Der IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra blockiert den IL-1-Rezeptor und verhindert ein Binden der Entzündungsmediatoren IL-1 $\alpha$  und- $\beta$ , sodass eine inflammatorische Wirkung ausbleibt. Anakinra zeigte sowohl eine positive Wirkung auf die Akutsymptome wie Fieber und urtikariellem Exanthem sowie die Regression bereits eingetretener Langzeitschäden im Sinne einer Arretierung der Progression von Innenohrschwerhörigkeit sowie dem Wiedergewinn bereits „verlorener“ Frequenzbereiche [34].

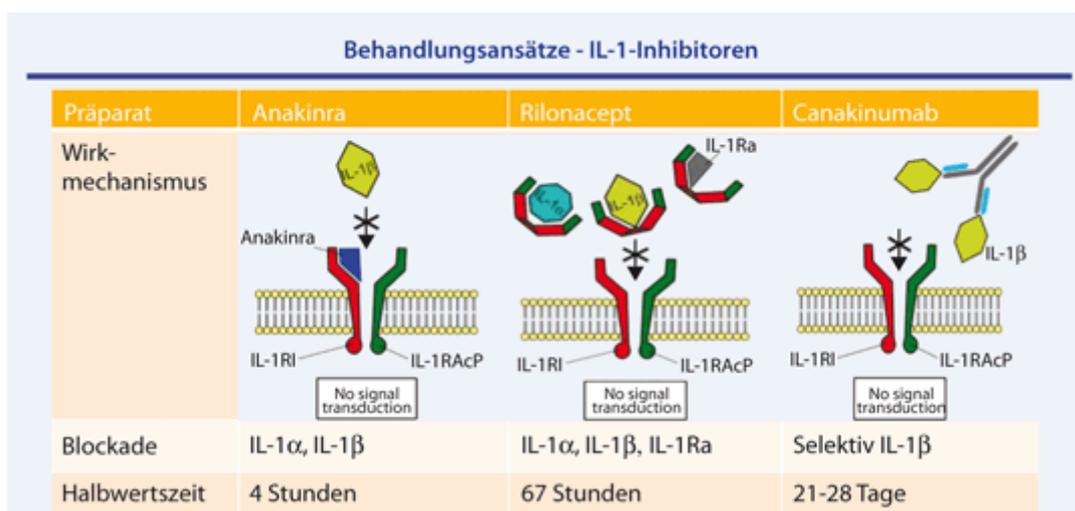
Aufgrund der geringen Halbwertszeit muss Anakinra täglich subkutan verabreicht werden. Dies bedeutet gerade für Patienten im Kindesalter eine große Einschränkung der Lebensqualität. Darüber hinaus wurden bei der Anwendung schmerzende Lokalreaktionen beschrieben [35]. Von der Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) wurde 2013 eine Zulassung für sämtliche

---

CAPS-Erkrankungen erteilt. Somit ist Anakinra auch in Deutschland bei Patienten ab 8 Monaten und einem Gewicht von 10 kg zugelassen [36].

Canakinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Das Wirkungsprofil ist dem von Anakinra vergleichbar, unterscheidet sich jedoch in einem entscheidenden Punkt: Canakinumab blockiert selektiv IL-1 $\beta$ . Ein großer Vorteil ist die lange Halbwertszeit von 21 – 28 Tagen, sodass Canakinumab nur etwa alle 1-2 Monate verabreicht werden muss [10]. Es ist seit Ende 2009 in Europa zugelassen für Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren [37] und mittlerweile auch in den USA.

Ein weiteres Medikament, welches jedoch zur Behandlung von CAPS in Europa nicht zugelassen ist, stellt Rilonacept dar. Es wurde von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) 2008 für Erwachsene zugelassen. Es handelt sich um ein Fusionsprotein, das Merkmale des IL-1 $\beta$ -Rezeptors und Merkmale des zur Bindung von IL-1 $\beta$  benötigten Adapterproteins enthält. Diese Komponenten sind wiederum an ein humanes IgG-Molekül gebunden. Rilonacept bindet an IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und an den IL-1Rezeptor wodurch eine Inflammationsreaktion eingedämmt wird. Die Halbwertszeit beträgt 67 Stunden, sodass es bei Erwachsenen wöchentlich appliziert wird. Die Halbwertszeit bei Kindern beträgt 6,3 Tage [6]. Die fortwährende Erforschung von CAPS führt zu weiteren Erkenntnissen, die wiederum Angriffspunkte für neue Medikamente offenbaren können.



**Abbildung 8: Bisherige Behandlungsansätze bei CAPS. Anakinra, Rilonacept und Canakinumab setzen an unterschiedlichen Stellen bei der Suppression von IL1- $\beta$  an. Anakinra blockiert IL1- $\alpha$  und - $\beta$ , Rilonacept IL-1 $\alpha$ , - $\beta$  und den IL-1-Rezeptor-Antagonist, Canakinumab blockiert selektiv ausschließlich IL-1 $\beta$  [38].**

## 2 Ziel der Studie

Eine frühe Diagnosestellung im Rahmen des MWS ist von essenzieller Bedeutung, sowohl im Hinblick auf die Erleichterung alltäglicher Symptome, die unbehandelt mit erheblichen, alltäglichen Einschränkungen und damit einer reduzierten Lebensqualität einhergehen können, als auch hinsichtlich der Prävention von Langzeitschäden, die zu Behinderungen und zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können (zum Beispiel Innenohrschwerhörigkeit und Amyloidose).

Die Diagnose MWS wird heute zwar immer früher gestellt, jedoch in vielen Fällen trotz moderner molekular-genetischer Analysemethoden immer noch sehr spät [26]. So wurde in einer Analyse des Eurofever-Registers für autoinflammatorische Erkrankungen eine Diagnoseverzögerung bei CAPS-Patienten von bis zu 40 Jahren beobachtet [39].

Das Verständnis des Diagnoseprozesses ist für eine Beschleunigung desselben eine grundlegende Notwendigkeit. Die hier vorliegende Untersuchung eruiert die wichtigsten Etappen der Diagnosefindung im Rahmen des MWS-Syndroms von den ersten Symptomen bis zur endgültigen Diagnose.

Darüber hinaus werden anhand einer multizentrischen Kohorte die Faktoren, die diesen Prozess beeinflussen, analysiert. Die ermittelten demographischen Daten und der sozioökonomische Status der Studienteilnehmer, klinische Symptome, mit dem Referenzzentrum assoziierte Variablen wie der Zugang zu diesem werden hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den diagnostischen Prozess untersucht.

Zum anderen wird eruiert, ob sich beim MWS eine Unterteilung des Phänotyps nachweisen lässt, i.e. in einen pädiatrischen Typ mit einer Diagnosestellung vor dem 18. Lebensjahr (Pediatric-MWS) und einem adulten Typ mit einer Diagnosestellung ab dem 18. Lebensjahr (Adult-MWS), was eine neue Perspektive auf die Erkrankung ermöglicht.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiengestaltung**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Kohorten-Studie an zwei Zentren für autoinflammatorische Erkrankungen. Die beteiligten Zentren waren das autoinflammatorische Referenzzentrum des Universitätsklinikums Tübingen unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner sowie das Referenzzentrum für autoinflammatorische Erkrankungen in Paris, CHU Bicêtre unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Isabelle Koné-Paut. Die Studie umfasst sowohl erwachsene als auch pädiatrische Studienteilnehmer unter 18 Jahren. Das für die Aufnahme in die Studie erforderliche schriftliche Einverständnis wurde von allen Studienteilnehmern eingeholt. Für pädiatrische Patienten war die Unterschrift eines Erziehungsberechtigten notwendig. Die Gesamtheit der verwendeten Daten wurde im Zeitraum von Januar 2010 bis Januar 2011 in den teilnehmenden Zentren erhoben.

Bei allen Studienteilnehmern liegt die genetische Testung für das Vorliegen einer *NLRP3*-Mutation vor. Alle Patienten wurden unter der Leitung erfahrener Rheumatologen nach standardisierten Protokollen diagnostiziert und behandelt. Die für die Studie relevanten Daten wurden mithilfe eines eigens zu diesem Zwecke konzipierten Fragebogens in deutscher und französischer Sprache erhoben. Ergänzende Informationen wurden mittels Einsicht in die Patientenakten gewonnen.

Die Studie wurde nach Prüfung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen unter der Referenznummer 513/2009B01 freigegeben.

### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für den Einschluss in die Studie wurden zwei obligatorische Kriterien definiert, die auf jeden in der Studie berücksichtigten Patienten zutreffen: 1. Das Vorliegen der Diagnose MWS auf der Grundlage des klinischen Bildes. 2. Der Nachweis einer Mutation im *NLRP3*-Gen.

Patienten, die an einer milderen oder schwereren CAPS-Entität als MWS erkrankt waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Dies betrifft zum einen Patienten mit reinem FCAS, beschrieben mit den Symptomen Fieber und Gelenkbeschwerden bei Kälteexposition. Zum anderen wurden Patienten mit reinem NOMID/CINCA nicht in die Studie aufgenommen, also jene Patienten mit Entzündungen der Knochen und daraus resultierenden Deformitäten und zusätzlich chronischer Meningitis. Bei sich überschneidenden Phänotypen wurden FCAS/MWS-Mischformen in die Studie aufgenommen, während MWS/NOMID/CINCA-Overlaps ausgeschlossen wurden. Diese Unterscheidung basiert auf der Beobachtung, dass die Phänotypen von NOMID/CINCA und MWS in einem Großteil der Fälle klinisch weiter auseinander liegen als die Phänotypen von MWS und FCAS. Diese Abgrenzung ermöglicht eine isolierte Betrachtung des MWS, wie in der Zielsetzung dieser Arbeit festgelegt. Durch eine Erweiterung des Analyse-Spektrums um eine relativ stark abweichende Erkrankungs-Entität wie NOMID/CINCA würde das Ergebnis einen zu breiten Querschnitt abbilden und eine möglichst genaue Differenzierung wäre für die genannte Fragestellung nicht mehr in vollem Ausmaß gewährleistet.

### **3.3 Datenerhebung mittels Fragebogen „MWS-Fragebogen“**

Um die individuelle Anamnese und den Prozess der diagnostischen Evaluation für jeden Studienteilnehmer abzubilden, wurde ein Fragenkatalog in Form eines Fragebogens in deutscher und französischer Sprache entwickelt (siehe Fragebogen 2 und Fragebogen 3). Die entsprechende englische Version wurde nicht im Rahmen der Patientenbefragung in Deutschland und Frankreich angewandt. Sie diene einzig der Veröffentlichung des Fragebogens im Rahmen einer Publikation dieser Studie.

Die Datensammlung mithilfe eines einheitlichen Fragebogens ist die Voraussetzung zur gezielten Datenerhebung und schafft eine Vergleichbarkeit der Daten, da jeder Studienteilnehmer den gleichen Fragenkatalog vorliegen hat. Durch die Vorgabe von Antworten wird die Vergleichbarkeit der Daten weiter erhöht. Die meisten Fragen waren geschlossen und stellten entweder eine einfache Antwortmöglichkeit oder eine Mehrfachauswahl zur Verfügung. Offene Fragen wurden nur in begrenztem Umfang verwendet, um eine grundlegende Vergleichbarkeit nicht zu verlieren.

---

Der Fragebogen orientiert sich am bereits validierten MWS-DAS (Muckle-Wells-Syndrome-Disease Activity Score, siehe Fragebogen 1). Die Beantwortung der 16 im MWS-DAS vorhandenen Fragen, gibt Aufschluss über die aktuelle Krankheitsaktivität und die Intensität der Symptome des Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung des Fragebogens. Dabei werden 10 Kategorien, abgefragt: Allgemeinbefinden, Fieber, Augenbeteiligung, Hörminderung, Hautveränderungen, orale Aphten, Gelenkbeschwerden, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Nierenerkrankung. Es werden 0 bis zwei Punkte pro Kategorie verteilt (0 = keine Symptome, 1 = milde Symptome, 2 = schwer ausgeprägte Symptome). Eine milde Krankheitsaktivität liegt vor, wenn weniger als zehn Punkte vorliegen. Überschreitet der MWS-DAS zehn Punkte, wird dies als schwere Krankheitsaktivität gewertet. Die vorliegende Arbeit hat sich hinsichtlich der symptombezogenen Fragen am MWS-DAS orientiert. Der Unterschied zum MWS-DAS liegt darin, dass nicht aktuelle Symptome erfragt wurden, sondern die ersten erinnerlichen Symptome, die mit MWS assoziiert werden können. Es handelt sich also um eine retrospektive, quantitative Erfassung und nicht um eine aktuelle Momentaufnahme wie beim MWS-DAS eigentlich üblich, um den Schweregrad der Erkrankung einzuschätzen. Ziel des vorliegenden MWS-Fragebogens ist nicht ein Therapie-Monitoring sondern ein Symptom-Monitoring. Der MWS-Fragebogen der vorliegenden Arbeit verbindet demnach bewährte, wissenschaftliche Methoden (MWS-DAS) und erweitert diese um neue Fragen, die für das Verständnis des Diagnosefindungsprozesses wichtig sind. Ein zentraler Teil des Fragebogens befasst sich mit der psycho-emotionalen Situation der Patienten im gesamten Verlauf des diagnostischen Prozesses. Eine genauere Erläuterung der einzelnen Elemente des Fragebogens wird in den folgenden Abschnitten dargelegt.

### **3.3.1 Grundlegende formale Gliederung des MWS-Fragebogens**

Nach einer allgemeinen Information über das Ziel der Studie, folgt die Einwilligungserklärung, mit der die Freiwilligkeit der Teilnahme festgehalten wird. Bei Minderjährigen wird die Zustimmung eines Erziehungsberechtigten eingeholt. Über die vertrauliche Behandlung der Daten, sowie über das Recht jederzeit von der Studie ohne Angabe von Gründen mit sofortiger Wirkung zurücktreten zu können, wird der teilnehmende Patient am Anfang in Kenntnis gesetzt. Der Fragebogen ist formal in drei thematische Schwerpunkte untergliedert und umfasst insgesamt 29 Items.

Teil A „Informationen zur Person“ erfragt 8 Items. Es werden allgemeine Informationen zur Person erhoben. Diese umfassen der Reihe nach das Geburtsjahr, das Geschlecht, die Postleitzahl, den Schulabschluss, die weiterführende Fortbildung, den Beruf, das monatliche Einkommen und die Distanz zum nächsten Referenzzentrum für rheumatologische Erkrankungen. Offene Fragen wurden gewählt für das Geburtsjahr, die Postleitzahl, der Beruf und die Distanz zum nächsten rheumatologischen Referenzzentrum. Geschlossene Fragen wurden gewählt für die Items Geschlecht (männlich oder weiblich), Schulabschluss (kein Abschluss, Hauptschule, Realschule, Fachhochschule, Abitur, Sonstiges), weiterführende Ausbildung (Keine Ausbildung, Ausbildung, Studium, Sonstiges) und monatliches Einkommen (unter 1000 Euro, 1000-2000 Euro, 2000-3500 Euro, 3500-5000 Euro, keine Angaben).

Teil B „Ihre Etappen bis zur Diagnosefindung“ erhebt anhand von 12 Items Daten, die mit der Krankengeschichte des Patienten zu tun haben und umfasst folgende Punkte: Erstmaliges Auftreten von Krankheitssymptomen, Art der Symptome, zeitliche Verzögerung von ersten Symptomen bis zum symptombezogenen Arztbesuch, Familienanamnese hinsichtlich CAPS, erste Anlaufstelle nach Symptombeginn, Anzahl der MWS-bezogenen Arztbesuche pro Jahr vor der Diagnose MWS, Art und Reihenfolge anderer Fachrichtungen, die zusätzlich nach dem initialen symptombedingten Arztbesuch konsultiert wurden, Art und Reihenfolge der Diagnosen, die vor der endgültigen Diagnose MWS gestellt wurden, Lebensjahr, in dem die Diagnose MWS gestellt wurde, Fachrichtung, die

die Diagnose MWS stellte, Sicherung der Diagnose und krankheitsbezogene Arztbesuche pro Jahr nach der Diagnose MWS.

Es wurden unterschiedliche Antwortmöglichkeiten, je nach Anforderung der Frage, zur Verfügung gestellt. Offene Frage (ohne Angabe von Antwortmöglichkeiten) waren die Frage nach dem Jahr erstmalig aufgetretener, krankheitsspezifischer Symptome und das Jahr der Diagnosestellung.

Eine einfache Auswahl wurde gewählt bei der Frage nach zeitlicher Verzögerung zwischen Symptombeginn und Arztbesuch (<2 Wochen, <1 Monat, < 3 Monate, < 6 Monate, > 6 Monate), bei der Frage nach weiteren CAPS-Fällen in der Familie (ja, nein, wenn ja welche?), bei der Frage welcher Arzt die erste Anlaufstelle war (Klinik, Allgemeinmediziner/Hausarzt, Kinderarzt, Orthopäde, Rheumatologe, Dermatologe, HNO, andere Fachrichtung), bei der Frage wie viele Arztbesuche jährlich vor der Diagnose MWS nötig waren (1x/Jahr, 2-4x/Jahr, 5-8x/Jahr, 9-12x/Jahr, >12x/Jahr), bei der Frage nach der Fachrichtung, die MWS als Diagnose feststellen konnte (Allgemeinmediziner/ Hausarzt, Kinderarzt, Orthopäde, pädiatrischer/ internistischer Rheumatologe, Dermatologe, HNO, Andere) und bei der Frage nach den krankheitsbezogenen Arztbesuchen nach der Diagnose MWS (1x/Jahr, 2-4x/Jahr, 5-8x/Jahr, 9-12x/Jahr, >12x/Jahr).

Mehrfachnennungen waren möglich bei der Art der Symptome (Verschlechtertes Gesundheitsgefühl, Schlechte Stimmung, Leistungsminderung, Fieberschübe, Kopfschmerzen, Augenerkrankung, Hörminderung, Hautveränderungen, orale Aphten, Gelenkprobleme, Bauchschmerzen, Nierenerkrankung, Sonstiges), bei der Frage nach den unterschiedlichen Fachrichtungen, die vor der Diagnosestellung konsultiert wurden (Allgemeinmediziner/Hausarzt, Pädiatrie, Orthopädie, Rheumatologie, Dermatologie, HNO, Andere), sowie bei der Frage nach den unterschiedlichen Diagnosen, die vor der Diagnose MWS gestellt wurden (Urtikaria, Innenohrschwerhörigkeit, Amyloidose, Uveitis, Konjunktivitis, Arthritis, Rheumatische Erkrankung, Allergische Reaktion, Sonstiges) und bei der Frage nach der Diagnosesicherung (klinisch, molekular-genetisch, sonstiges).

Teil C „Ihre Meinung zum gesamten Hergang“ befasst sich mit der Meinung der Patienten zum gesamten Prozess der Diagnosefindung. Es wird mittels 9 items erfragt, ob der Prozess der Diagnosefindung als zu lang und belastend empfunden wurde, wie gut aufgeklärt die Studienteilnehmer sich nach der Diagnosefindung fühlten, wie zufrieden sie mit der medizinischen Betreuung vor

und nach der Diagnosestellung sind, wie sehr sie sich in ihrer Lebensqualität vor und nach der Diagnosestellung eingeschränkt fühlen und wie gut sie sich zum Zeitpunkt der Befragung in Bezug auf ihre Erkrankung informiert fühlen. Am Ende des Fragebogens wird den Patienten die Möglichkeit gegeben den Fragebogen um weitere, persönlich als wichtig empfundene Punkte zu ergänzen.

Bei der Beantwortung der Fragen bzw. Bewertung der im Teil C formulierten Aussagen ist nur eine Einfachauswahl möglich. Die Antwortmöglichkeiten reichen je nach Frage von nein/ja bis zur Differenzierung ich stimme gar nicht zu, ich stimme überwiegend nicht zu, unentschieden, ich stimme überwiegend zu, ich stimme voll zu.

Diese grundlegende formale Einteilung wurde gewählt, um den Studienteilnehmern die Bearbeitung des Fragebogens durch das Zusammenfassen ähnlicher Informationen zu erleichtern.

### **3.3.2 Inhaltliche Gliederung des MWS-Fragebogens**

Zur besseren Analyse des Fragebogens und zur wissenschaftlichen Auswertung der im Fragebogen erhobenen Daten, ist es sinnvoll eine andere Kategorisierung als die für die Patienten ausreichende formal-thematische Gliederung zu wählen. Der Fragebogen kann hierfür inhaltlich noch feiner und für die Analyse differenzierter in fünf Abschnitte unterteilt werden.

Abschnitt 1 umfasst Daten zur Kohortenbeschreibung. Diese Beschreibung umfasst im Besonderen die folgenden Daten: Anzahl der Studienteilnehmer, Geschlecht der Teilnehmer, Überprüfung der Einschlusskriterien samt genetischer Analyse, das mittlere Alter bei Symptombeginn, das mittlere Alter bei Diagnose von MWS und somit die Differenzierung der Kohorten in Adult-MWS und Pediatric-MWS (Diagnosestellung im Erwachsenenalter oder im Kindesalter), Zeitpunkt der klinischen Diagnose im Durchschnitt, Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Referenzzentrum.

Abschnitt 2 beschreibt Bildung und sozioökonomischen Status der teilnehmenden Patienten. Es wurde nach dem höchsten Bildungsabschluss und nach dem durchschnittlichen monatlichen Einkommen gefragt.

---

Abschnitt 3 befasst sich mit dem Phänotyp und beinhaltet die klinischen Symptome und die daraus folgende funktionelle Beeinträchtigung der Studienteilnehmer. Die erfragten Symptome waren: verschlechtertes Gesundheitsgefühl, Schlechte Stimmung, Leistungsminderung, Fieberschübe, Kopfschmerzen, Augenerkrankung, Hörminderung, Hautveränderungen, Aphten, Gelenkbeschwerden, Bauchschmerzen und renale Beschwerden. Der Zeitpunkt, zu dem die Symptome aufgetreten waren, spielte dabei keine Rolle.

Abschnitt 4 umfasst die präklinische Evaluation und den individuellen diagnostischen Prozess. Dieser Abschnitt kann weiter unterteilt werden in Items, die verbunden sind mit der Vorstellung des Patienten im Referenzzentrum. Dies beinhaltet die Punkte nach Beginn der ersten MWS-spezifischen Symptome zuerst konsultierte Fachrichtung, Anzahl der unterschiedlichen Fachrichtungen, die vor der MWS Diagnose konsultiert wurden, Anzahl der Arztbesuche vor Diagnose MWS und die unterschiedlichen Diagnosen, die vor der endgültigen Diagnose MWS gestellt wurden (endgültige MWS-Diagnose bedeutet klinische MWS-Manifestation sowie nachgewiesene *NLRP3*-Mutation). Zum anderen fallen unter Abschnitt 4 auch auf das Referenzzentrum bezogene Items wie die Distanz zum nächsten Referenzzentrum und die Expertise im Referenzzentrum.

Abschnitt 5 deckt sich mit Teil C hinsichtlich der formal-inhaltlichen Gliederung und setzt sich mit der psycho-emotionalen Situation der Patienten auseinander. Es wird die Patientenmeinung hinsichtlich Länge und Belastung durch den diagnostischen Prozess sowie die Einschätzung zur Lebensqualität vor und nach der Diagnose von MWS sowie die Einschätzung der medizinischen Betreuung vor der Diagnose MWS erfragt.

### **3.4 Datenerhebung mittels Aktensichtung**

Neben der oben beschriebenen Erhebung von Patientendaten mit Hilfe des Fragebogens, wurde nach Genehmigung der beteiligten Patienten eine gründliche Aktensichtung durchgeführt. Im Falle fehlender Informationen konnten so Daten komplettiert werden und zusätzlich wurde die umfassende Betrachtung der Krankengeschichte jedes einzelnen Studienteilnehmers ermöglicht.

---

### **3.5 Statistische Analyse**

Allgemeine Baseline Charakteristika wurden gesammelt und mittels deskriptiver Statistik verglichen. Dies beinhaltet Mediane und Streubereiche für *diskontinuierliche* Variablen. Für kontinuierliche Variablen wurde der Student's T-Test und für kategoriale Variablen wurde der  $\chi^2$  und Fischers Exakt-Test verwendet. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

#### **3.5.1 Analyse der Prädiktoren**

Es wurden potenzielle mit der Diagnose MWS im Erwachsenenalter verbundene Prädiktoren bestimmt. Als solche wurden die Distanz zum Referenzzentrum, die Anzahl an jährlichen Arztbesuchen, das Auftreten von Fieber, von muskuloskeletalen Symptome und einer Schwerhörigkeit angesehen. Alle Prädiktoren wurden mittels uni-variabler Analyse beurteilt. Die Auswahl der Prädiktoren beruhte auf deren statistisch signifikanter Assoziation mit der MWS-Diagnose im Erwachsenenalter. Signifikante Variablen wurden in einer multivariaten logistischen Regression analysiert.

#### **3.5.2 Korrespondenz-Analyse**

Eine weitere Einteilung der MWS-Patienten erfolgte nach dem Alter bei Diagnosestellung. Dabei wurden die klinisch erhobenen Befunde in die Gruppen präpubertär (jünger als 10 Jahre bei Diagnosestellung), adolescent (11 bis 20 Jahre bei Diagnosestellung) und erwachsen (über 20 Jahre bei Diagnosestellung) eingeteilt. Dieser Vergleich orientierte sich an ähnlichen Daten von Cuisset [40]. Zu den klinischen Variablen gehörten die Punkte Reizbarkeit, Fatigue, Fieber, Kopfschmerz, Erkrankungen des Auges Hörverlust, Hautausschlag, muskuloskeletale Beschwerden und Bauchschmerzen. Eine multidimensionale Repräsentation der Assoziationen zwischen den Altersgruppen (präpubertär, adolescent, erwachsen) und den klinischen Symptomen wurde mittels Korrespondenz-Analyse Proc CORRESP durchgeführt. Die Distanz zwischen den Reihenpunkten oder zwischen den Spaltpunkten gibt deren Korrespondenz zueinander an. Computer basiert wurde der Pearson's residual (PR) berechnet, was gleichzusetzen ist mit der Abweichung zwischen der beobachteten konditionellen Symptommhäufigkeit und der erwarteten Symptommhäufigkeit. Je größer der absolute Wert der Residuale

ist, desto größer als erwartet ist die Assoziation zwischen klinischen Befunden und Altersgruppe.

Alle Analysen wurden erstellt mit SAS für Windows Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Studiengestaltung**

Das für die Aufnahme in die vorliegende retrospektive Studie erforderliche schriftliche Einverständnis wurde von allen 34 Studienteilnehmern unterzeichnet. Für pädiatrische Patienten wurde die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten erteilt. Die Gesamtheit der Daten wurde im Zeitraum von Januar 2010 bis Januar 2011 in den teilnehmenden Zentren erhoben.

### **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Bei allen 34 Patienten lag ein MWS-Phänotyp vor und es konnte eine Mutation im *NLRP3*-Gen nachgewiesen werden. Es handelt sich im Detail um die folgenden Mutationen: *R260W* bei 9 Patienten, *E311K* bei 8 Patienten, *A439V* bei 6 Patienten, *V198M* bei 5, *A439M* bei 4 Patienten und *E627G* und *T348M* bei jeweils einem Patienten (siehe Tabelle 2).

### **4.3 Auswertung des Fragebogens**

Die formale Gliederung ist eine Darstellung, die es dem Studienteilnehmer vereinfacht, den Fragebogen als Ganzes auszufüllen. Jedes Item ist nur einer Kategorie zugeordnet. Zur differenzierten, wissenschaftlichen Auswertung wurde danach eine inhaltliche Gliederung verwendet.

Die im Methodenteil bereits beschriebene inhaltliche Gliederung wird im Folgenden anhand der beschriebenen Abschnitte ausgewertet.

### **4.4 Kohortendifferenzierung Adult-MWS und Pediatric-MWS**

Die Studie umfasste eine Kohorte von 34 Patienten, davon waren 16 männlich und 18 weiblich. Das mittlere Alter (Median) bei Symptombeginn lag bei 6 Jahren (bei einer Spanne von 0,5 bis 45 Jahre); das mittlere Alter (Median) bei Diagnosestellung lag bei 31,5 Jahren (bei einer Streubreite von 0,5 bis 75 Jahren). Bei insgesamt 13 Patienten (6 männliche Studienteilnehmer, 7 weibliche Studienteilnehmerinnen) wurden die Diagnose MWS in der Kindheit gestellt, also vor Erreichen des 18. Lebensjahres. Diese Kohorte wird fortan als Pediatric-MWS bezeichnet. Bei 21 Patienten wurde die Diagnose MWS im Erwachsenenalter diagnostiziert (10 männliche Teilnehmer, 11 weibliche Teilnehmerinnen), im

---

Folgenden mit Adult-MWS abgekürzt. Der Median der Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnose MWS ergab unterschiedliche Ergebnisse für Pediatric-MWS und Adult-MWS. In der Gruppe Pediatric-MWS betrug der Median 3 Jahre (Spanne 0 bis 16 Jahre) und in der Gruppe Adult-MWS lag der Median mit 33 Jahren (Streuung 3 – 65 Jahre) erheblich höher. Die klinische Diagnose MWS wurde zwischen 1980 und 2010 gestellt. Der Median lag hier bei 2005.

Die Mehrheit der Patienten (91%) hatte eine positive Familienanamnese in Bezug auf MWS. Dies betrifft sämtliche Patienten in der Gruppe Adult-MWS und 77% in der Gruppe Pediatric-MWS (p-Wert 0,05). Insgesamt 24 Patienten wurden im deutschen Referenzzentrum behandelt und 10 Patienten im französischen. Bei 5 Patienten wurde die Diagnose MWS bereits vor dem ersten Kontakt mit dem Referenzzentrum gestellt (1980, 2002, 2003, 2006, 2007).

#### **4.5 Bildung und Sozioökonomischer Status**

Die Zuhilfenahme des sozioökonomischen Status bei der Auswertung wurde auf die Gruppe Adult-MWS beschränkt, da dieser für die Gruppe Pediatric-MWS aufgrund des jungen Alters der Patienten (per Definition unter 18 Jahre) zum Teil sehr lückenhaft war. Um mögliche Fehlinterpretationen zu vermeiden, wurde dieser Punkt für die gesamte Gruppe Pediatric-MWS nicht berücksichtigt.

Der am häufigsten angegebene Bildungsabschluss war die Mittlere Reife bei 14 Patienten (61%) mit nachfolgender Berufsausbildung. Hochschulreife erreichten 33%, wovon 4 Patienten (17%) einen universitären Abschluss erlangten; 5 (22%) verfolgten keine weitere Ausbildung. Das monatliche Einkommen wurde von 18 Patienten angegeben, wovon neun weniger als 1000 Euro im Monat angaben, sieben 1000 bis 2000 Euro Angaben und bei zwei Patienten ein monatliches Einkommen von zwischen 2000 und 5000 Euro vorlag (siehe Tabelle 2).

#### **4.6 Klinischer Phänotyp**

Insgesamt waren die am häufigsten angegebenen klinischen Merkmale muskuloskeletale Beschwerden (76%), Hautausschlag (65%) und Beeinträchtigungen der Augen (50%). In der Gruppe Pediatric-MWS wurden vor allem muskuloskeletale Einschränkungen (62%), Hautausschlag (62%), wiederkehrendes Fieber (54%) und Kopfschmerzen (46%) genannt. Auch seltenere Symptome wie Bauchschmerzen (31%) wurden angegeben.

Innenohrschwerhörigkeit war bei 15% in dieser Gruppe vorzufinden und Fatigue wurde von keinem Studienteilnehmer angegeben. In der Gruppe Adult-MWS wurden muskuloskeletale Beschwerden (86%) angegeben, Hautausschlag (67%) und Augenbeteiligung (52%). In dieser Gruppe fällt auf, dass Innenohrschwerhörigkeit (52%) und Fatigue (29%) häufiger auftraten. Fieber (33%), sowie Kopfschmerzen (29%) und Bauchschmerzen spielten eine eher eine untergeordnete Rolle (siehe Tabelle 3).

## **4.7 Präklinische Evaluation und diagnostischer Prozess**

### **4.7.1 Konsultierte Ärzte vor Diagnose MWS**

Insgesamt 13 Patienten (38 %) konsultierten nach Auftreten erster Symptome zuerst einen Allgemeinmediziner, 12 Patienten (35%) einen Pädiater und vier Patienten (12 %) wurden zu Beginn im Krankenhaus vorstellig. Der Großteil der Pediatric-MWS Gruppe konsultierte zu Beginn einen Pädiater (77 %) und die Mehrheit der Adult-MWS Gruppe konsultierte zu Beginn einen Allgemeinmediziner. Die mittlere Anzahl (Median) der Fachrichtungen, die nach dem initialen Arztkontakt konsultiert wurde betrug jährlich 2 pro Patient (Spanne 2 bis 5). Ungefähr 62 % der Gruppe Pediatric-MWS hatte mehr als 5 jährliche MWS bezogene Arztbesuche verglichen mit 24 % der Adult-MWS Gruppe (siehe Tabelle 3).

### **4.7.2 Diagnosen vor MWS**

Die ursprünglich gestellten Diagnosen vor der endgültigen Diagnose MWS sind in Abbildung 9 und in Tabelle 3 aufgelistet. Die häufigste Diagnose war Konjunktivitis (44%), gefolgt von nicht näher klassifizierten rheumatologischen Erkrankungen (41%), Innenohrschwerhörigkeit (32%), Urtikaria (26%) und Uveitis (18%). Die Innenohrschwerhörigkeit betreffend gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Pediatric-MWS und Adult-MWS (8% zu 48%). Bezüglich der sonstigen oben genannten Diagnosen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Diagnose MWS wurde bei 5 Patienten (15%) außerhalb des Referenzzentrums gestellt (einmal in der Kohorte Pediatric-MWS und viermal in der Kohorte Adult-MWS).

### **4.7.3 Auf das Referenzzentrum bezogene Daten**

Die durchschnittliche Entfernung zu einem Referenzzentrum betrug 57 km (Streubreite 7 km bis 577 km, ausgehend von der Wohnung des Patienten). In der Gruppe Pediatric-MWS war dies 48 km (10-105 km) und in der Gruppe Adult-MWS 62 km (7-577 km). In 85% der Fälle wurde die Diagnose MWS von einem pädiatrischen oder Erwachsenenrheumatologen gestellt. In der Gruppe Pediatric-MWS waren es 12 Patienten (92%) und in der Gruppe Adult-MWS waren es 17 Patienten (81%). Die klinische Diagnose wurde durch genetische Testung im Referenzzentrum bei allen Patienten bestätigt. Im deutschen Referenzzentrum zeigten von 24 Patienten, 58% einen Pediatric-MWS und 42% den Adult-MWS. Zehn Patienten wurden im französischen Referenzzentrum betreut, 70% erhielten die Diagnose im Erwachsenenalter, 30% im Kindesalter.

## **4.8 Statistische Analyse**

### **4.8.1 Prädiktionsanalyse**

Im Vergleich zur Gruppe Pediatric-MWS gaben Patienten der Gruppe Adult-MWS seltener Fieberschübe an (46% gegenüber 67%,  $p=0,30$ ), häufiger muskuloskeletale Beschwerden an (86% gegenüber 62%,  $p=0,21$ ) und häufiger Fatigue an (29% gegenüber 0%,  $p=0,06$ ). Ein signifikanter Unterschied wurde für die Verschlechterung des Hörvermögens festgestellt (52% in der Gruppe Adult-MWS gegenüber 15% in der Gruppe Pediatric-MWS,  $p=0,03$ ). Patienten, denen die Diagnose MWS im Erwachsenenalter gestellt wurde hatten signifikant weniger Arztbesuche im Jahr vor der Diagnosestellung im Vergleich zur Gruppe Pediatric-MWS (24% gegenüber 62%,  $p=0,03$ ). Kein signifikanter Unterschied wurde in der Kategorie Distanz zum Referenzzentrum zwischen den beiden Gruppen gefunden. Das multivariate Regressionsmodell für die Diagnosestellung von MWS im Erwachsenenalter ergab keine zusätzlichen Informationen zu den in der uni-variablen Analyse bereits identifizierten Risikofaktoren.

### **4.8.2 Korrespondenz-Analyse**

Diese Form der Analyse erlaubt es verschiedene Gruppen mit unterschiedlichen erwarteten Attributhäufigkeiten zu vergleichen (siehe Abbildung 10 im Anhang). Zur Auswertung ist von Bedeutung wie weit vom Mittelpunkt sich bestimmte Datenpunkte befinden. Zur feineren Darstellung wurde die Gesamtkohorte

unterteilt in drei Untergruppen wie oben (3.5.2. Korrespondenz-Analyse) beschrieben. Diese Unterteilung bezieht sich auf den Zeitpunkt der MWS-Diagnose: Gruppe 1 bildet die präpubertäre Kategorie, also sämtliche Teilnehmer, die in einem Alter unter 10 Jahren diagnostiziert wurden. Gruppe 2 bildet die adoleszente Kategorie, also diejenigen, bei denen im Alter zwischen 11 und 20 Jahren die Diagnose MWS gestellt worden war. Gruppe 3 stellt die adulte Kategorie dar, d.h. all diejenigen, die in einem Alter über 20 Jahren die Diagnose MWS erhielten. Zur differenzierenden Darstellung trug am meisten die Kategorie „präpubertär“ bei. Dies ist am Abstand des dazugehörigen Datenpunktes zum Mittelpunkt zu erkennen (Abbildung 10).

Die klinischen Auffälligkeiten, die am meisten zur differenzierenden Darstellung beigetragen haben sind Fatigue, Hörverlust, Erregbarkeit, Bauchschmerzen und Fieber. Am wenigsten haben muskuloskeletale Beschwerden, Hautausschlag, Augenbeteiligung und Kopfschmerzen zur Differenzierung beigetragen, da sie sich sehr nah am Zentrum befinden. Etwa 67% der Datenvarianz wird durch Dimension 1 erklärt, während durch Dimension 2 etwa 33% der Datenvarianz dargestellt wird und zugleich eine weitere Differenzierung zwischen den Gruppen präpubertär und adoleszent geschieht. Erregbarkeit, Fatigue und Fieber waren zudem relativ weit entfernt von anderen beschriebenen Symptomen.

Patienten der präpubertären Gruppe („*prä*“) hatten öfter als erwartet Fieber ( $PR = +2,6_{prä}$ ) als die adoleszente Gruppe („*ado*“) ( $PR = -1,2_{ado}$ ) und die adulte Gruppe („*ADU*“) ( $PR = +1,2_{ADU}$ ). Je höher der absolute PR-Wert desto höher die Diskrepanz zwischen erwarteter Attributhäufigkeit und tatsächlicher Attributhäufigkeit. Das Vorzeichen zeigt an ob eine Korrespondenz besteht (+) oder ob keine Korrespondenz besteht (-). Weiterhin zeigte die präpubertäre Gruppe gegenüber der adoleszenten und der adulten Gruppe das Vorhandensein von Bauchschmerzen ( $PR = +1,1_{prä}, +0,6_{ado}$  und  $-0,9_{ADU}$ ) und das Fehlen von Hörverlust ( $PR = -1,4_{prä}, -0,5_{ado}$  und  $+1,0_{ADU}$ ).

Im Gegensatz dazu zeigten Patienten der adoleszenten Gruppe signifikant mehr Reizbarkeit als die präpubertäre Gruppe und die adulte Gruppe ( $PR = +1,2_{ado}, +0,5_{prä}$  und  $-0,9_{ADU}$ ), Abwesenheit von Fieber ( $PR = -1,2_{ado}, +2,5_{prä}$  und  $-0,6_{ADU}$ ) und Abwesenheit von Fatigue ( $PR = -1,2_{ado}, +1,0_{prä}$  und  $+1,2_{ADU}$ ).

Patienten der adulten Gruppe beschrieben im Vergleich zur präpubertären Gruppe und zur adoleszenten Gruppe Verlust des Hörvermögens ( $PR = +1,0_{ADU}, -1,4_{prä}$  und  $-0,5_{ado}$ ) und Fatigue ( $PR = +1,2_{ADU}, -1,0_{prä}$  und  $-1,2_{ado}$ ) (siehe

Abbildung 10 im Anhang und Abbildung 11 im Anhang).

## **4.9 Evaluation der Patientenmeinung**

### **4.9.1 Allgemeines**

Es wurde eine Evaluation der Patientenmeinung durchgeführt. Dabei standen Fragen im Vordergrund, die das Gefühl der Patienten hinsichtlich der eigenen Krankengeschichte eruieren. In der Gruppe Pediatric-MWS haben nur bei der ersten Frage („die Zeit bis zur Diagnosestellung war zu lang“) alle Teilnehmer eine Antwort gegeben. Zwei Patienten der Gruppe Pediatric-MWS haben die Beantwortung der Fragen in diesem Teil ausgelassen. Die Beantwortung der Fragen wurde von diesen Patienten verweigert. Es wurde bei der ersten Frage daher mit einer Kohortengröße von 34 und bei allen anderen Fragen mit einer Größe von 32 gerechnet. Dieser Wert wurde je nach Frage auch reduziert, wo die Beantwortung einer Frage von Studienteilnehmern der Gruppe Adult-MWS ausgelassen wurde. In der Gruppe Adult-MWS wurden die Fragen 1b, 2b und 3a von manchen Patienten nicht beantwortet.

### **4.9.2 Dauer des diagnostischen Prozesses**

Die erste Frage, ob der diagnostische Prozess bis zur Diagnose MWS insgesamt zu lange gedauert hat, beantworteten 41% der Studienteilnehmer mit „nein“ und 59% mit „ja“. In der Gruppe Pediatric-MWS gab ein größerer Patientenanteil „nein“ an als in der Gruppe Adult-MWS (46% gegenüber 38%).

Die nächste Frage zielt auf die konkrete Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung MWS. Die Aussage, dass die Zeitspanne von den ersten Symptomen bis zur endgültigen Diagnosefindung als zu lang empfunden wurde, lehnten 26% kategorisch ab, 6% lehnten teilweise ab, 13% enthielten sich, 16% stimmten teilweise zu und 39% stimmten voll zu. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Antworten auf die Frage 1a, ergeben sich ähnliche Werte, sofern man die generelle Ablehnung zusammenfasst (32%) und die generelle Zustimmung zusammenfasst (55%). Der Unterschied zwischen Frage 1a und 1b liegt in den Werten, die für die Ablehnung gegenüber den jeweiligen Aussagen vorliegen. In Frage 1a liegt die Ablehnung bei 41% und bei Frage 1b bei 32%. Diese Diskrepanz von fast 10% kommt dadurch zustande, dass 4 Patienten die Aussage 1b weder bekräftigt noch abgelehnt haben, während bei Frage 1a eine Zustimmung oder Ablehnung obligatorisch war.

### **4.9.3 Aufklärung über MWS**

Auf die Frage, ob die Studienteilnehmer nach der Diagnosestellung MWS sich gut über MWS aufgeklärt fühlten, antworteten 34% der Patienten mit Zustimmung und 66% mit sehr starker Zustimmung.

Die Frage, ob sich die Studienteilnehmer im Moment adäquat über ihre Erkrankung informiert fühlen, beantworteten 94% mit Zustimmung. 2 Teilnehmer stimmten weder zu noch lehnten sie ab (siehe Abbildung 12 im Anhang)

### **4.9.4 Medizinische Betreuung**

Vier Patienten gaben auf die Frage nach der Zufriedenheit mit der medizinischen Betreuung vor der Diagnose MWS weder eine zustimmende noch eine ablehnende Antwort. In der Gruppe Pediatric-MWS gaben 26% an eher unzufrieden mit der Behandlung vor der Diagnosestellung MWS zu sein, gegenüber 47% in der Gruppe Adult-MWS. Vor der Diagnosefindung waren in der Gruppe Pediatric-MWS 54% zufrieden mit der Therapie ihrer Erkrankung, gegenüber 38% in der Gruppe Adult-MWS.

### **4.9.5 Lebensqualität**

Zur Lebensqualität vor und nach der Diagnosestellung MWS siehe Abbildungen 15 und 16 im Anhang. Vor der Diagnosefindung waren aus der Gruppe Pediatric-MWS 73% der Auffassung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt zu sein während in der Gruppe Adult-MWS 85% diese Auffassung teilten. In der Kohorte Pediatric-MWS waren 27% der Auffassung, dass ihre Lebensqualität vor der Diagnosestellung MWS nicht eingeschränkt war. In der Gruppe Adult-MWS lag der Wert bei 15%. Für die Zeit nach der Diagnosefindung bestätigten 85% eine Verbesserung der Lebensqualität, während 6% dies nicht angaben. Drei Patienten äußerten sich hierzu nicht.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung

In dieser prospektiv angelegten Patientenbefragung und Aktenanalyse wurde eines der größten Kollektive an Patienten mit der seltenen autoinflammatorischen Erkrankung MWS (geschätzte Inzidenz 1:1.000.000) untersucht. Mit Hilfe eines selbst entwickelten und validierten Fragebogens wurden in den beiden größten Zentren für die Behandlung von Patienten mit MWS in Deutschland (Universitätsklinikum Tübingen) und Frankreich (CHU Bicêtre, Paris) insgesamt 34 Patienten mit klinisch diagnostiziertem und mittels genetischer Analyse bestätigtem MWS zu Faktoren befragt, die Einfluss auf Etappen und Zeitraum der Stellung der Diagnose MWS erwarten ließen.

Hierzu zählten Parameter wie klinische Symptome, Bildung und sozioökonomischer Status, konsultierte Fachdisziplinen, vorläufige Diagnosen und Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und definitiver Diagnosestellung sowie zentrumsbezogene Daten wie Distanz zum Wohnort und Patientenzufriedenheit.

In dieser Untersuchung gelang erstmalig die Identifikation und Beschreibung von zwei unterschiedlichen Phänotypen. Bei Diagnosestellung im Kindesalter das sog. „pediatric MWS“ mit systemisch-inflammatorischer Präsentation charakterisiert durch häufigen Kopfschmerz und wiederkehrendes Fieber und dagegen bei einer Diagnosestellung im Erwachsenenalter der „adult MWS“ mit Organmanifestation wie Hörverlust und Fatigue.

Ein Hörverlust trat signifikant häufiger bei einer späten Diagnosestellung auf. In 85% der Fälle wurde die endgültige Diagnose von pädiatrischen oder internistischen Rheumatologen gestellt. Die klinischen Präsentationen der Patienten waren überaus heterogen, insbesondere wurde das Hauptmerkmal der periodischen Fiebersyndrome, das wiederkehrende Fieber nur in weniger als 50% der Fälle beobachtet.

Insgesamt konnte in dieser Studie erstmalig ein sich unterscheidender MWS-Phänotyp in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose beschrieben werden. Durch Darstellung der klinischen Charakteristika dieser großen Gruppe an MWS-Patienten trägt diese Arbeit zum besseren Verständnis dieser seltenen Erkrankung bei mit dem Ziel zu einer weiteren Reduktion der Latenz zwischen

Erstmanifestation der Erkrankung und Beginn einer effektiven Therapie beizutragen.

## **5.2 Kohortenbeschreibung und präklinische Evaluation**

Bei der Analyse der klinischen Charakteristika zeichnete sich eine Differenzierung in zwei unterschiedliche Gruppen ab. Auf der einen Seite konnte die Gruppe Adult-MWS identifiziert werden und auf der anderen Seite Pediatric-MWS. Adult-MWS ist dadurch gekennzeichnet, dass die Diagnose MWS im Erwachsenenalter also ab einem Alter über 18 Jahren gestellt wurde. In dieser Gruppe waren die Symptome muskuloskeletale Beschwerden, Hautausschlag, Beteiligung der Augen und Fatigue führend. Das mit den meisten autoinflammatorischen Erkrankungen einhergehende, klassische Symptom des wiederkehrenden Fiebers, wurde in der Gruppe Adult-MWS nur selten angegeben. Das häufigste angegebene Symptom war Hörverlust. In der Gruppe Pediatric-MWS, war die Diagnose MWS im Kindesalter gestellt worden, d.h. unter 18 Jahren. In dieser Gruppe zeigten sich vor allem wiederkehrendes Fieber und erhöhte Reizbarkeit, beides unspezifische Zeichen systemisch-inflammatorischer Reaktionen, sowie Kopfschmerzen und Hautausschläge. Aus der Betrachtung der unterschiedlichen Häufigkeitsverteilung der genannten Symptome in beiden Kohorten wurde die Hypothese abgeleitet, dass zwei unterschiedliche MWS-Präsentationen vorliegen. Im Kindes- und Jugendalter imponiert ein eher systemisch-inflammatorischer MWS-Typ (siehe Symptomkomplex der Gruppe Pediatric-MWS), während das MWS im Erwachsenenalter durch Organmanifestationen charakterisiert ist (siehe Symptomkomplex der Gruppe Adult-MWS) (siehe Abbildung 11).

## **5.3 Bildung und Sozioökonomischer Status**

In unserer Studie wurden weitere Faktoren wie die Distanz zum nächsten MWS-Referenzzentrum und der sozioökonomische Status in Bezug auf eine Korrelation mit einer verspäteten Diagnose untersucht. Diese hatten aber keinen Einfluss auf eine späte bzw. frühere Diagnosestellung.

## **5.4 Klinische Präsentation von MWS im Kontext anderer Studien**

In der pädiatrischen Rheumatologie wurde das MWS gemeinhin als periodisches Fiebersyndrom verstanden. In der vorliegenden Studie waren aber interessanterweise nur 50% der Gruppe Pediatric-MWS davon betroffen und in der Gruppe Adult-MWS lediglich ein Drittel der Patienten. Im Gegensatz dazu war in einer Studie von Hawkins bei allen betroffenen Patienten mit einer *E311K*-Mutation Fieber festgestellt worden [9]. In einer vorangegangenen Studie wurde eine Kohorte von 13 Patienten mit MWS beschrieben, in der lediglich ein Drittel der Patienten das Symptom wiederkehrendes Fieber aufwies [41]. Auch bei Cuisset et al. wurde Fieber nur von einem Drittel der Patienten bei einer Kohorte von 85 MWS-Patienten angegeben [42]. Die Symptome Gelenkbeschwerden und Augenbeteiligung sowie urtikarieller Ausschlag wurde von 85% in einer französischen Studie angegeben, bei einer Kohortengröße von 135 CAPS-Patienten [42]. Zwar wurde in der französischen Studie das Alter bei Diagnosestellung nicht erhoben, jedoch das Alter bei Symptombeginn, welches bei 86% der Patienten unterhalb von 10 Jahren lag. In einer weiteren Studie wurde belegt, dass die Verzögerung der Diagnosestellung in den letzten Jahrzehnten progressiv abgenommen hat. Diese Beobachtung wird auf das bessere Verständnis der Erkrankung sowie die Verfügbarkeit genetischer Testung zurückgeführt [43].

## **5.5 Statistische Analyse**

Anhand der Ergebnisse der Korrespondenzanalyse (unter 4.8. „Statistische Analyse“ ausführlich dargelegt) und den daraus resultierenden zusammenhängenden Variablen kann abgeleitet werden, dass im Kindesalter vor allem ein systemisch-inflammatorischer MWS-Typ vorherrscht, während im Erwachsenenalter ein vornehmlich an Organsystemen manifester MWS-Typ vorkommt. (siehe Abbildung 11 im Anhang). Die Übergänge zwischen den beiden Formen sind dabei fließend und nicht starr.

## 5.6 Patientenmeinung

Auffällig im Rahmen der Patientenbefragung war die Diskrepanz zwischen den Gruppen im Hinblick auf die Unzufriedenheit mit der medizinischen Betreuung vor der Diagnose MWS. Dieser Unterschied ist durch die längere Leidensgeschichte der Gruppe Adult-MWS gegenüber der Gruppe Pediatric-MWS zu erklären. Dass die Werte jedoch keine entgegengesetzte Pole im Sinne von gegensätzlichen Extremwerten darstellen, ist vor allem dadurch zu erklären, dass im Rahmen der medizinischen Betreuung vor der Diagnosefindung die meisten Studienteilnehmer sich bei den behandelnden Ärzten gut aufgehoben fühlten und wussten, dass keine Anstrengung seitens der Mediziner gescheut wurde den Patienten zu helfen. Dies wurde in diversen Patientengesprächen dargelegt. Verständlich ist, dass 97 % der Studienteilnehmer mit der medizinischen Behandlung nach Diagnosefindung zufrieden sind. Erst die Diagnose MWS machte es möglich eine adäquate Therapie mit IL-1-Blockern durchzuführen, welche rasch und mit sehr guten Erfolgen einherging [10] (siehe Abbildung 13 im Anhang und Abbildung 14 im Anhang).

Die Frage, ob der diagnostische Prozess bis zur Diagnose MWS insgesamt zu lange gedauert hat, beantworteten 41% der Studienteilnehmer mit „nein“ und 59% mit „ja“. Berücksichtigt man den Median der Diagnosefindungszeit, der bei 19 Jahren liegt, ist dieses Ergebnis eher unerwartet, aber ebenfalls mit den intensiven medizinischen Bemühungen, wie weiter oben aufgeführt zu erklären. Die Schuld für die lange Zeitperiode wurde nicht bei den Medizinern verortet.

## 5.7 Eine neue differenziertere MWS-Einteilung

Ein essenzieller Schritt Patienten zu einer früheren Diagnosestellung zu verhelfen und somit Leid durch frühere, adäquate Therapie zu verringern und Patientenzufriedenheit zu erhöhen, ist die Entwicklung von diagnostischen Kriterien für MWS bzw. für CAPS wie ganz aktuell beschrieben von Kümmerle-Deschner [44].

Eine frühe Diagnose ist für den Beginn einer adäquate Therapie mit IL-1-Blockern zur Abwendung schwerwiegender Organschäden und zur Verbesserung der Lebensqualität von großer Bedeutung [45].

Aus den Daten der vorliegenden Studie lassen sich Einteilungen ableiten, die zu einem besseren Verständnis des MWS führen können und somit die diagnostischen Kategorisierung verfeinern können. Dies kann zu einer früheren Diagnosestellung beitragen. Aus den Daten lässt sich extrapolieren, dass MWS

je nach Manifestationsalter in zwei unterschiedlichen Erscheinungsformen auftreten kann. An einem Ende des Spektrums steht der systemisch-inflammatorische Phänotyp, vornehmlich im Kindesalter beobachtet (siehe Symptomkomplex der Gruppe Pediatric-MWS) und am anderen Ende des Spektrums ein eher organmanifestes Phänotyp, welcher vor allem im Erwachsenenalter vorkommt (siehe Symptomkomplex der Gruppe Adult-MWS) (siehe Abbildung 11 im Anhang). Der Rückgang der systemischen inflammatorischen Erscheinungen im Laufe der Krankheitsgeschichte, kann als eine allgemeine Adaptationsreaktion des Immunsystems verstanden werden, während Organschäden durch MWS das Resultat wiederkehrender oder kontinuierlicher Entzündung im jeweiligen Organsystem ist. Dies ist wie ein inflammatorischer Schaden zu betrachten. Diese potenzielle MWS-Typen wurden in Alterskategorien untersucht, die von Cuisset unlängst vorgeschlagen wurden [42]. Die von Cuisset veröffentlichte Studie hatte als Ziel die Sensitivität genetischer Testung im *NLRP3*-Gen zu erhöhen. Zu diesem Zweck wurden neue klinische Screeningkriterien formuliert. Diese beinhalteten mindestens drei Episoden wiederkehrender Fieberschübe, ein Manifestationsalter unter 20 Jahren und erhöhte CRP-Werte. In der hier vorliegenden Studie wurde das gesamte Altersspektrum unter Berücksichtigung der altersspezifischen MWS-Erscheinungsformen abgedeckt. Im Rahmen der Korrespondenz-Analyse der häufigsten Symptome konnten drei Altersgruppen mit jeweils spezifischen Präsentationen beschrieben werden. Dabei handelt es sich um die Altersgruppen 0-10 Jahre, 11-20 Jahre und über 20 Jahre (jeweils bei Diagnose).

Ähnliche Phänomene finden sich auch bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen. Bei FMF wurde ein ähnlicher, abgrenzbarer adulter Phänotyp beobachtet, welcher auf genetische Einflüsse zurückgeführt wurde [46]. Die unterschiedlichen Mutationen wurden in dieser Studie ebenfalls auf ihre Korrespondenz mit klinischen Phänotypen hin untersucht. Es konnten jedoch keine eindeutigen Zuordnungen gefunden werden. Die Rolle genetischer Testungen spielt beim MWS eine immer größere Rolle. Es sind aktuell 178 unterschiedliche Sequenzvarianten im *NLRP3*-Gen bekannt, die mit unterschiedlichen Phänotypen assoziiert sind. Einige von diesen werden bisher als stumme Mutationen betrachtet bei denen keine Auffälligkeit im Phänotyp sichtbar ist. Des Weiteren werden auch Polymorphismen im *NLRP3*-Gen beschrieben. Deren Rolle und Bedeutung ist aber noch Gegenstand aktueller

Forschung [47]. In einer Studie an mutationsnegativen Patienten mit CINCA konnten 2011 bei 18 von 26 Patienten somatische *NLRP3*-Mosaik nachgewiesen werden [48]. Dies relativiert die Bedeutung negativer Befunde in der genetischen Testung mit herkömmlichen Verfahren bei CAPS-Erkrankungen und eröffnet eine weitere Perspektive im Rahmen der genetischen Testung mit Hilfe moderner Verfahren wie dem next generation sequencing (NGS).

Die Diagnose MWS wird durch Identifizierung des typischen klinischen Symptomkomplexes gestellt. Die vorliegende Studie legt nahe, dass bei diagnostischen Überlegungen die Existenz mehrerer MWS-Phänotypen Beachtung finden sollte. Dies kann Einfluss auf die Entwicklung diagnostischer Kriterien für diese Erkrankung haben. So wurde unlängst in einer Studie über das Behçet-Syndrom vorgeschlagen, dass es mehrere Listen mit Diagnosekriterien geben sollte, da die Kriterien für die Erwachsenen sich oftmals nicht vollständig auf pädiatrische Patienten übertragen lassen [49]. Diese Überlegung kann in weiteren Studien zum MWS ebenfalls überprüft werden. Durch die Erstellung von Diagnosekriterien für das MWS ist zu hoffen, dass eine beschleunigte und standardisierte Diagnose und somit Verhinderung von krankheitsbedingten Folgeschäden erleichtert wird.

Die meisten autoinflammatorischen Erkrankungen bleiben lange Zeit unentdeckt. Neben MWS wurde beispielsweise im Rahmen des MKD (mevalonat kinase deficiency disease) retrospektiv beschrieben, wie der Weg von den ersten Symptomen bis zur endgültigen Diagnose verläuft (ZITAT). Dabei fallen Ähnlichkeiten zum Muckle-Wells-Syndrom auf. Vor der endgültigen Diagnose wurden ebenfalls viele andere Diagnosen gestellt wie unter anderem kongenitales Malformationssyndrom, Gastritis, CINCA, FMF, Kawasaki, JIA, Vaskulitis, Behçet. Auffällig sind die vielen rheumatologischen Diagnosen [50]. Das belegt die Ähnlichkeit der autoinflammatorischen Erkrankungen, was eine Diagnosestellung erschweren kann. Umso mehr ist es von höchster Dringlichkeit bei Verdacht auf eine autoinflammatorische Erkrankung die Patienten möglichst schnell einem ausgewiesenen AID-Zentrum zuzuführen, da das Fortschreiten der Erkrankung möglicherweise irreversible Folgeschäden nach sich zieht und im Falle von CAPS effektive Therapieoptionen verfügbar sind, die diese verhindern können.

Wichtig ist die Erarbeitung einer möglichst genauen Einteilung des MWS nicht

nur aus medizinisch-wissenschaftlichen Gründen. Die Patienten profitieren von einer besseren Klassifizierung unmittelbar. Die beschriebenen Diagnosen vor der endgültigen Diagnose „MWS“ wurden oft nur innerhalb eines Fachbereichs interpretiert und isoliert behandelt. Eine bessere Klassifizierung des MWS könnte dazu führen, dass Patienten früher rheumatologischen Fachärzten mit Erfahrung bei autoinflammatorischen Erkrankungen zugewiesen werden und somit Therapiemöglichkeiten wie z.B. die IL-1-Blockade frühzeitig wahrgenommen werden können. Das hat einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und verhindert die Entstehung gravierender Langzeitschäden wie Innenohrschwerhörigkeit und Nierenamyloidose. Darüber hinaus ist es auch von volkswirtschaftlichem Interesse, da die Kosten von Folgeerkrankungen die Kosten einer frühzeitigen adäquaten Therapie um ein Vielfaches übersteigen. Eine bessere Klassifizierung und das Schaffen eines Bewusstseins für das MWS werden auch dazu führen, dass sich die Patienten in Zukunft ernst genommen fühlen. Vor der Diagnose MWS lebten die Patienten mit einer Diagnose, die nur einen Teil ihrer Erkrankung erfasste. Unspezifische Symptome wie Fatigue konnten mit der vermeintlichen Hauptdiagnose nicht in Einklang gebracht werden, was die Patienten in Erklärungsnot brachte und stigmatisierte. So erklärt sich auch, dass das Symptom der Fatigue lediglich von 18% der Patienten als eines der Symptome vor der Diagnosestellung MWS angegeben wurde, obwohl gerade die Fatigue sehr charakteristisch ist für das MWS-Syndrom. Erst mit Erhalt der definitiven Diagnose und der adäquaten Therapie wurde den Patienten das Ausmaß ihrer Erkrankung verständlich und die Fatigue konnte richtig eingeordnet werden. Dies ergibt sich vor allem auch aus Patientengesprächen. Durch das bessere Verständnis der Erkrankung wird einer Stigmatisierung der Patienten entgegengewirkt.

Bei der Erstellung von Diagnosekriterien kam den Diagnosen vor der endgültigen Diagnose MWS eine wichtige Rolle zu (Kümmerle-Deschner s.o.). Mit Erhalt der Diagnose MWS werden die vorhergegangenen Diagnosen wie Konjunktivitis, nicht näher bezeichnete rheumatische Erkrankung, Innenohrschwerhörigkeit, Urtikaria, Uveitis (um die häufigsten zu nennen) nicht verschwinden, sondern sind und bleiben Teil der Erkrankung. Bei welcher Kombination von Diagnosen ein MWS bzw. CAPS wahrscheinlich wird, wurde in der genannten Studie analysiert.

## 5.8 Grenzen der Studie

Die Hypothese eines abgrenzbaren organmanifesten MWS-Phänotyps ohne signifikante systemisch-inflammatorische Symptome, von dem vornehmlich Erwachsene betroffen sind, muss in weiteren Beobachtungen noch umfangreicher belegt werden. Dieses Postulat leitet sich aus den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten ab. Bei einer Gesamtgröße von nur 34 Patienten müssen die vorliegenden Ergebnisse weiterer Prüfung unterzogen werden. Um mögliche Verzerrungen zu umgehen, wurden das Teilnehmerkollektiv aus Patienten zusammengesetzt die aus unterschiedlichen Familien stammen und an zwei unterschiedlichen renommierten, europäischen Zentren für autoinflammatorische Erkrankungen betreut wurden (Tübingen und Paris).

Das MWS ist eine sehr seltene Erkrankung. Dennoch gelang es in dieser Studie ein breites Alters- und Symptomspektrum darzustellen. Da diese Studie nur MWS-Patienten mit einer Mutation in *NLRP3*-Gen untersuchte, bleibt eine weitergehende Untersuchung von mutationsnegativen MWS-Patienten ein wichtiger nächster Schritt in der Verifizierung des Postulats. Da heutzutage CAPS weitestgehend als Kontinuum aufgefasst wird, ist eine strikte Analyse nur eines „MWS-like“-Kollektiv überholt, jedoch ist die detaillierte Beschreibung eines klar umrissenen Patientenkollektivs unabdingbar für eine differenzierte Klassifikation der Erkrankung.

## 5.9 Schlussfolgerung

Diese Arbeit trägt zu einem besseren Verständnis des MWS und dem Weg zu seiner Diagnose bei. Aufgrund der beschriebenen, unterschiedlichen Phänotypen kann das MWS in zwei Präsentationsformen unterteilt werden in 1. Pediatric-MWS (vor allem inflammatorisch) und 2. Adult-MWS (vor allem organmanifest). Das Wissen um die unterschiedlichen Phänotypen, sowie der Faktoren, welche in der Vergangenheit die Diagnosestellung verzögert haben bietet die Möglichkeit die Diagnosestellung erheblich zu beschleunigen. Auf diese Weise wird das Ziel erreicht werden, Folgeschäden durch eine beschleunigte

Diagnose zu vermeiden.

Mit wachsendem Verständnis über die Erkrankung wird es auch möglich sein immer bessere Programme zu gestalten, zur Förderung der Aufklärungsarbeit, die es ermöglichen wird MWS und dessen Symptomkomplex einer größeren Öffentlichkeit zugänglich zu machen, was wiederum zu größerem Verständnis vor allem der patientennahen Umwelt für die Erkrankung führen wird.

## 6 Anhang

## 6.1 Tabellen

**Tabelle 1: Eine Auswahl autoinflammatorischer Erkrankungen mit genetischer Ursache und Hauptsymptomen und Therapieoptionen, nach Prof. Kümmerle-Deschner, 2016 (noch unveröffentlicht).**

	CAPS					
	FCAS	MWS	NOMID	FMF	TRAPS	HIDS/MKD
Gen	<i>CIAS-1 (NLRP-3)</i>	<i>CIAS-1 (NLRP-3)</i>	<i>CIAS-1 (NLRP-3)</i>	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>MVK</i>
Genlokus	1q44	1q44	1q44	16p 13.3	12p13	12q24
Vererbung	AD	AD	AD / de novo	AR	AD	AR
Typischer Beginn der Erkrankung	Kindheit	Kindheit	Kindheit	Erste Dekade	variabel	Kindheit
Dauer der Krankheit	Stunden/ Tage, selten Wochen	Tage/ Wochen	kontinuierlich	1-3 Tage	Tage/ Wochen	3-7 Tage
Fieber/ systemische Entzündungsaktivität	Kälte-induzierte Fieberschübe, erhöhte Akute-Phase-Proteine, Amyloidose-risiko 2%	Fieber, erhöhte Akute-Phase-Proteine, Amyloidoserisiko 25%	Fieber, erhöhte Akute-Phase-Proteine, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Amyloidoserisiko	Fieber, erhöhte Akute-Phase-Proteine, Amyloidoserisiko variiert abhängig vom Genotyp	Fieber, erhöhte Akute-Phase-Proteine, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Amyloidoserisiko 14%	Fieber, erhöhte Akute-Phase-Proteine, zervikale Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Amyloidoserisiko niedrig
Haut-symptome	Urtikaria-ähnlich und kälteinduziert Biopsie: Nachweis von Neutrophilen	Urtikaria-ähnlich, Makulopapulöses Exanthem Biopsie: Nachweis von Neutrophilen	Exanthem Makulopapulöses Exanthem Biopsie: Nachweis von Neutrophilen	Erysipel-artiges Erythem	Migratorische, schmerz-hafte Erytheme	Makulopapulöses, polymorphes Exanthem am Stamm und Extremitäten, Urtikaria, Aphten
Gastrointestinale Symptome	keine	Bauch-schmerz	selten	sterile Peritonitis, Epididymitis	Peritonitis, Diarrhöe	Peritonitis, Diarrhöe

Pleuritis/ Perikarditis	keine	selten	selten	Pleuritis, Perikarditis	Pleuritis, Perikarditis	selten
Gelenkmanifestation	Myalgien, Arthralgie	Oligoarthritis, Myalgien, Arthralgie	Arthralgien, chronische Arthritis, Osteo- und Arthropathie	Myalgien, Arthritis, Sakroiliitis, Arthrose	Arthralgie, wandernde Myalgien, nicht erosive Arthritis in großen Gelenken	Arthralgie, symmetrische Polyarthritis, Myalgien (selten)
Okuläre Symptome	Konjunktivitis	Konjunktivitis Episkleritis, Papillen- ödem Komplikation: Corneatrübung	z.T. chronische Uveitis, Konjunktivitis, progressiver Sehverlust	selten	Konjunktivitis Periorbitales Ödem, Uveitis	Ungewöhnlich
Innenohr	keine	Innenohr-schwerhörigkeit	Progrediente Innenohr-schwerhörigkeit	keine	keine	keine
Neurologische Symptome	Kopfschmerz	Kopf-schmerz	Chronische aseptische Meningitis, kognitive Retardierung	Aseptische Meningitis selten	selten, Kopf-schmerz-en, Aseptische Meningitis	selten
Therapieoptionen	Anti-IL-1-Therapie	Anti-IL-1-Therapie	Anti-IL-1-Therapie	Colchizin, IL-1-Inhibitor in refraktären Fällen	Steroide, NSAR, IL-1-Inhibitor in refraktären Fällen, (Etanercept)	Steroide, NSAR, IL-1-Inhibitor in refraktären Fällen

**Tabelle 2: Demographische Daten, NLRP3-Mutationen und Polymorphismen, Familienanamnese und Sozioökonomischer Status von MWS-Patienten und Sozioökonomischer Status von MWS-Patienten**

	<b>MWS-Kohorte N = 34</b>
<b>1. Demographische Daten</b>	
Geschlechterverhältnis: männlich:weiblich	16:18 (1:1,1)
Altersmedian bei Symptombeginn in Jahren (Streuung)	6 (0,5 - 45)
Altersmedian bei MWS-Diagnosestellung in Jahren (Streuung)	31,5 (0,5 - 75)
Altersmedian bei Beantwortung des Fragebogens in Jahren (Streuung)	36 (3 - 75)
Mediane Zeitspanne in Jahren von ersten objektiven Symptomen bis zur Diagnosestellung MWS (Streuung)	18,5 (0 - 65)
Medianes Jahr der klinischen Diagnosestellung (Streuung)	2005 (1980 - 2010)
Anzahl der MWS-Diagnosen im Erwachsenenalter	21 (62%)
<b>2. NLR3P-Mutationen und Polymorphismen</b>	
<i>R260W</i> (%)	9 (26)
<i>E311K</i> (%)	8 (24)
<i>A439V</i> (%)	6 (18)
<i>V198M</i> (%)	5 (15)
<i>A439M</i> (%)	4 (12)
<i>E627G</i> (%)	1 (03)
<i>T348M</i> (%)	1 (03)
<b>3. Familienanamnese bezüglich MWS</b>	
Positiv (%)	31 (91)
<b>4. Sozioökonomischer Status</b>	
<b>Höchster Schulabschluss</b>	
Haupt-/Realschule (%)	14 (61)
Gymnasium (%)	7 (30)
Unbekannt (%)	2 (08)
<b>Berufsausbildung Erwachsene</b>	
Lehre (%)	14 (61)
Hochschulabschluss (%)	4 (17)
Keine weitere Berufsausbildung (%)	2 (08)
<b>Aktuelle Beschäftigung</b>	
arbeitstätig (%)	19 (56)
Student oder weitere Ausbildung (%)	8 (24)
Nichts dergleichen (%)	7 (21)

Haushaltseinkommen	
<1000 Euro	9 (9/18)
1000-2000 Euro	7 (7/18)
2000-5000 Euro	2 (2/18)
>5000 Euro	0 (0/18)

**Tabelle 3: Vergleich der präklinischen Evaluation, des diagnostischen Prozesses und des klinischen Phänotyps der Patienten mit MWS-Dx in der Kindheit (Pediatric-MWS) und im Erwachsenenalter (Adult-MWS)**

	Gesamte Gruppe (N=34)	MWS-Dx als Kind "Pediatric-MWS" (N=13)	MWS-Dx als Erwachsener "Adult-MWS" (N=21)	p-Wert
<b>Präklinische Evaluation und diagnostischer Prozess</b>				
<b>Initialer Arztbesuch</b>				
Allgemeinmedizin (%)	13 (38)	2 (15)	11 (52)	0,03
Pädiatrie (%)	12 (35)	10 (77)	2 (10)	ns
Krankenhaus (%)	4 (12)	0 (00)	4 (19)	ns
Andere (%)	5 (15)	1 (8)	4 (19)	ns
<b>Anzahl unterschiedlicher Facharzttrichtungen nach initialer Konsultation vor MWS-Dx</b>				
Mediane Anzahl pro Patient (Streuung)	2 (2-5)	2 (2-5)	2 (2-5)	
<b>Jährliche Arztbesuche vor MWS-Dx</b>				
Keiner (%)	9 (26)	3 (23)	6 (28)	ns
Einmal (%)	2 (06)	0 (00)	2 (10)	ns
2 bis 4 (%)	10 (29)	2 (15)	8 (38)	ns
>5 (%)	13 (38)	8 (62)	5 (24)	0,03
<b>Vorläufige Dx vor MWS</b>				
Zeit von ersten Symptomen bis zur Dx in Jahren (Streuung)	19 (0-65)	3 (0-16)	33 (3-65)	
Konjunktivitis (%)	15 (44)	5 (38)	10 (48)	ns
Rheumatische Erkrankung (%)	14 (41)	6 (46)	8 (35)	ns
Innenohrschwerhörigkeit (%)	11 (32)	1 (08)	10 (48)	0,02
Urtikaria (%)	9 (26)	3 (23)	6 (26)	ns
Uveitis (%)	6 (18)	3 (23)	3 (13)	ns
Anzahl der vorläufigen Dx vor der Dx im Referenzzentrum (%)	5 (15)	1 (08)	4 (17)	ns
<b>Distanz zum und Expertise im MWS-Referenzzentrum</b>				

Mittlere Distanz in km (Streuung)	57 (7-577)	48 (10-105)	62 (7-577)	ns
MWS als Dx von Rheumatologen zuerst vermutet (%)	29 (85)	12 (92)	17 (81)	ns
Anzahl der MWS-Dx im deutschen Referenzzentrum	24 (100)	10 (42)	14 (48)	ns
Anzahl der MWS-Dx im französischen Referenzzentrum	10 (100)	3 (30)	7 (70)	ns
<b>Klinischer Phänotyp bei MWS-Dx</b>				
Geschlecht: Frauen (%)	18 (53)	7 (54)	11 (52)	ns
<b>Systemische Symptome</b>				
Rekurrierendes Fieber (%)	14 (41)	7 (54)	7 (33)	ns
Fatigue (%)	6 (16)	0 (00)	6 (29)	ns
Reizbarkeit (%)	4 (12)	3 (23)	1 (05)	ns
<b>Organmanifeste Symptome</b>				
MSK Symptome (%)	26 (76)	8 (62)	18 (86)	ns
Hautausschlag (%)	22 (65)	8 (62)	14 (67)	ns
Augenbeteiligung (%)	17 (50)	6 (46)	11 (52)	ns
Innenohrschwerhörigkeit (%)	13 (38)	2 (15)	11 (52)	0,03
Kopfschmerzen (%)	12 (35)	6 (46)	6 (29)	0,03
Bauchschmerzen (%)	6 (18)	4 (31)	2 (10)	ns

Abk.: Diagnose(n) dx, nicht signifikant ns, muskuloskeletal MSK

## 6.2 Weitere Abbildungen

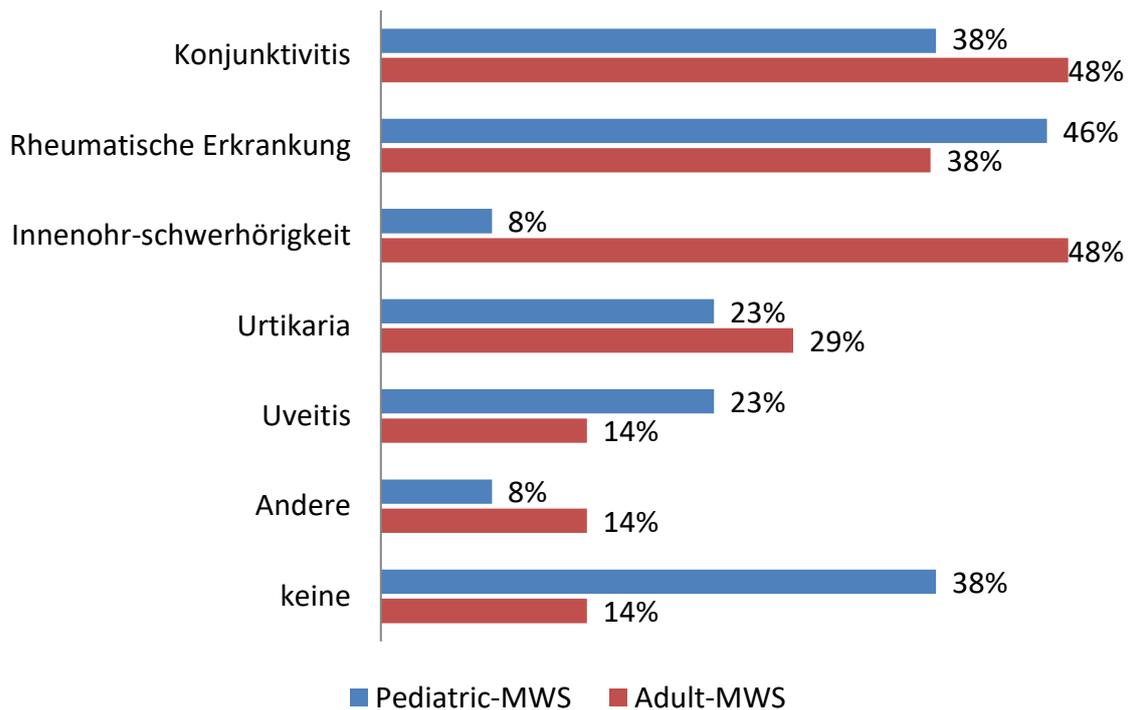


Abbildung 9: Diagnosen vor der endgültigen Diagnose MWS

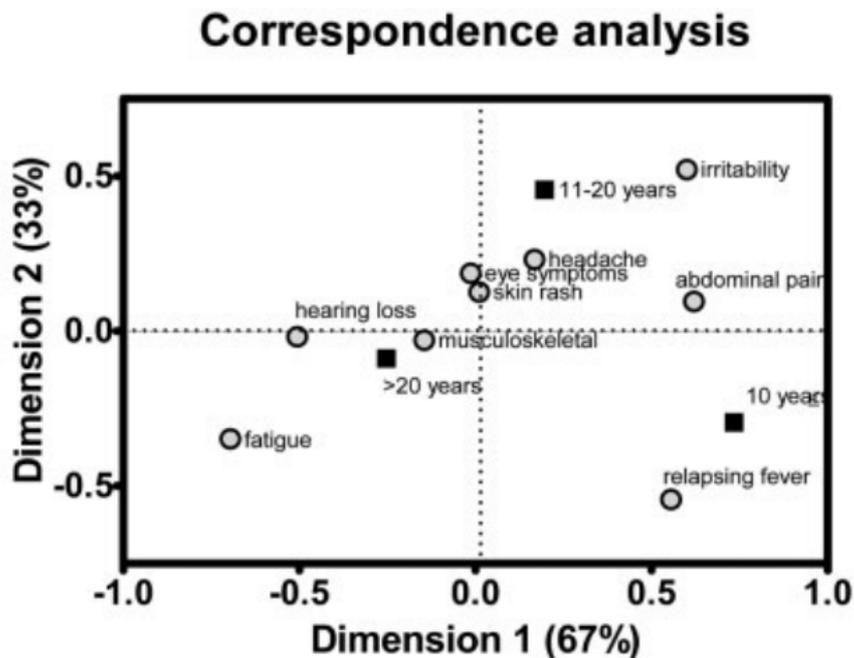


Abbildung 10: Korrespondenzanalyse; Darstellung zusammenhängender Variablen

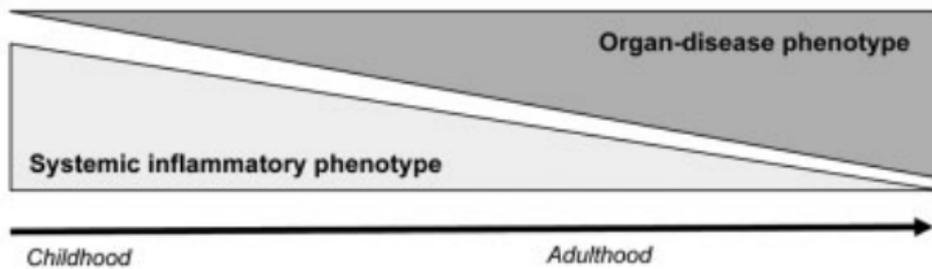


Abbildung 11: 2 Phänotypen Pediatric-MWS und Adult-MWS dargestellt als zwei unterschiedliche ineinander übergehende Phänotypen (Phänotyp im Kindesalter vornehmlich mit systemisch-inflammatorischen Symptomen und im Erwachsenenalter eher mit organspezifischen Erkrankungen)

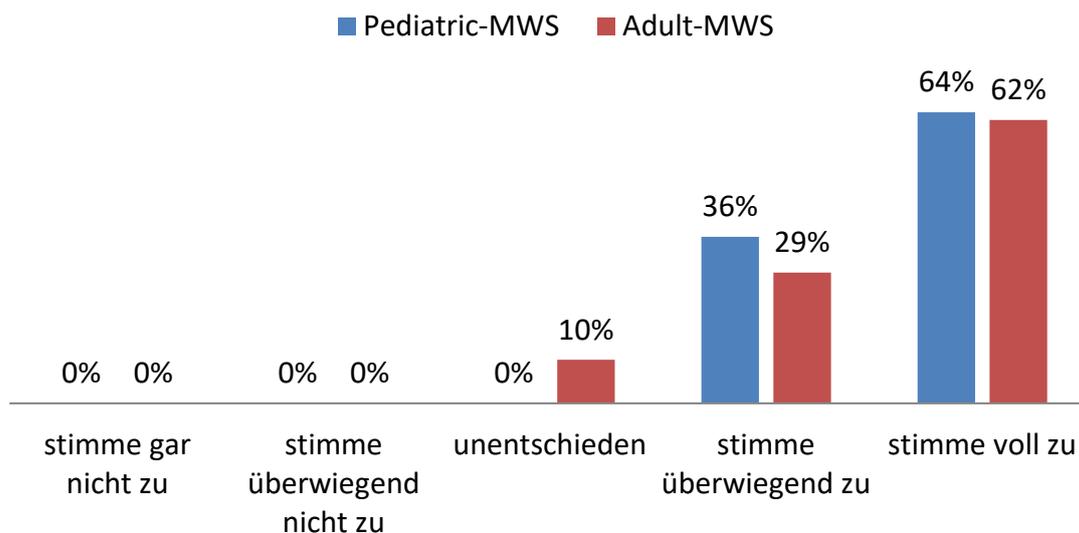


Abbildung 12: Patientenmeinung zum eigenen Wissensstand über MWS heutzutage (wörtlich: „Heutzutage bin ich gut informiert über MWS“)

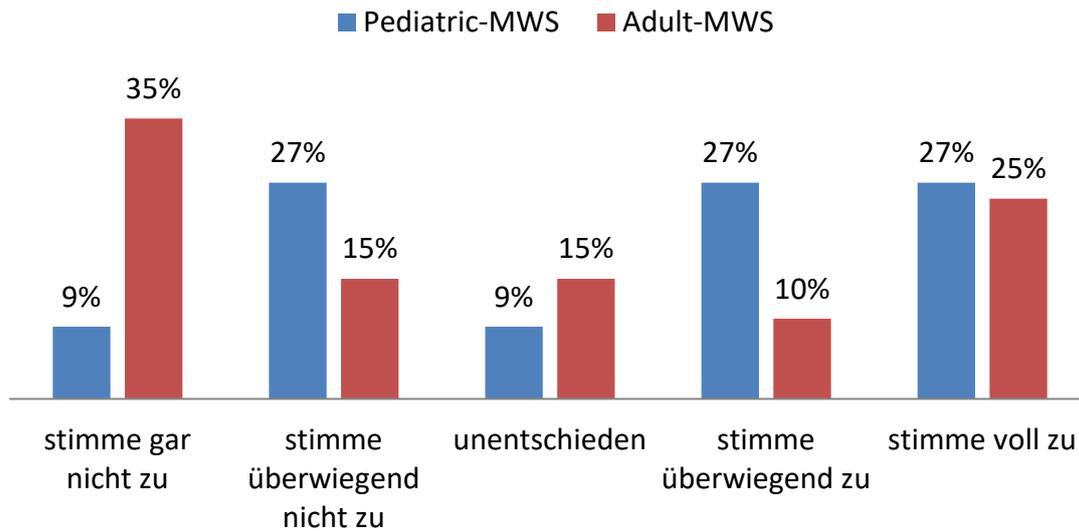


Abbildung 13: Zufriedenheit der Patienten mit der medizinischen Betreuung vor der Diagnose MWS

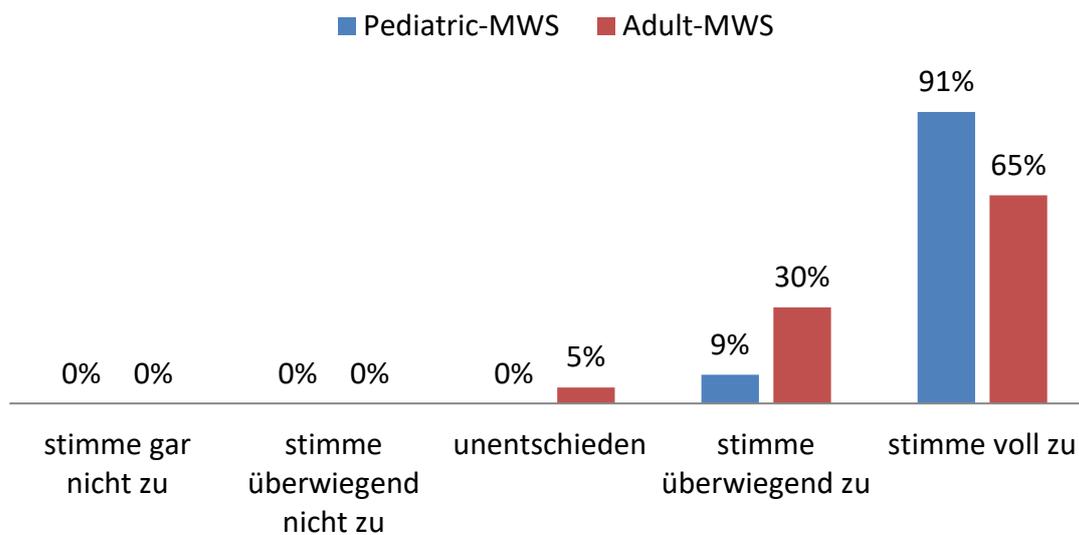


Abbildung 14: Zufriedenheit der Patienten mit der medizinischen Betreuung nach der Diagnose MWS

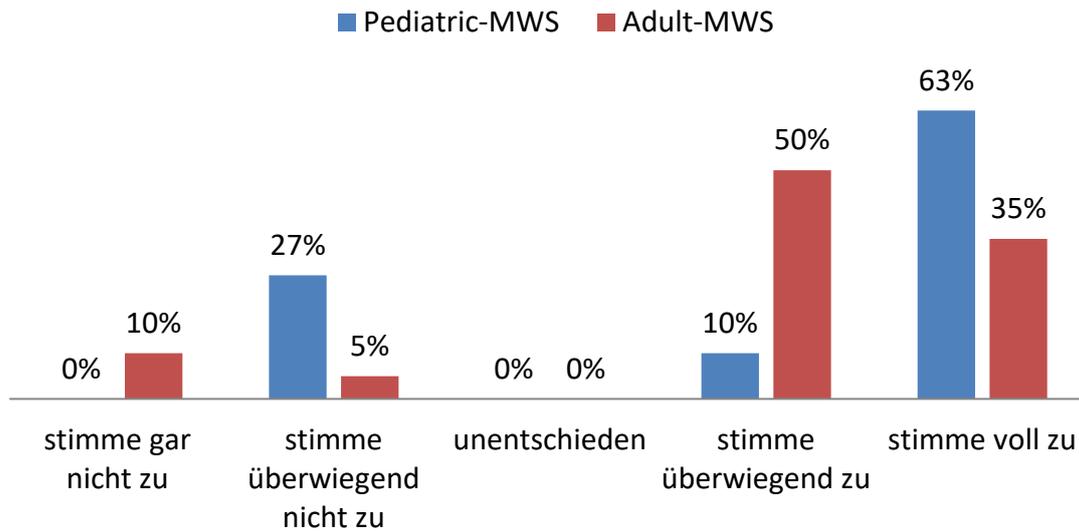


Abbildung 15: Frage nach einer guten Lebensqualität der Patienten vor der Diagnose MWS

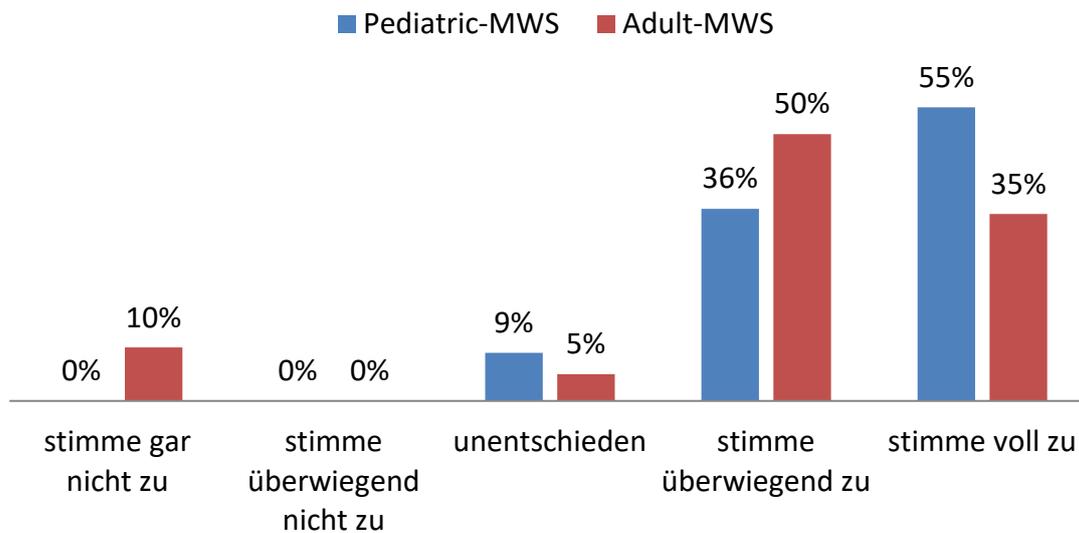


Abbildung 16: Frage nach einer guten Lebensqualität der Patienten nach der Diagnose MWS

# 7 Fragebögen

## Fragebogen 1: MWS-DAS zum Therapie-Monitoring

Name:..... Vorname:..... Datum:.....

### Muckle-Wells-Syndrom Symptome Fragebogen (Therapie:.....)

#### Therapiebeginn:

**Frage 1:** Gesundheitsgefühl:      sehr gesund      1 2 3 4 5 6 7 8 9 10      sehr krank

**Frage 2:** Stimmung:       Schlecht       Mittel       Gut

**Frage 3:** Leistungsfähigkeit:      nicht leistungs- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10      leistungsfähig/  
fähig/ sehr müde      nicht müde

**Frage 4:** Fieberschübe:       Nein       Ja  
wenn ja:      Dauer: .....Tage  
Max. Temperatur: .....°C

**Frage 5:** Kopfschmerzen:       Nein       Ja  
wenn ja Ausprägung:       2=stark       1=mild

**Frage 6:** Augenerkrankung:       Nein       Ja  
wenn ja welche:       Konjunktivitis (Bindehautentzündung)  
 Uveitis (Regenbogenhautentzündung)  
 Einblutung       sonstige  
wenn ja Ausprägung:       2=stark       1=mild

**Frage 7:** Hörminderung:       Nein       Ja  
wenn ja Ausprägung:       2=stark       1=mild

**Frage 8:** Hautveränderungen:       Nein       Ja  
wenn ja: durch Kälte ausgelöst:  Nein       Ja  
wenn ja Ausprägung:       2=stark       1=mild  
(Ausprägung:      2 = stark,  $\geq 50\%$  der Körperoberfläche  
1 = mild,  $< 50\%$  der Körperoberfläche)

**Frage 9:** offene Stellen im Mund:       Nein       Ja  
(Aphten)      wenn ja Ausprägung:       2=stark       1=mild

**Frage 10: Gelenkprobleme:**  Nein  Ja  
wenn ja welche:  Gelenk-  Gelenk-  Muskel-  
schmerzen entzündung schmerzen

wenn ja Ausprägung:  2=stark  1=mild

**Frage 11: Bauchschmerzen:**  Nein  Ja

wenn ja Ausprägung:  2=stark  1=mild

**Frage 12: Nierenerkrankung:**  Nein  Ja

wenn ja welche:  Hämaturie (Blut im Urin)  
 Proteinurie (Eiweiß im Urin)  
 Insuffizienz (Funktionseinschränkung)

**Frage 13: Hyperaktivität:**  Nein  Ja

wenn ja Ausprägung:  2=stark  1=mild

**Frage 14: Hungergefühl:**  Nein  Ja

wenn ja Ausprägung:  2=stark  1=mild

**Frage 15: Sodbrennen:**  Nein  Ja

wenn ja Ausprägung:  2=stark  1=mild

**Frage 16: Infektanfälligkeit:**  Nein  Ja

wenn ja Ausprägung:  2=stark  1=mild

**Sonstige Auffälligkeiten:**

## MWS-Fragebogen: Etappen der Diagnosefindung | 2010

---

### Informationen zur Studie „Etappen der Diagnosefindung“

Liebe Teilnehmerin,  
Lieber Teilnehmer,

im Rahmen der Autoinflammatorischen Sprechstunde der Universitätskinderklinik-Tübingen wurden unter der Leitung von Frau Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner in den vergangenen Jahren verschiedene Studien über die Diagnose und Behandlung des Muckle-Wells-Syndroms (MWS) durchgeführt. Hauptziel des hier vorliegenden Fragebogens ist es, anhand der Etappen von den ersten Symptomen des MWS bis hin zur Diagnosefindung, Wege für eine verbesserte Diagnosestellung in der Zukunft zu finden.

Wir laden Sie herzlich ein, an der Befragung teilzunehmen.

Die Teilnahme ist natürlich freiwillig und sollten Sie sich nicht zu einer Teilnahme an der Befragung entschließen können, werden Ihnen dadurch keinerlei Nachteile entstehen. Die von Ihnen angegebenen Daten werden streng vertraulich behandelt und nur in anonymisierter Form für die medizinische Fachliteratur weiterverarbeitet und ausgewertet.

Der Fragebogen selbst ist in drei Teile gegliedert: Teil A befasst sich mit allgemeinen Informationen zu ihrer Person. Teil B beinhaltet Fragen in direktem Zusammenhang mit MWS. Der dritte und letzte Teil C dient dazu Ihre Meinung rund um die Behandlung im Rahmen von MWS zu erheben.

Wir möchten Ihnen bereits jetzt unseren aufrichtigen Dank für Ihr Interesse an einer Teilnahme an dieser wichtigen Studie aussprechen und weisen Sie darauf hin, dass wir für Rückfragen, Anregungen, Unklarheiten oder sonstige Belange telefonisch oder per E-Mail wie untenstehend für Sie zu erreichen sind.

Viele Grüße

---

Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner

---

cand. med. Dembi Samba

Telefon: 0049-7071-2983781

Telefon: 0049-176-21959650

E-Mail: Jasmin.Kuemmerle-Deschner@med.uni-tuebingen.de

E-Mail: dembi.samba@yahoo.de

## **Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie „Etappen der Diagnosefindung“**

Hiermit bestätige ich, dass ich freiwillig an der Studie „Etappen der Diagnosefindung“ teilnehme. Über die einzelnen Inhalte der Studie wurde ich in ausreichender Form aufgeklärt. Mir ist bewusst, dass sämtliche von mir im Rahmen dieser Studie gemachten Angaben zu wissenschaftlichen Zwecken erhoben werden, alle Informationen höchstvertraulich behandelt werden und nur in anonymisierter Form der medizinischen Fachliteratur zugänglich gemacht werden können.

Mir ist weiterhin bewusst, dass ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann, ohne dass Nachteile für mich entstehen.

---

Name, Vorname des Patienten

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Patienten

Bei Minderjährigen:

---

Datum

Name des Erziehungsberechtigten

Unterschrift des Erziehungsberechtigten

## Teil A: Allgemeine Informationen zu Ihrer Person

1. Wann sind Sie geboren?

Tag	Monat	Jahr

2. Sind Sie männlich (m) oder weiblich (w)?

m	w

3. Wie lautet ihre Postleitzahl?

---

4. Was haben Sie für einen Schulabschluss?

- Kein Abschluss
- Hauptschule
- Realschule
- Fachhochschulreife
- Abitur
- Sonstiges

5. Haben Sie eine Ausbildung gemacht oder studiert?

- Keine Ausbildung
- Ausbildung
- Studium
- Sonstiges

6. Was sind Sie von Beruf?

---

7. Wie hoch ist Ihr monatl. Einkommen?

- unter 1000 €
- 1000 – 2000 €
- 2000 – 3500 €
- 3500 – 5000 €
- über 5000 €
- keine Angaben

8. Wie groß ist die Distanz zum nächsten Rheumazentrum?

---

## Teil B: Ihre Etappen bis zur Diagnosefindung

1. In welchem Lebensjahr sind bei Ihnen zum ersten Mal krankheitsspezifische Symptome aufgetreten?

---

2. Welcher Art waren die Symptome? (Mehrfachnennungen möglich)

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> Verschlechtertes Gesundheitsgefühl | <input type="radio"/> Hautveränderungen          |
| <input type="radio"/> Schlechte Stimmung                 | <input type="radio"/> Offene Stellen um den Mund |
| <input type="radio"/> Leistungsminderung                 | <input type="radio"/> Gelenkprobleme             |
| <input type="radio"/> Fieberschübe                       | <input type="radio"/> Bauchschmerzen             |
| <input type="radio"/> Kopfschmerzen                      | <input type="radio"/> Nierenerkrankung           |
| <input type="radio"/> Augenerkrankung                    | <input type="radio"/> Sonstiges: _____           |
| <input type="radio"/> Hörminderung                       | <input type="radio"/> Sonstiges: _____           |

3. Wann, nach Symptombeginn, suchten Sie einen Arzt auf?

- nach weniger als 2 Wochen
- nach weniger als 1 Monat
- nach weniger als 3 Monaten
- nach weniger als 6 Monaten
- nach mehr als 6 Monaten, ungefähr \_\_\_\_ Monate

4. Gibt es MWS-Fälle oder sonstige CAPS-Erkrankungen mit schwächerer oder stärkerer Ausprägung als MWS in ihrer Familie?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ja	nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

5. Welcher Arzt war Ihre erste Anlaufstelle?

- Klinik
- Allgemeinmediziner/Hausarzt
- Kinderarzt
- Orthopäde
- Rheumatologe
- Dermatologe
- HNO
- ein Arzt einer anderen Fachrichtung: \_\_\_\_\_

6. Wie viele krankheitsbezogene Arztbesuche hatten Sie jährlich vor der Diagnosestellung MWS?

- 1 im Jahr
- 2 bis 4 im Jahr
- 5 bis 8 im Jahr
- 9 bis 12 im Jahr
- mehr als 12 im Jahr, nämlich \_\_\_\_\_

**7. a) Welche anderen ärztlichen Fachrichtungen zogen Sie vor der Diagnose MWS noch zu Rate?**  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Allgemeinmediziner/Hausarzt
- Kinderarzt
- Orthopäde
- Rheumatologe
- Dermatologe
- HNO
- Ärzte anderer Fachrichtungen: \_\_\_\_\_

**7. b) In welcher chronologischen Reihenfolge besuchten Sie die Ärzte der unterschiedlichen Fachrichtungen?**

1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_  
5. \_\_\_\_\_ 6. \_\_\_\_\_ 7. \_\_\_\_\_ 8. \_\_\_\_\_

**8. a) Welche anderen Diagnosen wurden vor der Diagnose MWS gestellt?**  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Urtikaria
- Innenohrschwerhörigkeit
- Amyloidose
- Uveitis
- Konjunktivitis
- Arthritis
- Rheumatische Erkrankung
- Allergische Reaktion
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

**8. b) In welcher chronologischen Reihenfolge wurden die Diagnosen gestellt?**

1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_  
5. \_\_\_\_\_ 6. \_\_\_\_\_ 7. \_\_\_\_\_ 8. \_\_\_\_\_

**9. a) In welchem Lebensjahr wurde die Diagnose MWS gestellt?** \_\_\_\_\_

**9. b) Von welchem Arzt wurde die Diagnose MWS gestellt?**

- Allgemeinmediziner/Hausarzt
- Kinderarzt
- Orthopäde
- Rheumatologe
  - pädiatrisch
  - internistisch
- Dermatologe
- HNO
- Arzt einer anderen Fachrichtung: \_\_\_\_\_

9. c) Auf welche Art wurde die Diagnose MWS gestellt? (Mehrfachnennungen möglich)

- klinisch
- molekular-genetisch
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

10. Wie viele krankheitsbezogene jedoch Arztbesuche hatten Sie jährlich nach der Diagnosestellung MWS?

- 1 im Jahr
- 2 bis 4 im Jahr
- 5 bis 8 im Jahr
- 9 bis 12 im Jahr
- mehr als 12 im Jahr, nämlich \_\_\_\_\_

## Teil C: Ihre Meinung zum gesamten Hergang

### 1. Wie stark stimmen Sie folgenden Aussagen zu?

a) „Die Zeit bis zur Diagnosestellung war zu lang.“

nein

Ich stimme nicht zu

ja

ich stimme voll zu

b) „Die Zeit bis zur Diagnosefindung war belastend.“

Ich stimme  
gar nicht zu

Ich stimme  
überwiegend nicht zu

Unentschieden

Ich stimme  
überwiegend zu

Ich stimme  
voll zu

Nennen Sie bitte Gründe:

---

---

c) „Nach Stellung der Diagnose MWS wurde ich ausführlich über diese Erkrankung informiert.“

Ich stimme  
gar nicht zu

Ich stimme  
überwiegend nicht zu

Unentschieden

Ich stimme  
überwiegend zu

Ich stimme  
voll zu

### 2. Ich bin zufrieden mit der medizinischen Betreuung

a) vor der Diagnosestellung.

Ich stimme  
gar nicht zu

Ich stimme  
überwiegend nicht zu

Unentschieden

Ich stimme  
überwiegend zu

Ich stimme  
voll zu

Nennen Sie bitte Gründe:

---

---

**b) nach der Diagnosestellung.**

- Ich stimme gar nicht zu       Ich stimme überwiegend nicht zu       Unentschieden       Ich stimme überwiegend zu       Ich stimme voll zu

Nennen Sie bitte Gründe:

---

---

**3. a) „Vor der Diagnosestellung war meine Lebensqualität eingeschränkt.“**

- Ich stimme gar nicht zu       Ich stimme überwiegend nicht zu       Unentschieden       Ich stimme überwiegend zu       Ich stimme voll zu

Nennen Sie bitte Gründe:

---

---

**3. b) „Seit der Diagnosestellung habe ich an Lebensqualität gewonnen.“**

- Ich stimme gar nicht zu       Ich stimme überwiegend nicht zu       Unentschieden       Ich stimme überwiegend zu       Ich stimme voll zu

Nennen Sie bitte Gründe:

---

---

**4. „Heutzutage bin ich sehr gut über MWS informiert.“**

- Ich stimme gar nicht zu       Ich stimme überwiegend nicht zu       Unentschieden       Ich stimme überwiegend zu       Ich stimme voll zu

**5. Was fehlt Ihrer Meinung nach noch in diesem Fragebogen? Haben Sie noch Ergänzungen?**

---

---

---

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

## Questionnaire MWS: Les étapes du diagnostic | 2010

---

### Informations sur l'étude « Les étapes du diagnostic »

Madame Monsieur,

Cette étude menée sous l'impulsion de l'équipe du Dr Jasmin Kümmerle-Deschner (consultation auto inflammatoire (INDIRA) de l' UKT (Universitäts-Kliniken-Tübingen) s'intéresse au syndrome de Muckle-Wells (MWS). Le but de ce travail est d'étudier la maladie de MWS, des premiers symptômes jusqu'au diagnostic dans le but de mieux connaître la maladie et d'en permettre un diagnostic précoce. Nous vous invitons à participer à cette enquête. La participation est volontaire. Toutes les données seront traitées de manière confidentielle et seront rendues anonymes avant leur présentation au monde médical.

Le questionnaire est divisé en trois parties : la partie A sert à la collecter d'informations générales. La partie B renseigne sur la maladie MWS. La partie C concerne votre opinion sur le traitement du MWS.

Nous vous remercions de votre participation. Si vous avez des questions, suggestions, incertitudes, ou tout autre problème, vous pouvez nous contacter par téléphone ou e-mail.

Sincères salutations

---

Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner

---

Dembi Samba

Téléphone: 0049-7071-2983781

Téléphone: 0049-176-21959650

E-mail: Jasmin.Kuemmerle-Deschner@med.uni-tuebingen.de

E-mail: dembi.samba@yahoo.de

## Consentement éclairé pour la participation à l'étude « Les étapes du diagnostic »

Par la présente, je consens à participer volontairement à l'étude « Les étapes du diagnostic ». Les détails du contenu m'ont été expliqués d'une manière suffisante. Je suis informé(e) que toutes les données rassemblées seront utilisées que dans un but scientifique et seront traitées confidentiellement et anonymement avant leur publication dans des revues médicales. Je peux interrompre ma participation à l'étude à tout moment sans raison particulière sur simple demande et sans que cela n'impacte mon suivi.

---

Nom et prénom du participant

Lieu, Date

---

Signature du participant

Pour les participants mineurs:

---

Date

Nom du tuteur

Signature du tuteur

## Partie A: Informations Générales

1. Quelle est votre date de naissance?

Jour	Mois	Année

2. Êtes-vous un homme (m) ou une femme (f)?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m	f

3. Quelle est votre code postal?

---

4. Quel est votre diplôme de fin d'étude?

- Pas de diplôme
- Collège
- Lycée
- Autres:

5. Avez-vous fait un apprentissage ou des études universitaires ?

- pas d'apprentissage
- Apprentissage
- Études universitaires
- Autres:

6. Quelle est votre profession?

---

7. Quel est votre revenu mensuel?

- moins de 1000 €
- 1000 – 2000 €
- 2000 – 3500 €
- 3500 – 5000 €
- plus de 5000 €
- pas d'information

8. Quelle est la distance jusqu'au prochain Centre de rhumatisme ?

---

## Partie B: les étapes du diagnostic

1. En quelle année sont apparus les premiers symptômes caractéristiques du MWS?

---

2. Quels symptômes avez-vous eu? (Plusieurs réponses possibles)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> Troubles émotionnels              | <input type="radio"/> éruption cutanée      |
| <input type="radio"/> Mauvaise humeur                   | <input type="radio"/> Aphtes                |
| <input type="radio"/> Diminution du rendement quotidien | <input type="radio"/> Troubles articulaires |
| <input type="radio"/> Fièvre récurrente                 | <input type="radio"/> Douleurs abdominales  |
| <input type="radio"/> Maux de tête                      | <input type="radio"/> Maladie du rein       |
| <input type="radio"/> Problème ophtalmologique          | <input type="radio"/> Autres: _____         |
| <input type="radio"/> Perte d'audition                  |   |

3. Combien de temps après le début des symptômes avez-vous consulté un médecin ?

- moins de 2 semaines
- moins d'un mois
- moins de 3 mois
- moins de 6 mois
- plus de 6 mois, environ \_\_\_\_\_ mois

4. Y-a-t'il des personnes dans votre famille qui souffrent d'une maladie CAPS moins sévère ou plus sévère que le MWS ?

oui

non

Si oui, lesquels? \_\_\_\_\_

5. Quel était le premier médecin que vous avez consulté?

- Clinique
- Généraliste/médecin de famille
- Pédiatre
- Orthopédiste
- Rhumatologue
- Dermatologue
- Médecin ORL
- Un médecin d'une autre spécialité: \_\_\_\_\_

6. A quelle fréquence avez-vous dû consulter le médecin avant le diagnostic MWS?

- 1 par an
- 2 à 4 par an
- 5 à 8 par an
- 9 à 12 par an
- Plus de 12 par an, environ \_\_\_\_\_

**7. a) Quelles spécialités médicales avez-vous consulté avant le diagnostic du MWS ?**

*(Plusieurs réponses possibles)*

- Généraliste/médecin de famille
- Pédiatre
- Orthopédiste
- Rhumatologue
- Dermatologue
- Médecin ORL
- Un médecin d'une autre spécialité: \_\_\_\_\_

**7. b) Dans quel ordre chronologique avez-vous consulté les médecins des différentes spécialités ?**

1.	2.	3.	4.
5.	6.	7.	8.

**8. a) Quels autres diagnostic ont été fait avant le diagnostic final du MWS?**

*(Plusieurs réponses possibles)*

- Urticaire
- Surdité de perception
- Amylose
- Uvéite
- Conjonctivite
- Arthrite
- Maladie rhumatismale
- Autres: \_\_\_\_\_

**8. b) Dans quel ordre chronologique avez vous reçu les diagnostics ?**

1.	2.	3.	4.
5.	6.	7.	8.

**9. a) En quelle année le diagnostic du MWS a-t-il été porté ?** \_\_\_\_\_

**9. b) Quel médecin a diagnostiqué la MWS?**

- Généraliste/médecin de famille
- Pédiatre
- Orthopédiste
- Rhumatologue
  - pédiatre
  - interniste
- Dermatologue
- Médecin ORL
- Autre spécialiste

**9. c) De quelle manière a-t-on confirmé le diagnostic du MWS? (Plusieurs réponses possibles)**

- Par la manifestation clinique
- Par la génétique moléculaire
- Autres : \_\_\_\_\_

**10. Quel est la fréquence de votre suivi depuis le diagnostic du MWS ?**

- 1 par an
- 2 à 4 par an
- 5 à 8 par an
- 9 à 12 par an
- Plus de 12 par an, environ \_\_\_\_\_

1. Jusqu'à quel degré êtes-vous d'accord avec les déclarations suivantes?

a) « *Le temps jusqu'au diagnostic final était trop long* »

non

oui

Je ne suis pas d'accord

Je suis totalement d'accord

b) « *Le temps des premiers symptômes jusqu'au diagnostic final était stressant.* »

Je ne suis pas  
d'accord

Je ne suis plutôt pas  
d'accord

Indécis

Je suis assez  
d'accord

Je suis absolument  
d'accord

*Veillez donner vos raisons:*

---

---

c) « *Après le diagnostic du MWS j'ai été informé de manière adéquat sur cette maladie.* »

Je ne suis pas  
d'accord

Je ne suis plutôt pas  
d'accord

Indécis

Je suis assez  
d'accord

Je suis absolument  
d'accord

2. Je suis satisfait des soins médicaux

a) avant le diagnostic final.

Je ne suis pas  
d'accord

Je ne suis plutôt pas  
d'accord

Indécis

Je suis assez  
d'accord

Je suis  
absolument  
d'accord

*Veillez donner vos raisons :*

---

---

**b) après le diagnostic final.**

- Je ne suis pas d'accord       Je ne suis plutôt pas d'accord       Indécis       Je suis assez d'accord       Je suis absolument d'accord

*Veillez donner vos raisons :*

---

---

**3. a) « Avant le diagnostic ma qualité de vie était moins bonne. »**

- Je ne suis pas d'accord       Je ne suis plutôt pas d'accord       Indécis       Je suis assez d'accord       Je suis absolument d'accord

*Veillez donner vos raisons:*

---

---

**3. b) « Depuis le diagnostic ma qualité de vie est meilleure. »**

- Je ne suis pas d'accord       Je ne suis plutôt pas d'accord       Indécis       Je suis assez d'accord       Je suis absolument d'accord

*Veillez donner vos raisons:*

---

---

**4. Maintenant je suis très bien informé sur le MWS.**

- Je ne suis pas d'accord       Je ne suis plutôt pas d'accord       Indécis       Je suis assez d'accord       Je suis absolument d'accord

**5. D'après vous, quelles données manquent dans ce questionnaire? Avez-vous d'autres propositions?**

---

---

---

**Merci beaucoup pour Votre participation.**

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] K. Shinkai, T. H. McCalmont, and K. S. Leslie, "Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation," *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 33, no. 1, pp. 1–9, 2008.
- [2] "<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infEVERS/>." [Online]. Available: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infEVERS/search.php?n=4>. [Accessed: 21-Jun-2016].
- [3] "Rare genomics." [Online]. Available: <http://www.raregenomics.org/muckle-wells-syndrome-rareshare-rg/>.
- [4] Muckle, "Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome," *Q. J. Med.*, vol. 31, no. 133, pp. 235–248, 1962.
- [5] H. M. Hoffman, J. L. Mueller, D. H. Broide, A. A. Wanderer, and R. D. Kolodner, "Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome.," *Nat. Genet.*, vol. 29, no. 3, pp. 301–5, 2001.
- [6] J. B. Kümmerle-Deschner, "Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome," Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2011, p. 58.
- [7] J. B. Kümmerle-Deschner, H. Wittkowski, P. N. Tyrrell, I. Koetter, P. Lohse, K. Ummenhofer, F. Reess, S. Hansmann, A. Koitschev, C. Deuter, A. Bialkowski, D. Foell, and S. M. Benseler, "Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 15, p. R64, 2013.
- [8] R. Goldbach-Mansky, N. J. Dailey, S. W. Canna, A. Gelabert, J. Jones, B. I. Rubin, H. J. Kim, C. Brewer, C. Zalewski, E. Wiggs, S. Hill, M. L. Turner, B. I. Karp, I. Aksentijevich, F. Pucino, S. R. Penzak, M. H. Haverkamp, L. Stein, B. S. Adams, T. L. Moore, R. C. Fuhlbrigge, B. Shaham, J. N. Jarvis, K. O'Neil, R. K. Vehe, L. O. Beitz, G. Gardner, W. P. Hannan, R. W. Warren, W. Horn, J. L. Cole, S. M. Paul, P. N. Hawkins, T. H. Pham, C. Snyder, R. A. Wesley, S. C. Hoffmann, S. M. Holland, J. A. Butman, and D. L. Kastner, "Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 $\beta$  Inhibition," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 6, pp. 581–592, 2006.
- [9] P. N. Hawkins, H. J. Lachmann, E. Aganna, and M. F. McDermott, "Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra," *Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 2, pp. 607–612, 2004.
- [10] J. B. Kümmerle-Deschner, E. Ramos, N. Blank, J. Roesler, S. D. Felix, T. Jung, K. Stricker, A. Chakraborty, S. Tannenbaum, A. M. Wright, and C. Rordorf,

- “Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 $\beta$  mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 13, no. 1, p. R34, 2011.
- [11] I. Kötter, J. Schedel, and J. B. Kümmerle-Deschner, “Periodische Fiebersyndrome/autoinflammatorische Syndrome,” *Z. Rheumatol.*, vol. 68, no. 2, pp. 137–149, 2009.
- [12] R. L. Glaser and R. Goldbach-Mansky, “The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies,” *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 8, no. 4, pp. 288–98, 2008.
- [13] S. L. Masters, A. Simon, I. Aksentijevich, and D. L. Kastner, “Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease,” vol. 27, pp. 621–668, 2009.
- [14] C. Henderson and R. Goldbach-Mansky, “Monogenic IL-1 mediated autoinflammatory and immunodeficiency syndromes: Finding the right balance in response to danger signals,” *Clin. Immunol.*, vol. 135, no. 2, pp. 210–222, 2010.
- [15] D. L. Kastner, I. Aksentijevich, and R. Goldbach-Mansky, “Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective,” *Cell*, vol. 140, no. 6, pp. 784–790, 2010.
- [16] D. McGonagle, “A Proposed Classification of the Immunological Diseases,” *PLoS Med.*, vol. 3, no. 8, p. e297, 2006.
- [17] I. Foeldvari and J. Kümmerle-Deschner, “Klinik der autoinflammatorischen Erkrankungen im Kindesalter,” *Z. Rheumatol.*, vol. 68, no. 9, pp. 726–732, 2009.
- [18] C. Dodé, N. Le Dû, L. Cuisset, F. Letourneur, J.-M. Berthelot, G. Vaudour, A. Meyrier, R. a Watts, D. G. I. Scott, A. Nicholls, B. Granel, C. Frances, F. Garcier, P. Edery, S. Boulinguez, J.-P. Domergues, M. Delpech, and G. Grateau, “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.*, vol. 70, no. 6, pp. 1498–1506, 2002.
- [19] B. Neven, I. Callebaut, A. M. Prieur, J. Feldmann, C. Bodemer, L. Lepore, B. Derfalvi, S. Benjaponpitak, R. Vesely, M. J. Sauvain, S. Oertle, R. Allen, G. Morgan, A. Borkhardt, C. Hill, J. Gardner-Medwin, A. Fischer, and G. De Saint Basile, “Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU,” *Blood*, vol. 103, no. 7, pp. 2809–2815, 2004.
- [20] S. L. Masters, A. A. Lobito, J. Chae, and D. L. Kastner, “Recent advances in the
-

- molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers.," *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 6, no. 6, pp. 428–433, 2006.
- [21] J. Schedel, B. Bach, J. B. Kümmerle-Deschner, and I. Kötter, "Autoinflammatorische Syndrome/Fiebersyndrome," *Der Hautarzt*, vol. 62, no. 5, pp. 389–402, 2011.
- [22] J. B. Kummerle-Deschner, P. N. Tyrrell, F. Reess, I. Kötter, P. Lohse, H. Girschick, C. Huemer, G. Horneff, J. P. Haas, A. Koitschev, C. Deuter, and S. M. Benseler, "Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome," *Arthritis Rheum.*, vol. 62, no. 12, pp. 3783–3791, 2010.
- [23] H. M. Hoffman, F. A. Wright, D. H. Broide, A. A. Wanderer, and R. D. Kolodner, "Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria.," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 66, no. 5, pp. 1693–8, 2000.
- [24] A. A. Wanderer and H. M. Hoffman, "The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes.," *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, vol. 24, no. 2, pp. 259–86, vii, May 2004.
- [25] P. Chitkara, S. Stojanov, and D. L. Kastner, "The Hereditary Autoinflammatory Syndromes," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 26, no. 4, pp. 353–354, 2007.
- [26] J. R. Yu and K. S. Leslie, "Cryopyrin-associated periodic syndrome: An update on diagnosis and treatment response," *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 11, pp. 12–20, 2011.
- [27] K. B. Ummenhofer, "Therapie bei Muckle-Wells-Syndrom (MWS): ein Vergleich von Interleukin-1 Rezeptorantagonist Anakinra (IL-1Ra) mit dem humanen monoklonalen IL-1 $\beta$  Antikörper Canakinumab (IL-1 $\beta$  mAb)," 2012.
- [28] J. Feldmann, A.-M. Prieur, P. Quartier, P. Berquin, S. Certain, E. Cortis, D. Teillac-Hamel, A. Fischer, and G. de Saint Basile, "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.*, vol. 71, no. 1, pp. 198–203, 2002.
- [29] B. Granel, N. Philip, J. Serratrice, N. Ene, G. Grateau, C. Dodé, L. Cuisset, P. Disdier, P. Berbis, M. Delpech, and P. J. Weiller, "CIAS1 mutation in a patient with overlap between Muckle-Wells and chronic infantile neurological cutaneous and articular syndromes," *Dermatology*, vol. 206, pp. 257–259, 2003.
- [30] T. Tanaka, K. Takahashi, M. Yamane, S. Tomida, S. Nakamura, K. Oshima, A. Niwa, R. Nishikomori, N. Kambe, H. Hara, M. Mitsuyama, N. Morone, J. E. Heuser, T. Yamamoto, A. Watanabe, A. Sato-Otsubo, S. Ogawa, I. Asaka, T. Heike, S.
-

- Yamanaka, T. Nakahata, and M. K. Saito, "Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery," *Blood*, vol. 120, no. 6, pp. 1299–1308, 2012.
- [31] C. A. Dinarello, "Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family.," *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 27, pp. 519–50, 2009.
- [32] J. Kümmerle-Deschner, "Ätiologie, Diagnose und Therapie des Muckle-Wells-Syndroms - als Beispiel eines autoinflammatorischen periodischen Syndroms," 2011.
- [33] J. G. Ryan and R. Goldbach-Mansky, "The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 20, pp. 66–75, 2008.
- [34] T. Yamazaki, J. Masumoto, K. Agematsu, N. Sawai, S. Kobayashi, T. Shigemura, K. Yasui, and K. Koike, "Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin inflammasome.," *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 3, pp. 864–8, 2008.
- [35] M. Gattorno and A. Martini, "Treatment of autoinflammatory syndromes," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 22, no. 6, pp. 771–778, 2010.
- [36] "Rheuma-online Anakinra-Zulassung." [Online]. Available: <https://www.rheuma-online.de/medikamente/anakinra-kineret/anwendungsgebiet-indikation/>. [Accessed: 15-Jun-2016].
- [37] "Fachinfo - Canakinumab-Zulassung." [Online]. Available: <http://www.fachinfo.de/pdf/015126>. [Accessed: 15-Jun-2016].
- [38] "Springer." [Online]. Available: [http://static-content.springer.com/image/art%3A10.1007%2Fs00393-011-0856-9/MediaObjects/393\\_2011\\_856\\_Fig6\\_HTML.gif](http://static-content.springer.com/image/art%3A10.1007%2Fs00393-011-0856-9/MediaObjects/393_2011_856_Fig6_HTML.gif).
- [39] D. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, K.-D. J. Benedetti F, Neven B, Hofer M, Dolezalova P, V. Touitou I, Hentgen V, Simon A, Girschick H, Rose C, Wouters C, G. R, Arostegui J, Stojanov S, Ozgocan H, Martini A, Ruperto N, M. P. R. I. T. O. (PRINTO), and E. and E. Projects., "An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, no. 1, p. Article, 2012.
- [40] T. A. Tran, I. Koné-Paut, I. Marie, J. Ninet, L. Cuisset, and U. Meinzer, "Muckle-Wells Syndrome and Male Hypofertility: A Case Series," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 42, pp. 327–331, 2012.

- [41] J. B. Kuemmerle-Deschner, P. Lohse, I. Koetter, G. E. Dannecker, F. Reess, K. Ummenhofer, S. Koch, N. Tzaribachev, A. Bialkowski, and S. M. Benseler, "NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome--description of a heterogeneous phenotype and response to treatment.," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 13, no. 6, p. R196, 2011.
- [42] L. Cuisset, I. Jeru, B. Dumont, a Fabre, E. Cochet, J. Le Bozec, M. Delpech, S. Amselem, and I. Touitou, "Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 3, pp. 495–9, 2011.
- [43] I. Toplak, D. Rihtarič, P. Hostnik, J. Grom, M. Štukelj, and Z. Valenčak, "Identification of a genetically diverse sequence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Slovenia and the impact on the sensitivity of four molecular tests," *J. Virol. Methods*, vol. 179, pp. 51–56, 2012.
- [44] J. B. Kuemmerle-Deschner, S. Ozen, P. N. Tyrrell, I. Kone-Paut, R. Goldbach-Mansky, H. Lachmann, N. Blank, H. M. Hoffman, E. Weissbarth-Riedel, B. Hugle, T. Kallinich, M. Gattorno, A. Gul, N. Ter Haar, M. Oswald, F. Dedeoglu, L. Cantarini, and S. M. Benseler, "Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).," *Ann. Rheum. Dis.*, pp. annrheumdis–2016–209686, Oct. 2016.
- [45] J. B. Kuemmerle-Deschner, P. N. Tyrrell, I. Koetter, H. Wittkowski, A. Bialkowski, N. Tzaribachev, P. Lohse, A. Koitchev, C. Deuter, D. Foell, and S. M. Benseler, "Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome.," *Arthritis Rheum.*, vol. 63, no. 3, pp. 840–9, 2011.
- [46] M. Medlej-Hashim, V. Delague, E. Chouery, N. Salem, M. Rawashdeh, G. Lefranc, J. Loiselet, and A. Mégarbané, "Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects.," *BMC Med. Genet.*, vol. 5, p. 4, 2004.
- [47] L. Obici, C. Manno, A. O. Muda, P. Picco, A. D’Osualdo, G. Palladini, M. A. Avanzini, D. Torres, S. Marciano, and G. Merlini, "First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome.," *Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 9, pp. 2966–9, 2004.
- [48] N. Tanaka, K. Izawa, M. K. Saito, M. Sakuma, K. Oshima, O. Ohara, R. Nishikomori, T. Morimoto, N. Kambe, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentijevich, G. de Saint Basile, B. Neven, M. van Gijn, J. Frenkel, J. I. Aróstegui, J. Yagüe, R. Merino,

- M. Ibañez, A. Pontillo, H. Takada, T. Imagawa, T. Kawai, T. Yasumi, T. Nakahata, and T. Heike, "High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study.," *Arthritis Rheum.*, vol. 63, no. 11, pp. 3625–32, 2011.
- [49] I. Koné-Paut, M. Darce-Bello, F. Shahram, M. Gattorno, R. Cimaz, S. Ozen, L. Cantarini, I. Tugal-Tutktun, S. Assaad-Khalil, M. Hofer, J. Kuemmerle-Deschner, S. Benamour, S. Al Mayouf, C. Pajot, J. Anton, A. Faye, W. Bono, S. Nielsen, A. Letierce, and T.-A. Tran, "Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data.," *Rheumatology (Oxford)*., vol. 50, no. 1, pp. 184–8, 2011.
- [50] S. Berody, C. Galeotti, I. Koné-Paut, and M. Píram, "A retrospective survey of patients's journey before the diagnosis of mevalonate kinase deficiency.," *Joint. Bone. Spine*, vol. 82, no. 4, pp. 240–4, 2015.

## 9 Verzeichnisse

### 9.1 Abkürzungen

AID	autoinflammatory diseases
ASC	apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
CAPS	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome
CARDINAL	CARD inhibitor of NF- $\kappa$ B-activating ligands
<i>CIAS1</i>	cold-induced autoinflammatory syndrome 1
FCAS	familial cold autoinflammatory syndrome
FMF	familiäres Mittelmeerfieber
IL1- $\beta$	Interleukin 1-beta
IL-6	Interleukin 6
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LRR	leucine-rich repeat
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
NACHT	NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein), C2TA [class 2 transcription activator, of the MHC, HET-E (heterokaryon incompatibility) and TP1 (telomerase-associated protein 1)
NAIP	neuronal apoptosis inhibitor factors
<i>NLRP</i>	Nucleotid-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin containing domain
NLRP3	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
NLRs	nod-like-receptors
NOD	Nucleotide-binding oligomerization domain
NOMID/CINCA	„neonatal-onset multisystem inflammatory disease“ bzw. synonym „chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome“
PYD	PYRIN domain
TLRs	toll-like-receptors
<i>TNFRSF1A</i>	Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 1A
TRAPS	(tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome)

## 9.2 Abbildungen

- Abbildung 1: Wirkorte und Wirkung von IL-1- $\beta$ . IL-1- $\beta$  wirkt auf: 1. Gehirn (Hypothalamus – Fieber und Schmerz fördernd; 2. Knochen – Knochenresorption und Knorpelschäden; 3. Immunzellen – Bildung und verstärkte Aktivierung; 4. Endothelzellen – Ausschüttung von Interleukin (IL)-6 [6]..... 4
- Abbildung 2: Monogenetische AID sind weitestgehend durch lokale gewebespezifische Faktoren determiniert. Für seltene monogenetische autoimmune Erkrankungen wird die Krankheit vor allem durch eine Reaktion des adaptiven Immunsystems hervorgerufen. Die klinische Manifestationsdiversität der immunologischen Erkrankungen, ist vermutlich der variablen Beteiligung autoinflammatorischer und autoimmuner Faktoren geschuldet. Es gibt beispielsweise genetische und molekulargenetische Hinweise, dass die Uveitis drei von vier der oben aufgeführten Kategorien zugeordnet werden kann (Ausnahme bildet die Gruppe der seltenen monogenetischen autoimmun-Erkrankungen. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit ist lediglich ein kleiner Teil der immunologischen Erkrankungen aufgeführt. Dieses Schema erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit [14]. ..... 8
- Abbildung 3: Kontinuum der Cryopyrinopathien [1] abgewandelt. Schematische Darstellung der CAPS-Symptome: CAPS aufgefasst als Kontinuum, in dem Überlappungen zwischen den einzelnen Entitäten möglich sind und die Realität somit besser darstellt, im Gegensatz zum ursprünglich postulierten Modell der eigenständigen und voneinander unabhängigen Entitäten.. **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
- Abbildung 4: Dysregulation der IL-1- $\beta$ -Produktion am Beispiel CAPS [24].....11
- Abbildung 5: Muckle-Wells-Syndrom. a) und b) Urtikarielles Exanthem, c) Konjunktivitis [9]. ..... 12
- Abbildung 6: Typischer makulopapulöser Ausschlag einer CAPS-Patientin [18]. ..... 13
- Abbildung 7: Überlagerte Hörschwellenmessungen von 3 Generationen einer

Familie: Kind (5 Jahre), Vater (35 Jahre), Großmutter (67 Jahre); Altersangaben beziehen sich auf den Messzeitpunkt. Auffällig ist die Innenohrschwerhörigkeit, i.e. die Hörschwellensenkung im Hochtonbereich [28].	13
Abbildung 8: Bisherige Behandlungsansätze bei CAPS. Anakinra, Rilonacept und Canakinumab setzen an unterschiedlichen Stellen bei der Suppression von IL-1- $\beta$ an. Anakinra blockt IL-1- $\alpha$ und - $\beta$ , Rilonacept IL-1 $\alpha$ , - $\beta$ und den IL-1-Rezeptor-Antagonist, Canakinumab blockt selektiv ausschließlich IL-1 $\beta$ [37].	17
Abbildung 9: Diagnosen vor der endgültigen Diagnose MWS	51
Abbildung 10: Korrespondenzanalyse; Darstellung zusammenhängender Variablen	51
Abbildung 11: 2 Phänotypen Pediatric-MWS und Adult-MWS dargestellt als zwei unterschiedliche ineinander übergehende Phänotypen (Phänotyp im Kindesalter vornehmlich mit systemisch-inflammatorischen Symptomen und im Erwachsenenalter eher mit organspezifischen Erkrankungen).	52
Abbildung 12: Patientenmeinung zum eigenen Wissensstand über MWS heutzutage (wörtlich: „Heutzutage bin ich gut informiert über MWS“)	52
Abbildung 13: Zufriedenheit der Patienten mit der medizinischen Betreuung vor der Diagnose MWS	53
Abbildung 14: Zufriedenheit der Patienten mit der medizinischen Betreuung nach der Diagnose MWS	53
Abbildung 15: Frage nach einer guten Lebensqualität der Patienten vor der Diagnose MWS	54
Abbildung 16: Frage nach einer guten Lebensqualität der Patienten nach der Diagnose MWS	54

### 9.3 Tabellen

Tabelle 1: Eine Auswahl autoinflammatorischer Erkrankungen mit genetischer Ursache und Hauptsymptomen und Therapieoptionen, nach Prof. Kümmerle-Deschner, 2016 (noch unveröffentlicht). .....	46
Tabelle 2: Demographische Daten, NLRP3-Mutationen und Polymorphismen, Familienanamnese und Sozioökonomischer Status von MWS-Patienten und Sozioökonomischer Status von MWS-Patienten ..	48
Tabelle 3: Vergleich der präklinischen Evaluation, des diagnostischen Prozesses und des klinischen Phänotyps der Patienten mit MWS-Dx in der Kindheit (Pediatric-MWS) und im Erwachsenenalter (Adult-MWS).....	49

## 10 Danksagung

Eine Doktorarbeit zu beginnen und diese auch abzuschließen ist leider nicht jedem vergönnt. Diese Erfahrung haben ein paar von meinen ehemaligen Kommilitonen machen müssen. Umso mehr bin ich dankbar, dass ich zu denen gehören darf, die eine Doktorarbeit fertigstellen durften. Ohne Unterstützung hätte dies nicht funktioniert. Deswegen möchte ich an dieser Stelle allen danken, die mir unterstützend zur Seite gestanden haben.

Zuallererst danke ich meiner Doktormutter und Betreuerin Prof. Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner. Ihr gilt mein Dank für die interessante Themenstellung und meine große Anerkennung für Ihre fachliche Hilfe und ihre Geduld, wenn es mal zu zäheren Phasen kam. Danke für die Motivation und letztlich auch das Vertrauen. Daneben bedanke ich mich auch bei Dr. Norbert Deschner, der mich auch motivierend zu unterstützen wusste und ein passendes Wort zur rechten Zeit hatte.

Meiner Familie danke ich für den Glauben an mich und die ermutigenden Worte.

Meiner Frau Dr. Ramona Samba gilt mein besonders großer Dank. Ihre Hilfe hat mich am Ende über Wasser gehalten. Vielen Dank für deine lebenswürdige Hilfe und Kompetenz!

Last but not least: Danke Gott.