

Aus der Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung des
Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin
Prof. Dr. Rolf Horstmann

Vergleich der klinischen und genetischen Definition des Familiären Mittelmeerfiebers

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Stefan Nickels
aus Hamburg

Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am 8.11.2007
Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg
Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Rolf Horstmann
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. Gerd-D. Burchard
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Gal

Inhalt

1 Arbeitshypothese und Fragestellung.....	5
2 Einleitung.....	6
2.1 Familiäres Mittelmeerfieber.....	6
2.1.1 Symptome.....	6
2.1.2 Diagnose.....	7
2.1.3 Therapie.....	7
2.1.4 Verbreitung.....	8
2.1.5 Genetik und Pathophysiologie.....	9
2.2 Andere Fiebersyndrome.....	13
2.2.1 HIDS.....	13
2.2.2 TRAPS.....	13
2.2.3 Die Cryopyrinopathien FCAS/FCU, MWS, NOMID/CINCA.....	14
2.2.4 PAPA.....	14
2.2.5 PFAPA.....	15
3 Patienten und Methoden.....	16
3.1 Patienten.....	16
3.1.1 Stratifizierung der Patienten.....	17
3.1.2 Aufteilung nach Genotyp.....	17
3.1.3 Aufteilung nach Phänotyp.....	18
3.1.4 Stratifizierung nach Geno- und Phänotyp.....	21
3.2 Datenverarbeitung.....	22
4 Ergebnisse.....	23
4.1 Beschreibung der Patienten.....	23
4.1.1 Geschlechtsverteilung.....	23
4.1.2 Alter bei Erhebung.....	23
4.1.3 Erstauftreten.....	24
4.1.4 Auftreten der Erkrankung in der Familie.....	25
4.1.5 Herkunft der Patienten.....	25
4.2 Beschreibung der Symptome.....	28
4.2.1 Anfallsdauer.....	28
4.2.2 Anfallshäufigkeit.....	28
4.2.3 Symptome.....	29
4.2.4 Nierenbeteiligung.....	29
4.3 Beschreibung der Genetik.....	30
4.3.1 gefundene Mutationen.....	30
4.4 Beschreibung der Therapie.....	31
4.4.1 Kolchizintherapie.....	31
4.4.2 Erfolg der Kolchizintherapie.....	32
5 Diskussion.....	34
6 Zusammenfassung.....	44
7 Literaturverzeichnis.....	45
8 Anhang.....	54

8.1 Abbildungsverzeichnis.....	54
8.2 Tabellenverzeichnis.....	54
8.3 Abkürzungsverzeichnis.....	55
8.4 Patientenanschreiben, Fragebogen und Einverständniserklärung.....	56
8.4.1 deutschsprachige Version.....	56
8.4.2 türkischsprachige Version.....	61
Danksagung.....	66
Lebenslauf.....	67
Eidesstattliche Versicherung.....	68

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Diagnose Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) kann sowohl nach klinischen als auch nach molekulargenetischen Gesichtspunkten gestellt werden. Die therapeutische Konsequenz ist die lebenslange Einnahme von Kolchizin, um Krankheitsanfälle zu verhindern oder zumindest abzuschwächen und vor einer Amyloidose mit der Spätfolge Nierenversagen zu schützen. In der vorliegenden Arbeit wurden 256 Patienten aus Deutschland untersucht, bei denen klinisch ein Verdacht auf FMF geäußert wurde. Die Patienten wurden nach klinischen und genetischen Kriterien in Gruppen aufgeteilt und miteinander verglichen. Die Untersuchung zeigt, wie sich die Patientengruppen in ihren Symptomen und im Erfolg der Kolchizintherapie unterscheiden und liefert Hinweise, dass weder nach den etablierten klinischen, noch den molekulargenetischen Kriterien die Diagnose mit ausreichender Sicherheit gestellt werden kann.

2 Einleitung

2.1 Familiäres Mittelmeerfieber

Familiäres Mittelmeerfieber (OMIM¹ 249100) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch rezidivierende Fieberattacken, die meist von Bauch-, Brust- und Gelenkschmerzen begleitet werden. Unbehandelt kann FMF langfristig zur Amyloidose mit Nierenversagen führen. Betroffen sind überwiegend Menschen, die aus dem Mittelmeerraum und dem Mittleren Osten stammen (Touitou 2001, Ben-Chetrit u. Levy 1998). FMF wurde erstmals 1945 unter dem Namen „benigne paroxysmale Peritonitis“ als Krankheitsbild beschrieben (Siegal 1945), seit 1958 wird das Krankheitsbild als Familiäres Mittelmeerfieber bezeichnet (Heller et al. 1958).

2.1.1 Symptome

Entsprechend allgemein anerkannter klinischer Definition dauert eine typische FMF-Attacke ein bis drei (Livneh et al. 1997) bzw. vier Tage (Ben-Chetrit u. Levy 1998), während der die Patienten meist unter Fieber und Schmerzen leiden. Bei über 90 Prozent der Patienten treten Fieber und Bauchschmerzen infolge einer Peritonitis auf (Ben-Chetrit u. Levy 1998, Tunca et al. 2005), bei ca. 30 bis 40 Prozent der Patienten meist einseitige Brustschmerzen mit Atembeschwerden aufgrund einer Pleuritis (Tunca et al. 2005, Livneh et al. 1996) und in weniger als einem Prozent Brustschmerzen wegen Perikarditis (Livneh et al. 1996). Gelenksbeschwerden bestehen bei ca. 50 bis 75 Prozent der Patienten meist in einer akuten Monarthritis eines großen Gelenks (Hüfte, Knie, Sprunggelenk) (Tunca et al. 2005, Livneh et al. 1996). Ca. 30 bis 40 Prozent der Patienten (Livneh et al. 1996, Tunca et al. 2005) klagen über Muskelschmerzen, die mitunter länger als die eigentlichen Anfälle bestehen, die aber auch durch die Kolchizin-Behandlung aufgelöst sein können. Hautbeteiligung wie erysipelartiges Erythem im Bereich der Sprunggelenke wird bei ca. 20 Prozent beschrieben (Tunca et al. 2005), andere berichten von 45 Prozent (Kone Paut et al. 2000). Weitere seltenere Manifestationen sind Hodenschmerzen aufgrund einer Entzündung der Tunica vaginalis testis bei ca. fünf Prozent (Livneh et al. 1996). Bei ca. 90 Prozent der Patienten tritt die Krankheit erstmals vor dem 20. Lebensjahr auf (Ben-Chetrit u. Levy 1998), bei 84 Prozent vor dem zehnten Lebensjahr (Majeed et al. 1999).

¹ Online Mendelian Inheritance in Man, über die National Library of Medicine der USA online zugängliche Datenbank der Johns Hopkins University, in der Krankheiten mit genetischer Komponente verzeichnet sind: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Vaskulitisformen treten bei FMF-Patienten häufiger auf als im Bevölkerungsdurchschnitt. Bei ca. fünf Prozent wird eine Purpura Schönlein-Henoch diagnostiziert, bei bis zu einem Prozent eine Polyarteriitis nodosa (Ozdogan et al. 1997).

Bei einigen Patienten ist das erste Symptom die Nierenschädigung, bei diesem „Phänotyp II“ sind zuvor keine Attacken aufgetreten (Ben-Chetrit u. Levy 1998). Nach Jahren ohne Behandlung kommt es bei diesen Patienten zur Amyloidose des AA-Typs, die sich in einer Niereninsuffizienz bemerkbar macht. Unbehandelt leiden fast 75 Prozent aller FMF-Patienten über 43 Jahre unter einer Amyloidose, allerdings scheint die Rate in den verschiedenen Ethnien und bei verschiedenen Genotypen unterschiedlich hoch zu sein (Livneh et al. 1996). Wahrscheinlich entwickeln alle unbehandelten Patienten über Jahre hinweg eine Niereninsuffizienz bis zum lebensbedrohlichen Nierenversagen (Ben-Chetrit u. Levy 1998, Livneh et al. 1996).

2.1.2 Diagnose

Zur Diagnose dienten lange Zeit nur die klinischen Symptome, die passende Herkunft und das Auftreten in der Familie. Spezifische Labortests auf FMF wurden gesucht, aber nicht gefunden. Die Bestimmung der Dopamin-Beta-Hydroxylase (Barakat et al. 1988) und der Metaraminol-Provokationstest (Barakat et al. 1984) wurden vorgeschlagen, erwiesen sich aber letztlich als nicht brauchbar (Ben-Chetrit et al. 1990, Cattani et al. 1984). 1997 wurden die Tel-Hashomer-Kriterien veröffentlicht, die die klinische Diagnose systematisieren und mit hoher Sicherheit eine Diagnose ermöglichen sollen: Die Autoren sprechen von einer Sensitivität von 99 Prozent und einer Spezifität von 98 Prozent (Livneh et al. 1997). Im gleichen Jahr veröffentlichten ein französisches und ein internationales Forschungsprojekt nahezu gleichzeitig die Entdeckung des MEFV-Gens („Mediterranean Fever“) und beschrieben das von ihm kodierte Protein („Pyrin“ bzw. „Marenostrin“), bei dessen Mutation das Krankheitsbild FMF auftritt (The French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997). Damit war die Grundlage für die genetische Diagnostik geschaffen.

2.1.3 Therapie

Als Therapie wird prophylaktisch Kolchizin gegeben, das bei den meisten Patienten die Anfälle verhindert oder zumindest lindert und vor der Spätfolge Nierenversagen schützt. Goldfinger beschrieb 1972, dass sich bei fünf FMF-Patienten, die er wegen ihrer Gichterkrankung mit Kolchizin behandelte, auch die FMF-Symptomatik besserte. Zwei Studien belegten später die Wirksamkeit des Medi-

kaments, das seitdem die Standard-Therapie ist (Goldfinger 1972, Dinarello et al. 1974, Zemer et al. 1974, Ben-Chetrit u. Levy 1998). Vorliegenden Studien zufolge werden etwa 60 Prozent der Patienten beschwerdefrei, bei etwa 20 bis 30 Prozent werden die Attacken zumindest milder, bei den restlichen ca. zehn Prozent kommt es zu keiner Besserung (Zemer et al. 1976, Livneh et al. 1996, Ben-Chetrit u. Levy 1998). Kontinuierliche Kolchizin-Therapie schützt offenbar zuverlässig vor der Entwicklung einer Nierenamyloidose, bei Patienten mit bereits bestehender Nierenschädigung kann die Therapie eine Remission der Proteinurie oder des Nephrotischen Syndroms bewirken (Livneh et al. 1996). Chae und Kollegen berichteten von einem FMF-Patienten mit Amyloidose und Kolchizinunverträglichkeit, der versuchsweise mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra behandelt wurde, woraufhin die Serumspiegel von Amyloid A und C-reaktivem Protein sanken (Chae et al. 2006, Dinarello 2005). Anakinra wird auch versuchsweise bei der Behandlung des Muckle-Wells-Syndroms eingesetzt, einer anderen familiären Fiebererkrankung (Hawkins et al. 2004).

2.1.4 Verbreitung

FMF betrifft hauptsächlich nordafrikanische Juden, Armenier, Araber und Türken. Die Prävalenz in der türkischen Bevölkerung wird auf 1:1000 geschätzt (Tunca et al. 2005), in der armenischen auf 1:600 (Touitou 2001), bei nordafrikanischen Juden auf ca. 1:250 (Ben-Chetrit u. Levy 1998). Die Trägerrate wird bei aschkenasischen² und nordafrikanischen Juden auf ca. 20 Prozent geschätzt, bei irakischen Juden auf ca. 39 Prozent, bei iranischen Juden auf sechs Prozent (Stoffman et al. 2000). Mehr als 90 Prozent der jüdischen FMF-Patienten sind sephardischer³ Herkunft oder stammen aus dem Mittleren Osten, die Prävalenz in Israel beträgt etwa 1:500, die Trägerrate ca. neun Prozent (Ben-Chetrit u. Levy 1998, Stoffman et al. 2000). Die Prävalenz bei Arabern beträgt etwa vier Prozent, die Trägerrate etwa 20 Prozent (El-Shanti et al. 2006). Die Trägerrate in der syrischen Bevölkerung wurde kürzlich auf 18 Prozent geschätzt (Mattit et al. 2006).

FMF tritt in Deutschland bei Migranten mit entsprechender ethnischer Abstammung auf. Ca. 2,4 Millionen Menschen türkischer Herkunft leben in Deutschland (Şen 2002), ein Großteil stammt aus der Osttürkei, einem vermuteten Hauptverbreitungsgebiet von FMF (Tunca et al. 2005). Aufgrund der vermuteten FMF-

² Aschkenasim: West- und osteuropäischen Juden, deren Vorfahren in Deutschland oder Frankreich lebten.

³ Sephardim: Juden, die im 15. Jahrhundert aus Spanien und Portugal flohen und sich in Nordafrika und Südosteuropa ansiedelten.

Prävalenz von 0,1 Prozent in der türkischen Bevölkerung kann man von einer relevanten Zahl Betroffener in Deutschland ausgehen.

Genauere Zahlen zur Verbreitung in Deutschland gibt es nicht. Gissat schätzt in seiner Untersuchung die diagnostische Dunkelziffer von FMF in Hessen und Rheinland-Pfalz. Er vermutet, dass „höchstwahrscheinlich weit mehr als die Hälfte der zu erwartenden Patienten diagnostiziert wurden“ (Gissat 1997, S. 38), jedoch ist die zugrunde liegende Datenbasis nach Angaben des Autors äußerst dünn. Rakob berichtet von 40 Berliner Kindern türkischer und libanesischer Abstammung mit FMF-verdächtiger Symptomatik, bei denen Mutationen nachgewiesen wurden (Rakob et al. 2003) und betont die Bedeutung von FMF als Differentialdiagnose bei Fiebersyndromen im Kindesalter auch in Mitteleuropa. Gerade bei wiederkehrenden Bauchschmerzen bei entsprechender Herkunft sollte auch an FMF gedacht werden. Eine israelische Studie zeigte, dass bei Kindern mit der Diagnose „funktionelle Bauchschmerzen“ bei 20 Prozent ein für FMF typischer genetischer Befund erhoben wurde (Brik et al. 2001).

2.1.5 Genetik und Pathophysiologie

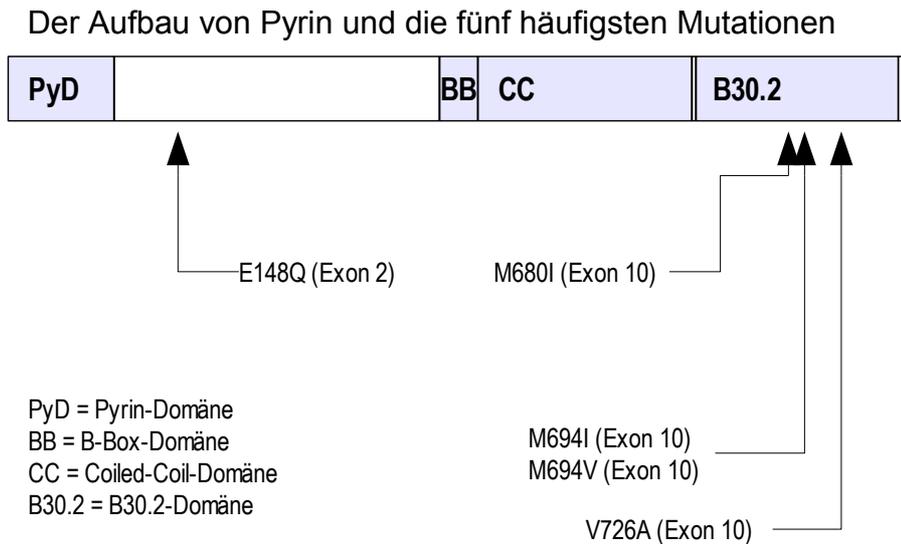
Das MEFV-Gen (Mediterranean Fever) befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 (16p13.3) und besteht aus zehn Exons. Das Genprodukt Pyrin ist 781 Aminosäuren groß und wird hauptsächlich in neutrophilen und eosinophilen Granulozyten (The International FMF Consortium 1997) sowie aktivierten Monozyten gebildet (Centola et al. 2000). Es befindet sich intrazellulär in der Nähe von Mikrotubuli und Aktin, Bestandteilen des Zytoskeletts (Mansfield et al. 2001). Vier verschiedene funktionelle Abschnitte des Proteins sind bekannt: Pyrin-Domäne, B-Box-Domäne, Coiled-Coil-Domäne und B30.2-Domäne.

PyD⁴ steht für Pyrin-Domäne. Dieser ca. 92 Aminosäuren umfassende Abschnitt am N-terminalen Ende von Pyrin wurde als eine Gruppe der death domain-fold superfamily zugeordnet (Bertin u. DiStefano 2000, Fairbrother et al. 2001, Martinon et al. 2001). Funktionelle Abschnitte, die zur death domain-fold superfamily gezählt werden, kommen in Proteinen vor, die Apoptose und Entzündung steuern. Diese Abschnitte dienen wahrscheinlich der Protein-Protein-Wechselwirkung (Fairbrother et al. 2001). PyD ist im Exon 1 des MEFV-Gens kodiert.

Die B-Box-Domäne⁵ ist in Exon 3 des MEFV-Gens kodiert und umfasst die Aminosäuren 375-407 von Pyrin (Centola et al. 1998).

⁴ auch bezeichnet als PAAD oder DAPIN (Mariathasan u. Vucic 2003)

⁵ auch bezeichnet als zinc-finger-Domäne



(nach Centola et al. 1998, Touitou 2001)

Abbildung 1: Aufbau von Pyrin und die fünf häufigsten Mutationen

Die Coiled-Coil-Domäne, eine doppelt gewundene Helix des Aminosäurestrangs, ist in den Exons 4-7 kodiert und umfasst die Aminosäuren 408-594 (Centola et al. 1998).

Die B30.2⁶-Domäne ist im Exon 10 kodiert und liegt mit den Aminosäuren 598-774 im C-terminalen Abschnitt von Pyrin. B30.2-Domänen scheinen in anderen Molekülen Protein-Protein-Wechselwirkungen zu vermitteln (Chae et al. 2006, Centola et al. 1998).

Pyrin ist vermutlich an der Regulation von Interleukin-1 β ⁷ (IL-1 β) beteiligt und damit an der Entzündungssteuerung (Martinon et al. 2002, Ting et al. 2006). Welchen Einfluss Pyrin genau hat, ist unklar. Es gibt Hinweise aus Mäuseversuchen, dass Pyrin die Aktivierung von IL-1 β inhibieren kann (Chae et al. 2003). Das erscheint plausibel, denn der Defekt von Pyrin würde dann zur unkontrollierten Bildung von IL-1 β führen und damit zur überschießenden Entzündung, wie sie bei FMF-Patienten auftritt. Andererseits lieferten Studien an menschlichen Nierenzelllinien Hinweise darauf, dass Pyrin die IL-1 β -Aktivierung fördern könnte (Yu et al. 2006).

Pyrin könnte über mehrere Wege an der Regulation von Entzündung beteiligt sein. Zum einen interagiert Pyrin mit dem sogenannten NALP3⁸-Inflammasom, zum anderen mit einem Protein des Zytoskeletts. Inflammasome sind zytosolische Enzymkomplexe, die auf Gefahrensignale hin entstehen und die Bildung der Ent-

6 auch bezeichnet als PRY-SPRY oder rfp (Chae et al. 2006, Martinon u. Tschopp 2004)

7 auch bezeichnet als endogenes Pyrogen oder p17

8 auch bezeichnet als CIAS1, Cryopyrin, PYPAF1 (Tschopp et al. 2003)

zündungsmediatoren IL-1 β , IL-18 (Martinon et al. 2002) und IL-33 (Ogura et al. 2006) katalysieren. Solche Gefahrensignale können Pathogen-assoziierte Moleküle wie Lipopolysaccharide als Bestandteil mancher Bakterienzellwände sein, aber auch ATP (Mariathasan et al. 2006) oder Uratkristalle als Signale sterbender Zellen (Shi et al. 2003, Martinon et al. 2006). Das NALP3-Inflammasom wird als ein allgemeiner Sensor für Gefahrensignale angesehen, dessen Überaktivierung Grundlage vieler inflammatorischer Erkrankungen sein könnte (Mariathasan u. Monack 2007). Inflammasome bestehen aus Caspase-1, Caspase-5, ASC⁹ und NALP (Martinon et al. 2002). In diesen Enzymkomplexen werden zwei pro-Caspase-1-Moleküle in unmittelbare Nähe gebracht, was zu ihrer Autokalalyse führt. Als aktive Caspase-1¹⁰ wandeln sie die Vorform von IL-1 β in seine biologisch aktive Form um, die dann aus der Zelle sezerniert wird und als Entzündungsmediator wirkt (Chae et al. 2006).

Mit seiner N-terminalen PyD interagiert Pyrin mit ASC (Richards et al. 2001, Dowds et al. 2003), einem Baustein des Inflammasoms (Chae et al. 2003). Die C-terminale B30.2-Domäne scheint für eine direkte Wechselwirkung von Caspase-1 und Pyrin entscheidend zu sein, dabei wirkt Pyrin offenbar als Inhibitor (Chae et al. 2006). Fehler in der B30.2-Domäne von Pyrin könnten dazu führen, dass es zu keiner Inhibition von Caspase-1 kommt, damit zu keiner Hemmung der IL-1 β -Freisetzung und so zur überschießenden Entzündung. Das erscheint plausibel, da die meisten bekannten FMF-assoziierten Mutationen in dem Bereich des MEFV-Gens auftreten, der die B30.2-Domäne kodiert (Touitou 2001).

Der andere Weg, auf dem Pyrin entzündungsregulierend wirken könnte, ist über die Wechselwirkung mit PSTPIP1¹¹, einem Protein, das an der Organisation des Zytoskeletts beteiligt ist. Dem PAPA¹²-Syndrom, einem dominant-autosomalen Fiebersyndrom, liegen Defekte dieses Proteins zugrunde (Wise et al. 2002). Pyrin und PSTPIP1 werden gemeinsam in Monozyten und Granulozyten exprimiert, wobei die B-Box-Domäne und die Coiled-Coil-Domäne von Pyrin für die Wechselwirkung bedeutend zu sein scheinen (Shoham et al. 2003). Die Autoren schließen aus, dass in der B30.2-Domäne von Pyrin eine Bindungsstelle für PSTPIP1 vorliegt. Gerade diese Domäne betreffen allerdings die meisten FMF-assoziierten

9 ASC = apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (Chae et al. 2006), auch bezeichnet als PYCARD und TMS1 (Tschopp et al. 2003)

10 auch bezeichnet als IL-1 β -converting enzyme (ICE) (Chae et al. 2006)

11 PSTPIP1 = proline serine threonine phosphatase-interacting protein, auch bezeichnet als CD2BP1 = CD2-binding protein 1 (Shoham et al. 2003)

12 PAPA-Syndrom = pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (Wise et al. 2002)

Mutationen, es erscheint also weniger wahrscheinlich, dass eine veränderte Pyrin/PSTPIP1-Bindung bei der Pathophysiologie von FMF entscheidend ist. Aber die Arbeit liefert einen weiteren Hinweis darauf, dass Pyrin die IL-1 β -Freisetzung inhibiert: Mit PAPA assoziierte Mutationen führen zu einer stärkeren Phosphorylierung von PSTPIP1, das dann stärker an Pyrin bindet. Dadurch könnte Pyrin weniger mit ASC wechselwirken und seine inhibitorische Wirkung auf das Inflammasom nicht entfalten, so dass es zur überschießenden IL-1 β -Ausschüttung und damit zu überschießender Entzündung kommt (Shoham et al. 2003).

Die Verbreitung und die Vielzahl der MEFV-Mutationen lassen vermuten, dass Heterozygotie einen evolutionären Vorteil bietet. Ein Schutz vor Asthma bronchiale wurde vermutet, plausibler erscheint aber eine größere Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten wie beispielsweise Tuberkulose aufgrund der geringeren Hemmung der Entzündungsreaktion (Cattan 2005). Bei MEFV-Heterozygoten sind sowohl der Basisspiegel als auch die Spitzenwerte der Akute-Phase-Proteine erhöht (Tunca et al. 1999, Lachmann et al. 2006). Dadurch könnte das angeborene Immunsystem besser auf Infektionen reagieren, und so könnte MEFV-Heterozygotie einen Überlebensvorteil geboten haben, als die frühe Mortalität von Infektionskrankheiten einen Hauptselektionsdruck ausübte (Lachmann et al. 2006).

Mit der Identifizierung des MEFV-Gens ist die Grundlage für eine molekulargenetische Diagnostik geschaffen worden (Bernot et al. 1998). Mittlerweile sind in der Online-Datenbank INFEVERS¹³ (Sarrauste de Menthiere et al. 2003) 140 Mutationen des MEFV-Gens verzeichnet, bei 83 dieser Mutationen sollen FMF-ähnliche Symptome auftreten und 23 seien mit FMF assoziiert. Touitou berichtet von 29 bekannten MEFV-Mutationen und zwei „hot spots“ in Exon 10 und Exon 2 (Touitou 2001), Kastner und Aksentijevich berichten von 43 beschriebenen Mutationen (Kastner u. Aksentijevich 2005). Die häufigsten fünf Mutationen sind M694V, V726A, M694I, M680I in Exon 10 und E148Q in Exon 2, die zusammen 74 Prozent (Touitou 2001) bis über 90 Prozent (Gershoni-Baruch et al. 2002) der gefundenen Mutationen ausmachen. Allerdings können nicht bei allen Patienten, die dem klinischen Bild nach an FMF erkrankt sind, entsprechende Mutationen nachgewiesen werden (Touitou 2001, Dodé et al. 2000, Grateau et al. 2000).

¹³ <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/> (10.01.2007)

2.2 Andere Fiebersyndrome

Familiäres Mittelmeerfieber ist das häufigste hereditäre periodische Fiebersyndrom (Drenth u. van der Meer 2001). Es gibt weitere Fiebersyndrome, die sich zwar von FMF im Detail unterscheiden, jedoch auch einige Gemeinsamkeiten haben. Viele beinhalten Fieber, Arthritis und Serositis sowie Amyloidose als mögliche Spätfolge. Oft sind die Entzündungsattacken charakterisiert durch eine starke Akute-Phase-Reaktion und die prominente Rolle von neutrophilen Granulozyten. Zum einen sind diese Fiebersyndrome als mögliche Differentialdiagnosen von FMF bedeutend, zum anderen legen sie nahe, dass alle Syndrome einen ähnlichen Pathomechanismus besitzen, nämlich eine Störung im angeborenen Immunsystem (Gumucio et al. 2002).

2.2.1 HIDS

Dem Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom (HIDS, OMIM 260920) liegt eine Mutation des Mevalonatkinase-Gens zugrunde (Drenth et al. 1999, Houten et al. 1999). HIDS wird autosomal rezessiv vererbt, die Patienten stammen meist aus Westeuropa. Die Fieberschübe dauern länger als bei FMF, etwa vier bis sechs Tage. Zervikale Lymphadenopathie und Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall sind häufig, die Anfälle können mit Gelenkbeschwerden und Hauterscheinungen einhergehen. Es gibt keine Standard-Therapie, berichtet werden einzelne Therapieerfolge mit Kortikosteroiden, Cyclosporin und Kolchizin (van der Meer et al. 1984, Drenth u. van der Meer 2001, Kastner u. Aksentijevich 2005, Stojanov u. Kastner 2005).

2.2.2 TRAPS

TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS, OMIM 142680), früher familiäres Hibernisches Fieber genannt, kommt vor allem bei Menschen irischer und schottischer Abstammung vor (Williamson et al. 1982, McDermott et al. 1999). Es wird autosomal dominant vererbt, der zugrunde liegende Gendefekt betrifft den Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1. Die Fieberattacken dauern ein bis zwei Wochen, oft auch länger, und werden von Bauchschmerzen, Muskelschmerzen und Hauterscheinungen begleitet. Als Spätfolge drohen Nieren- und Leberschäden durch Amyloidose. TRAPS wird mit Kortikosteroiden oder dem rekombinanten Antagonisten des TNF-Rezeptors Etanercept behandelt, Kolchizin ist bei TRAPS wirkungslos (Drenth u. van der Meer 2001, Galon et al. 2000, Kastner u. Aksentijevich 2005, Stojanov u. Kastner 2005).

2.2.3 Die Cryopyrinopathien FCAS/FCU, MWS, NOMID/CINCA

Diese drei autosomal dominanten Fiebersyndrome werden durch Mutationen im CIAS1-Gen verursacht, das Cryopyrin¹⁴ kodiert. Dieses Protein ist ein Baustein des NALP3-Inflammasoms, mit dem Pyrin wechselwirkt, und ist somit an der IL-1 β -Steuerung beteiligt (Mariathasan et al. 2006). Alle drei Krankheiten können mit Fieber, Urtikaria, Gelenkbeteiligung und überschießender Entzündung einhergehen.

Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), auch bezeichnet als familial cold urticaria (FCU, OMIM 120100) ist durch Fieberattacken gekennzeichnet, die von Urtikaria, Gelenkschmerzen und Konjunktivitis begleitet sind. Die etwa zwölf Stunden dauernden Anfälle werden durch Kälte ausgelöst. Die Krankheit bricht meist während der ersten sechs Lebensmonate aus (Hoffman et al. 2000, Hoffman et al. 2001, Kastner u. Aksentijevich 2005, Stojanov u. Kastner 2005).

Das Muckle-Wells-Syndrom (MWS, OMIM 191100) zeichnet sich durch Fieberanfälle mit Muskel- und Gelenkschmerzen und Urtikaria am ganzen Körper aus. Die Anfälle können durch Hitze, Kälte und Stress ausgelöst werden und dauern ein bis zwei Tage. 3/4 der Patienten verlieren ihr Gehör, bei 1/3 entsteht eine Nierenamyloidose (Agostini et al. 2004, Kastner u. Aksentijevich 2005, Stojanov u. Kastner 2005).

Es gibt keine spezifische Therapie für diese drei Krankheiten (Kastner u. Aksentijevich 2005), allerdings werden einzelne Therapieerfolge mit dem IL-Rezeptorenblocker Anakinra berichtet (Hawkins et al. 2004).

2.2.4 PAPA

Die Abkürzung PAPA steht für pyogene Arthritis, Pyoderma gangrenosum und Akne (OMIM 604416). Das Syndrom wird autosomal dominant vererbt, zugrunde liegt ein Defekt des PSTPIP1¹⁵-Gens. Das davon kodierte Protein wechselwirkt mit Pyrin (Nitza et al. 2003, Shoham et al. 2003, Wise et al. 2002). Die Krankheit kann sich in Fieberanfällen mit Gelenkbeschwerden äußern. Meist kommen ab der Pubertät Pyoderma gangrenosum und schwere zystische Akne hinzu. Eine spezifische Therapie gibt es nicht (Kastner u. Aksentijevich 2005, Stojanov u. Kastner 2005).

¹⁴ auch bezeichnet als PYPAF1 oder NALP3

¹⁵ auch bezeichnet als CD2BP1 (Shoham et al. 2002)

2.2.5 PFAPA

PFAPA steht für periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale Adenitis. Die Fieberanfälle dauern drei bis sechs Tage, neben den namensgebenden Symptomen können auch Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Schüttelfrost auftreten. Meist beginnen die Anfälle im Alter von vier bis sechs Jahren. Bisher gibt es keine Hinweise auf eine genetische Komponente, darin unterscheidet sich das PFAPA-Syndrom von den anderen periodischen Fiebersyndromen. Ibuprofen und Kortikosteroide lindern die Anfälle, die Gabe des Histaminrezeptorblockers Cimetidin sowie die Tonsillektomie können eine Remission bewirken. Das PFAPA-Syndrom kann über mehrere Jahre bestehen, verschwindet aber bei einem Drittel der Patienten von selbst. Langzeitfolgen sind nicht bekannt (Thomas et al. 1999).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin bietet seit 1998 eine molekulargenetische Untersuchung auf Familiäres Mittelmeerfieber an. Bis 2003 wurden Blutproben von 1217 Patienten auf Mutationen des MEFV-Gens untersucht. Wir wandten uns an die Patienten mit der Bitte, an unser Studie teilzunehmen, ein frankierter und adressierter Rückumschlag war beigelegt. Wir baten sie, in einem in einem Fragebogen Auskunft über ihre Symptome zu geben und um ihre Erlaubnis, die vorliegenden diagnostischen Daten für unsere Studie nutzen zu dürfen und die vorliegende Blutprobe gegebenenfalls für weitere molekulargenetische Diagnostik verwenden zu dürfen. Anschreiben, Einverständniserklärung und Fragebogen waren in deutscher und türkischer Sprache verfasst (Anhang 8.4). Parallel dazu informierten wir die behandelnden Ärzte, sofern wir von ihnen wussten, dass wir uns mit der Bitte um Studienteilnahme an ihre Patienten gewandt hatten. Wenn keine Anschrift des Patienten vorlag, aber die des behandelnden Arztes, baten wir den Arzt darum, uns die Anschrift des Patienten mitzuteilen.

Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg hat in ihrer 48. Sitzung über die Studie beraten und am 10. Januar 2001 ihr positives Votum (#1738) mitgeteilt.

Bei Fragen konnten sich die Patienten telefonisch an Dr. Christian Timmann und Dr. Osman Mersinli wenden, zwei Ärzte und wissenschaftliche Mitarbeiter der Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin. Osman Mersinli spricht deutsch und türkisch und hat bei unvollständig ausgefüllten Fragebögen versucht, die Patienten telefonisch zu erreichen und die offenen Fragen zu klären.

Wir haben zwischen Januar 2001 und Februar 2002 604 Patienten angeschrieben, von denen 374 Patienten antworteten. Bei 313 Patienten waren die Fragebogen ausreichend ausgefüllt, um in der Studie verwendet zu werden. 43 Patienten schlossen wir von der Auswertung aus, da sie mit einem Indexpatienten verwandt sind. 8 Patienten schlossen wir aus, da die Einsendung nicht auf Grund der Verdachtsdiagnose FMF, sondern eines anderen hereditären periodischen Fiebersyndroms erfolgt war. Sechs Patienten schlossen wir aus, da sie zu einer georgischen Patientengruppe gehören und nicht im Rahmen der üblichen FMF-Diagnostik am BNI untersucht worden waren. Übrig blieben 256 Patienten, deren genetische und klinische Daten die Grundlage unserer Untersuchung sind.

	<i>Anzahl</i>	<i>Geschlecht</i>			<i>Alter (Median)</i>	<i>türkischspr. Fragebögen</i>
		<i>männl.</i>	<i>weibl.</i>	<i>unbek.</i>		
angeschriebene Patienten	604	335 (55%)	244 (40%)	25 (4%)	22	419 (69%)
Antwort erhalten	374	203 (54%)	165 (44%)	6 (2%)	21	230 (61%)
Fragebogen ausreichend ausgefüllt	313					
Ausschluss: verwandt mit Indexpatient	43					
Ausschluss: Verdachtsdiagnose anderes hereditäres Fiebersyndrom	8					
Ausschluss: georgische Studiengruppe	6					
Untersuchungskollektiv	256	143 (56%)	113 (44%)		22	

Tabelle 1: Patienten

3.1.1 Stratifizierung der Patienten

3.1.2 Aufteilung nach Genotyp

Grundlage der Einteilung nach genetischen Gesichtspunkten sind die Daten, die im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik im Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin erhoben wurden. Bei allen 256 Patienten wurde Exon 10 des MEFV-Gens sequenziert, in dem ein Großteil der bekannten Mutationen gefunden werden. In einer palästinensischen Untersuchung wurden 84,6 Prozent der nachgewiesene Mutationen in Exon 10 gefunden (Ayesh et al. 2005), in einer israelischen 89,6 Prozent (Gershoni-Baruch et al. 2002), in einer türkischen 64 Prozent (Yilmaz et al. 2001). Bei 66 Patienten wurde zusätzlich Exon 2 sequenziert, bei 51 Patienten ebenfalls die Exons 3 und 5.

Als FMF-assoziierte Mutationen wurden gewertet:

In Exon 10 wurden R653H (Timmann et al. 2001), M680I (The French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997), M694I (The French FMF Consortium 1997), M694V (The French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997), K695R (Bernot et al. 1998), V726A (The French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997), A744S (Bernot et al. 1998) und R761H (Bernot et al. 1998) als FMF-assoziierte Mutationen gewertet.

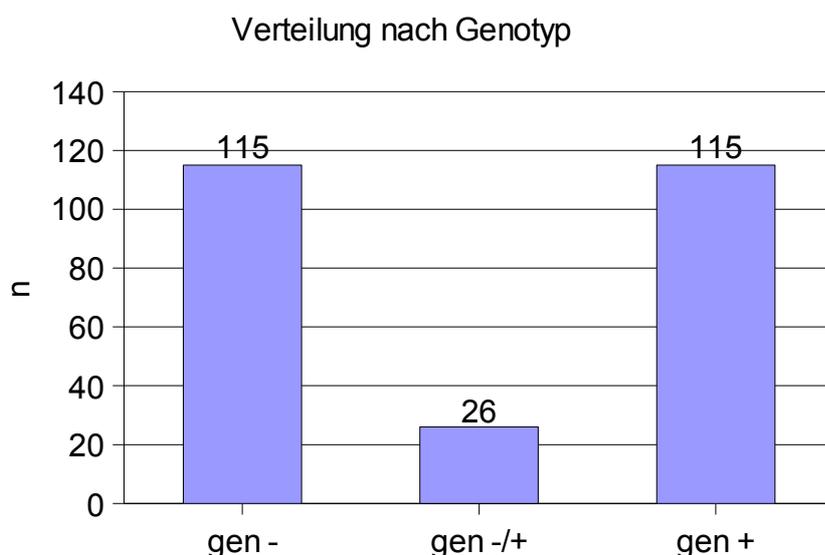


Abbildung 2: Verteilung nach Genotyp

In Exon 2 wurde E148Q als krankheitsassoziierte Mutation gewertet, die zwar eine geringere Penetranz als andere Mutationen zu besitzen scheint, aber bei kombiniert heterozygotem Auftreten als krankheitsassoziiert angesehen wird (Bernot et al. 1998, Booth et al. 2001, Gershoni-Baruch et al. 2002, Topaloglu et al. 2004). E167D (Bernot et al. 1998) und E230K (Timmann et al. 2001) wurden ebenfalls als FMF-assoziierte Mutationen gewertet, R202Q hingegen als Polymorphismus (Bernot et al. 1998).

In Exon 5 wurde F479L (Bernot et al. 1998) als FMF-assoziierte Mutationen gewertet.

Als genetisch FMF-positiv wurden 115 Patienten eingeordnet (gen +), bei denen mindestens zwei FMF-assoziierte Mutationen gefunden wurden (homozygot oder kombiniert heterozygot). 26 Patienten mit nur einer Mutation wurden als genetisch heterozygot eingeordnet (gen -/+), 115 Patienten ohne nachgewiesene Mutation als genetisch FMF-negativ (gen -) (Abbildung 2).

3.1.3 Aufteilung nach Phänotyp

Die Einteilung nach Phänotyp erfolgte auf Grundlage der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen (Anhang 8.4). Die gängigen Kriterien, nach denen familiäres Mittelmeerfieber klinisch diagnostiziert wird, hat ein Team des Sheba Medical Centers im israelischen Tel Hashomer aufgestellt (Livneh et al. 1997), sie werden daher häufig als die Tel Hashomer-Kriterien (TH) bezeichnet. Nach den vereinfachten TH-Kriterien muss mindestens ein Hauptkriterium, oder es müssen mindestens zwei Nebenkriterien zur Diagnose von familiärem Mittelmeerfieber erfüllt sein.

Die fünf Hauptkriterien sind:

- typische Attacke mit
 - generalisierter Peritonitis
 - unilateraler Pleuritis oder Perikarditis
 - Monarthrit von Hüft-, Knie- oder Sprunggelenk
 - Fieber
- untypische Attacke mit generalisierten Bauchschmerzen

Typische Attacken sind gekennzeichnet durch wiederholtes Auftreten (mindestens drei Mal), ihre Dauer (mindestens zwölf Stunden, höchstens drei Tage) und Fieber.

Untypische Attacken sind durch wiederholtes Auftreten (mindestens drei Mal) und Schmerzen gekennzeichnet und dürfen in höchstens zwei der folgenden Details von typischen Attacken abweichen:

- kein Fieber
- andere Dauer, aber mindestens sechs Stunden und höchstens eine Woche
- keine Anzeichen von Peritonitis
- lokalisierte Bauchschmerzen
- andere Gelenke betroffen als Hüfte, Knie, Sprunggelenk

Die vier Nebenkriterien sind:

untypische Attacke mit

- Brustschmerzen
- Gelenkschmerzen
- starken Beinschmerzen
- Ansprechen auf Kolchizin

Diese vereinfachten TH-Kriterien sollen nach Angaben der Verfasser die klinische Diagnose von FMF mit einer Sensitivität von 99 Prozent und einer Spezifität von 98 Prozent ermöglichen (Livneh et al. 1997).

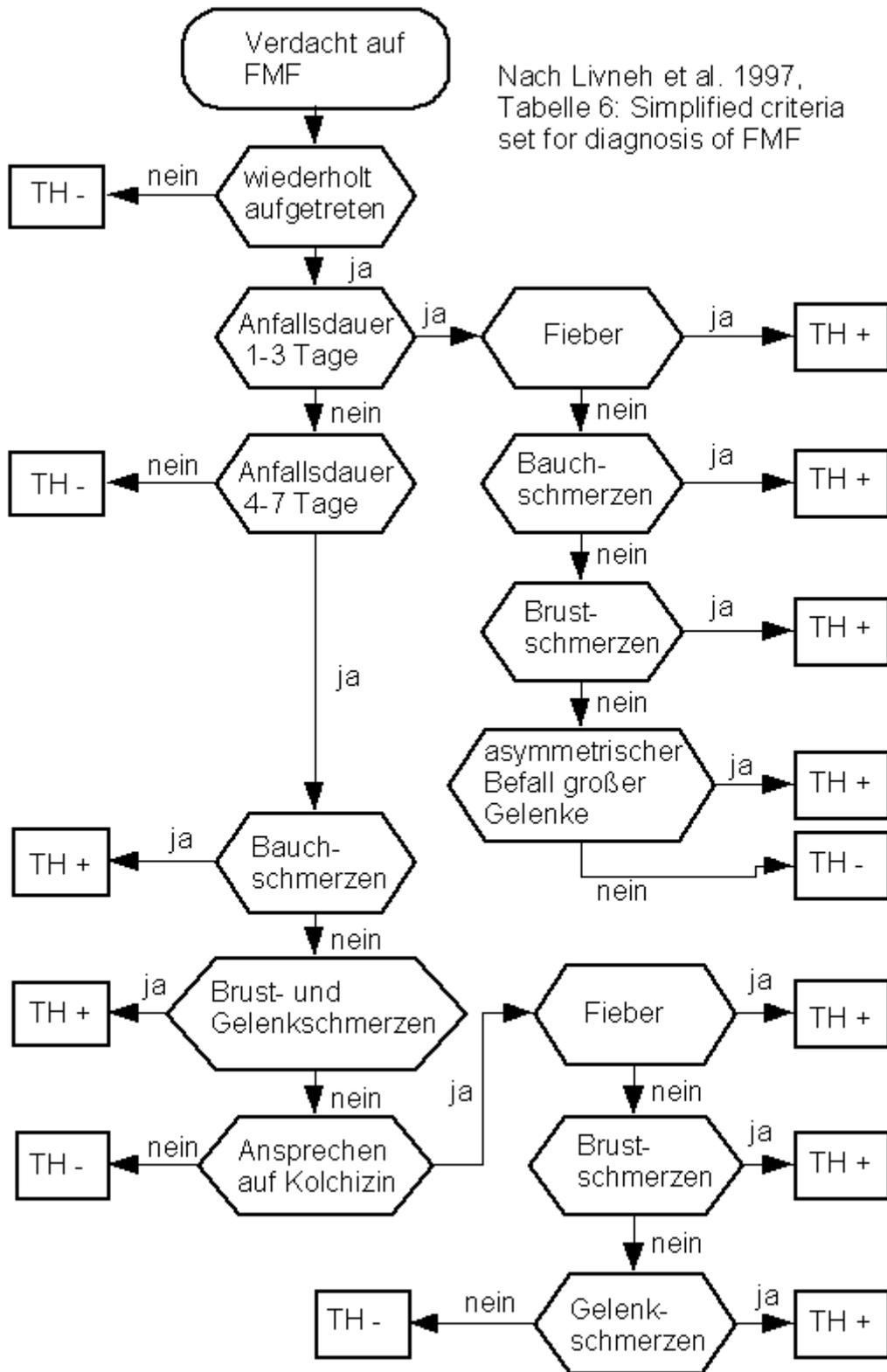


Abbildung 3: Entscheidungsbaum FMF-Diagnose nach TH-Kriterien

Die Einteilung nach TH-Kriterien erfolgte nach dem Entscheidungsbaum in Abbildung 3. In Tabelle 2 sind die Angaben aus Patientenfragebogen (Anhang 8.4) aufgeführt, die für die Einteilung verwendet wurden:

<i>Kriterium für TH</i>	<i>verwendete Fragebogenangaben</i>
wiederholtes Auftreten	Häufigkeit der Anfälle > 0
Dauer der Anfälle	Dauer der Anfälle (Angabe in Tagen)
Fieber	Fieber („immer“ oder „häufig“ angekreuzt)
Bauchschmerzen	Bauchschmerzen („immer“ oder „häufig“ angekreuzt)
Brustschmerzen	Brustschmerzen („immer“ oder „häufig“ angekreuzt)
Monarthritis	Gelenkschmerzen („immer“ oder „häufig“ angekreuzt) und große Gelenke z.B. Ellenbogen, Sprunggelenk, Handgelenk, Hüfte, Knie („immer“ oder „häufig“ angekreuzt) und asymmetrischer Gelenkbefall („immer“ oder „häufig“ angekreuzt)
Gelenkschmerzen	Gelenkschmerzen („immer“ oder „häufig“ angekreuzt)
Ansprechen auf Kolchizin	Ansprechen auf Kolchizin („Beschwerdefreiheit“ oder „Besserung“ angekreuzt)

Tabelle 2: Umsetzung Fragebogenangaben in Tel Hashomer-Kriterien

150 Patienten erfüllten die TH-Kriterien und wurden als klinisch FMF-positiv eingeordnet (klin +), die anderen 106 Patienten als klinisch FMF-negativ (klin -) (Abbildung 4).

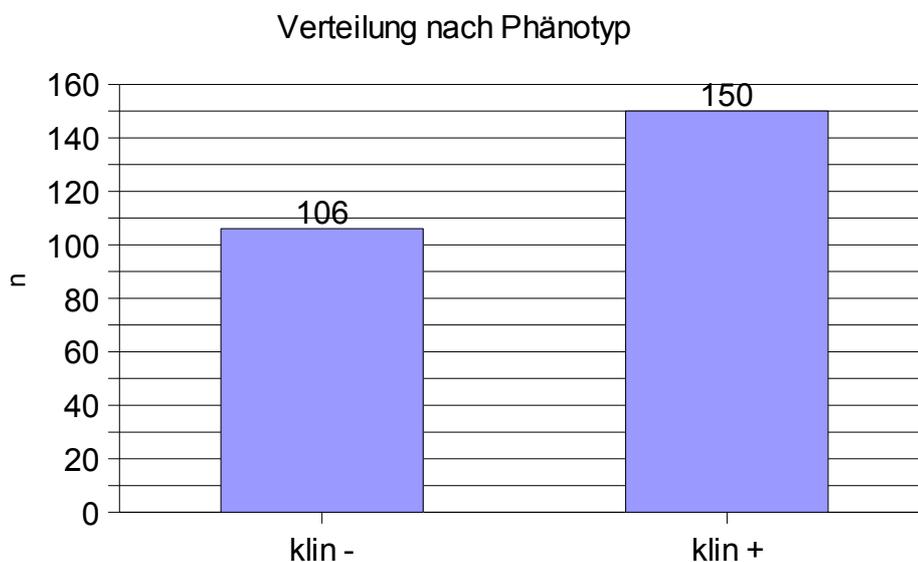


Abbildung 4: Verteilung nach Phänotyp

3.1.4 Stratifizierung nach Geno- und Phänotyp

Aus der Kombination der drei molekularbiologischen und der zwei klinischen Kategorien ergibt sich die folgende Verteilung auf sechs Patientengruppen (Abbildung 5):

<i>Gruppe</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>Anteil [%]</i>
klin - gen -	65	25
klin - gen -/+	11	4
klin - gen +	30	12
klin + gen -	50	20
klin + gen -/+	15	6
klin + gen +	85	33

Tabelle 3: Stratifizierung

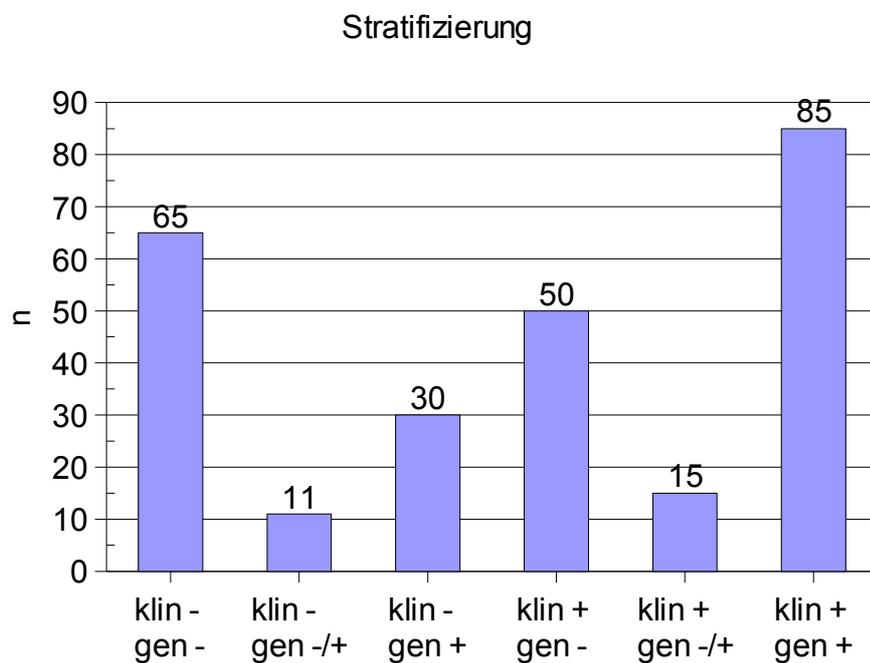


Abbildung 5: Stratifizierung nach Geno- und Phänotyp

3.2 Datenverarbeitung

Alle Daten wurden in einer auf „4th Dimension“ (Anbieter: 4D) beruhenden Datenbank erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit „Statview“ und dessen Nachfolger „JMP“ (Anbieter: SAS). Tabellen, Grafiken und Text der Dissertation erstellte ich mit „OpenOffice.org“ (Open Source¹⁶).

¹⁶ Der Rechteinhaber Sun Microsystems stellte das Programmpaket unter die GNU Lesser General Public License, d.h. es darf beliebig verändert, verbreitet und genutzt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patienten

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Bei der Gesamtheit der Patienten liegt der Männeranteil mit 56 Prozent höher als der Frauenanteil. Bei den einzelnen Patientengruppen ist dieses Verhältnis teilweise deutlich verschoben. In der Gruppe der Patienten mit uneindeutiger Klinik und ohne genetischen Befund ist der Frauenanteil mit über 60 Prozent am höchsten, die Gruppe mit eindeutigem klinischen und heterozygotem genetischen Befund weist mit über 65 Prozent den höchsten Männeranteil auf (Abbildung 6).

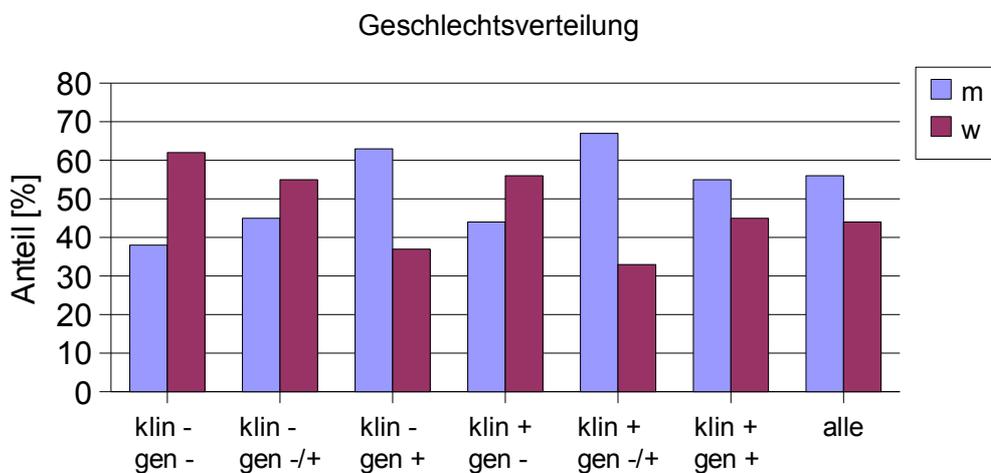


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung

4.1.2 Alter bei Erhebung

Der Altersmedian bei Datenerhebung beträgt für das Patientenkollektiv 22 Jahre. Die Patienten mit untypischer Klinik und heterozygotem Genotyp weisen mit neun Jahren den niedrigsten Altersmedian auf, die Patienten mit untypischer Klinik und typischem Genotyp mit 30 Jahren den höchsten Median (Abbildung 7).

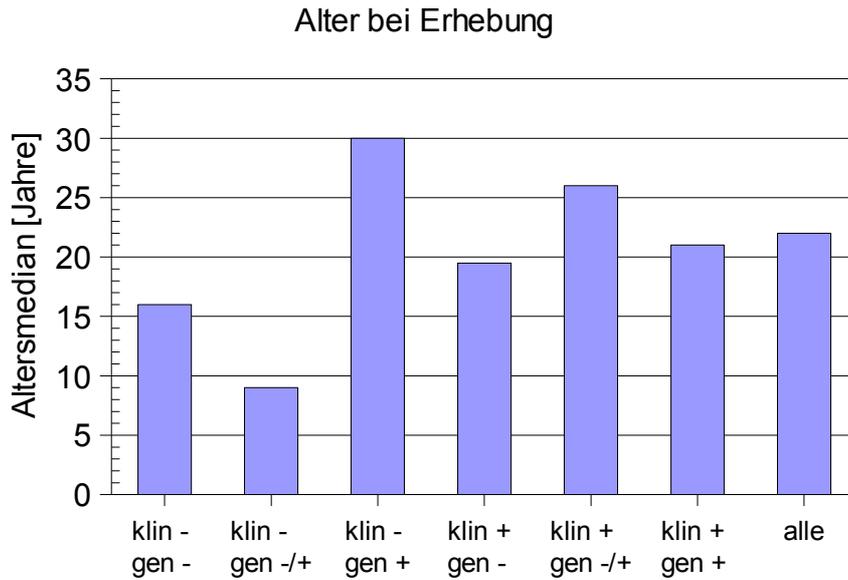


Abbildung 7: Alter bei Erhebung

4.1.3 Erstauftreten

Der Altersmedian, bei dem die ersten Krankheitssymptome auftreten, liegt bei der Gesamtheit der Patienten bei neun Jahren. Besonders niedrig ist er bei den Patienten mit typischer Klinik und eindeutigen genetischen Befund (sechs Jahre) sowie den Patienten mit untypischer Klinik und ohne genetischen Befund (sieben Jahre). Bei den Patienten mit eindeutiger Klinik und heterozygotem genetischen Befund ist der Altersmedian mit 20 Jahren am höchsten (Abbildung 8).

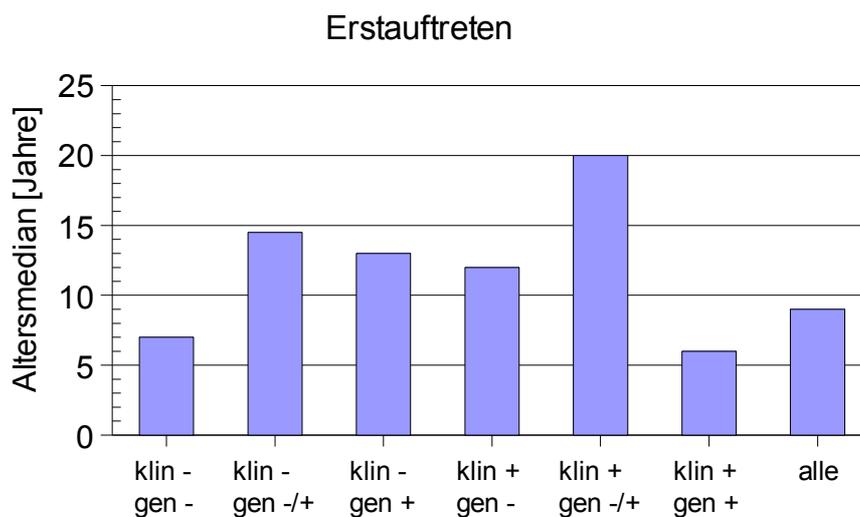


Abbildung 8: Altersmedian bei Erstauftreten

4.1.4 Auftreten der Erkrankung in der Familie

32 Prozent aller Patienten geben an, dass die Symptome, unter denen sie leiden, ebenfalls bei Familienmitgliedern auftreten. Niedrig ist dieser Anteil bei Patienten mit untypischer Klinik und ohne genetischen Befund (14 Prozent) sowie bei Patienten mit typischer Klinik und ohne genetischen Befund (15 Prozent). Hoch ist dieser Anteil bei Patienten mit untypischer Klinik und typischem genetischen Befund (55 Prozent), bei Patienten mit typischer Klinik und heterozygoter Genetik (46 Prozent) sowie bei Patienten mit typischer Klinik und typischem genetischen Befund (43 Prozent) (Abbildung 9).

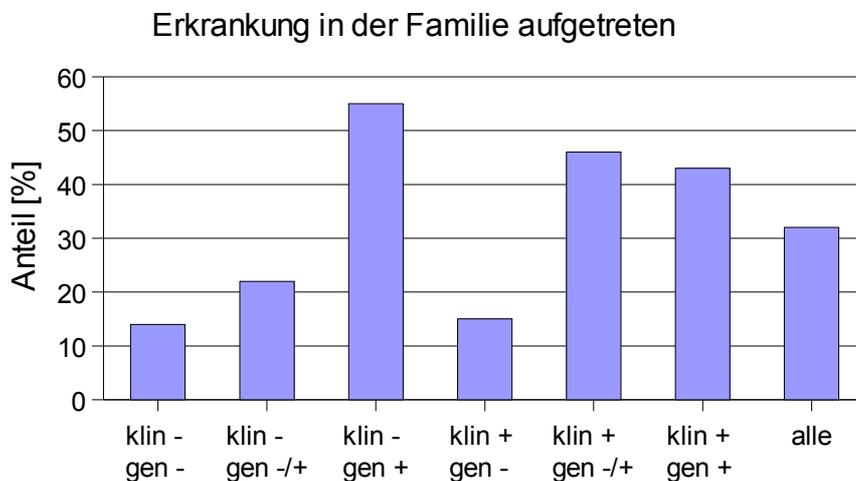


Abbildung 9: Erkrankung in der Familie aufgetreten

4.1.5 Herkunft der Patienten

Wir befragten die Patienten nach der Herkunft ihrer Eltern. „Türkisch“ und „armenisch“ waren als Ankreuzfelder im Fragebogen enthalten, andere Abstammung konnte als Freitext angegeben werden. Die Mütter und Väter der meisten Patienten waren türkischer Herkunft, danach folgten deutsche und armenische Herkunft (Abbildung 10 und Abbildung 11).

Herkunft der Mutter

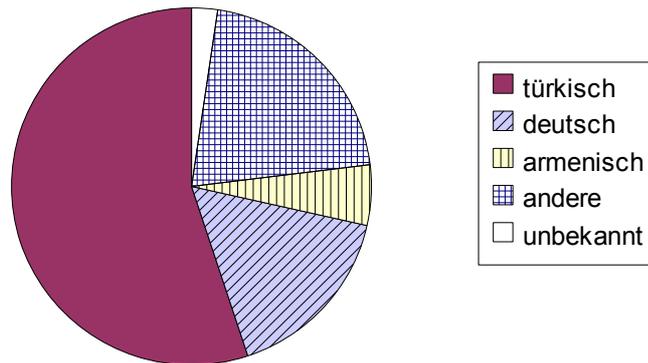


Abbildung 10: Herkunft der Mutter

Herkunft des Vaters

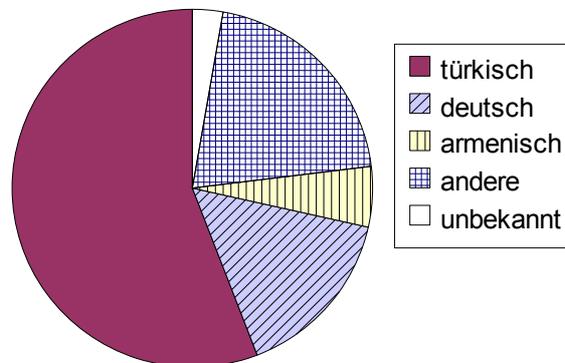


Abbildung 11: Herkunft des Vaters

FMF ist endemisch bei Mittelmeeranrainern, meist werden nordafrikanischen Juden, Armenier, Türken und Araber als besonders betroffen aufgezählt (Touitou 2001). Folgende Angaben zur Herkunft habe ich als FMF-typisch gewertet: ägyptisch, algerisch, arabisch, aramäisch, assyrisch, jordanisch, jüdisch, kurdisch, libanesisch, marokkanisch, syrisch-finnisch-schwedisch, syrisch, tunesisch, türkisch. Sowohl bei den Patientengruppen mit typischer als auch mit untypischer Klinik haben die Patientengruppen mit typischem genetischen Befund einen hohen Anteil von Eltern, die eine FMF-typische Herkunft aufweisen (96 Prozent/96 Prozent), bei den Patientengruppen mit heterozygoter Genetik sind es 69 Prozent und 81 Prozent. Bei den Patientengruppen mit untypischer Klinik ist der Anteil, bei dem weder Vater noch Mutter aus einem Endemiegebiet stammen, mit 53 Prozent am höchsten (Abbildung 12).

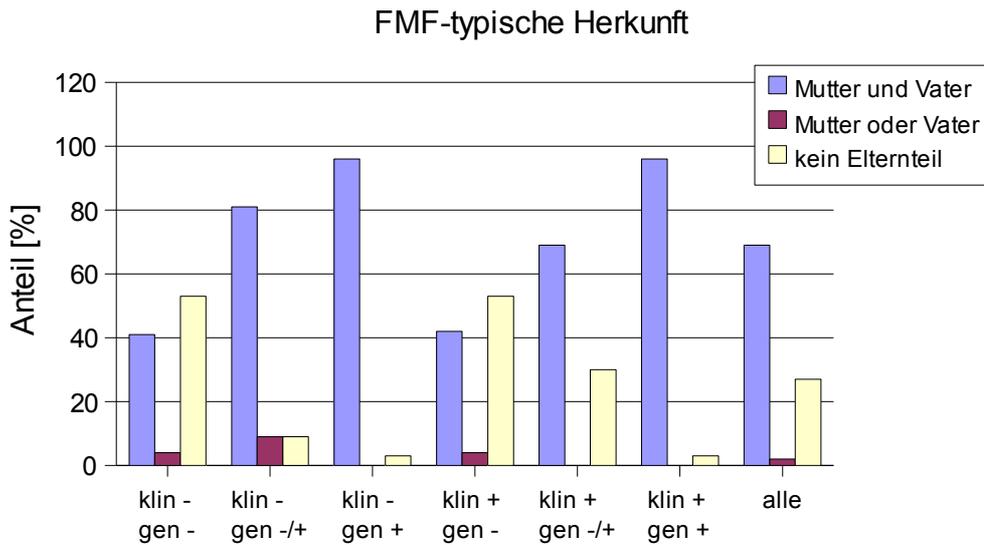


Abbildung 12: FMF-typische Herkunft

Da die Patienten mit türkischer Abstammung die größte einheitliche Gruppe bilden, haben wir die Verteilung bei dieser Gruppe gesondert untersucht. Auch hier zeigt sich, dass der Anteil abhängig vom genetischen Befund ist. Bei Patienten mit genetischer Diagnose ist der Anteil am höchsten (75 bis 85 Prozent), bei genetisch heterozygotem Befund liegt er bei etwa 50 Prozent, bei keiner nachgewiesenen Mutation bei ca. 35 Prozent (Abbildung 13).

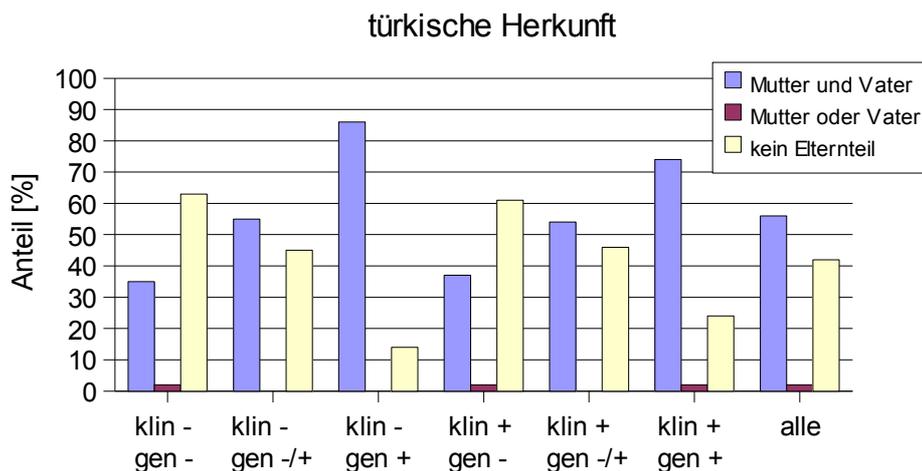


Abbildung 13: türkische Herkunft

4.2 Beschreibung der Symptome

4.2.1 Anfallsdauer

Die mediane Anfallsdauer beträgt bei der Gesamtheit der Patienten drei Tage. Auffällig hoch ist der Median der Anfallsdauer mit sechs Tagen bei Patienten, die weder eine typische Klinik noch einen typischen genetischen Befund aufweisen (Abbildung 14).

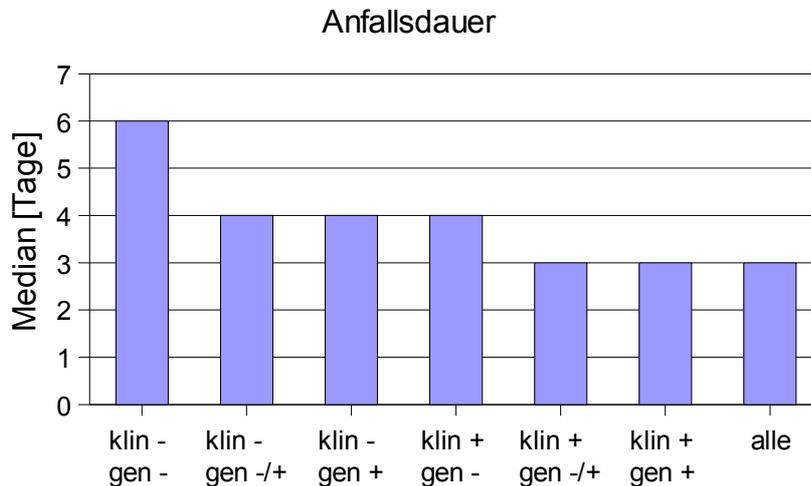


Abbildung 14: Median der Anfallsdauer

4.2.2 Anfallshäufigkeit

Die Anfallshäufigkeit liegt bei der Gesamtheit der Patienten bei zehn Anfällen pro Jahr. Bei Patienten, die weder eine eindeutige Klinik noch einen typischen genetischen Befund zeigen, ist die Anfallshäufigkeit mit vier Anfällen im Jahr am niedrigsten. Bei den anderen Gruppen liegt die Anfallshäufigkeit bei jährlich neun bis 14 Anfällen (Abbildung 15).

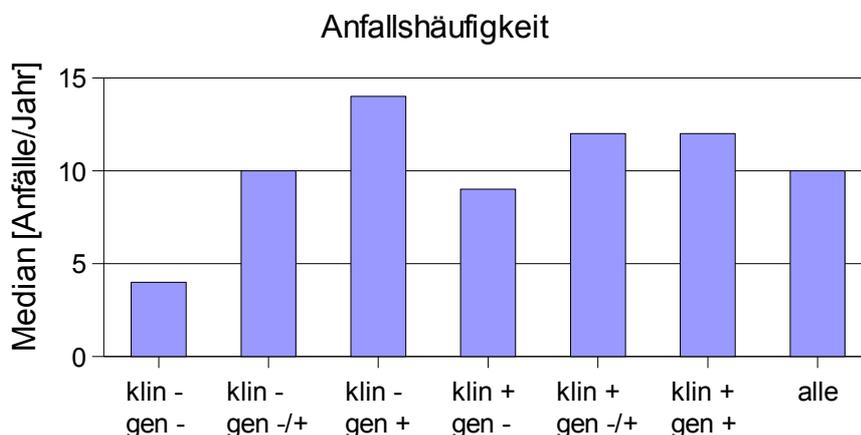


Abbildung 15: Median der Anfallshäufigkeit

4.2.3 Symptome

Von den typischen FMF-Symptomen Fieber, Bauchschmerzen, Brustschmerzen und Gelenkschmerzen traten Fieber und Bauchschmerzen bei der Gesamtheit der Patienten mit etwa 70 Prozent am häufigsten auf, gefolgt von Gelenkschmerzen mit etwa 50 Prozent und Brustschmerzen mit 35 Prozent (Abbildung 16).

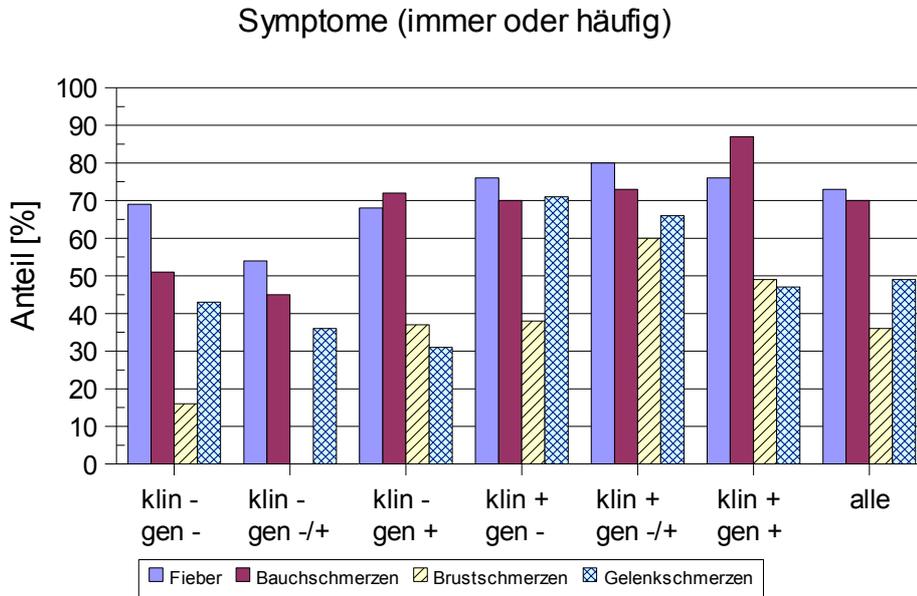


Abbildung 16: Symptome im Anfall

4.2.4 Nierenbeteiligung

Der Anteil der Patienten, die unter einer Nierenfunktionsstörung leiden, liegt bei der Gesamtheit der Patienten bei acht Prozent. Auffällig hoch ist der Anteil mit 14 Prozent bei den Patienten, die weder eine eindeutige Klinik noch eine typische Genetik aufweisen (Abbildung 17).

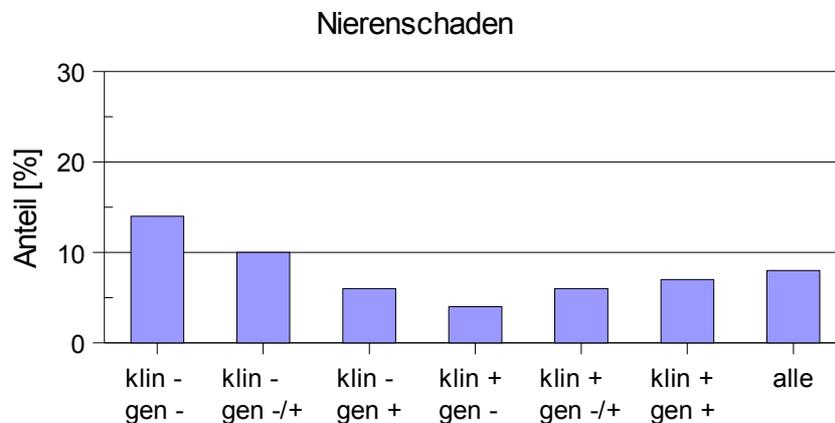


Abbildung 17: Nierenschaden

4.3 Beschreibung der Genetik

4.3.1 gefundene Mutationen

M694V hat mit 52 Prozent bei allen Patienten den höchsten Anteil an den gefundenen Mutationen. Es folgen M680I mit 20 Prozent und V726A mit 13 Prozent. Es gibt keine besonders auffälligen Unterschiede zwischen den Patientengruppen (Abbildung 18):

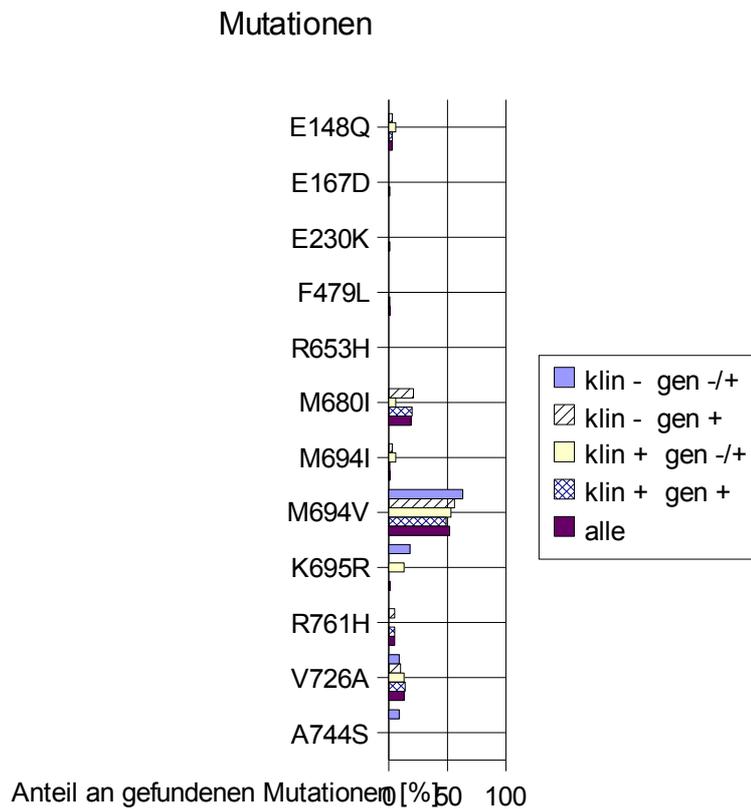


Abbildung 18: Mutationen

Betrachtet man nur die Patienten türkischer Abstammung, ändert sich an der Häufigkeitsreihenfolge der Mutationen nichts. Allerdings werden die Unterschiede zwischen den Patientengruppen deutlicher. So ist bei den Patienten mit uneindeutiger Klinik und genetisch heterozygotem Befund der Anteil von M694V mit 83 Prozent und bei Patienten mit eindeutiger Klinik und genetisch eindeutigem Befund mit 71 Prozent deutlich höher als in den anderen Gruppen (Abbildung 19):

Mutationen bei Patienten türkischer Abstammung

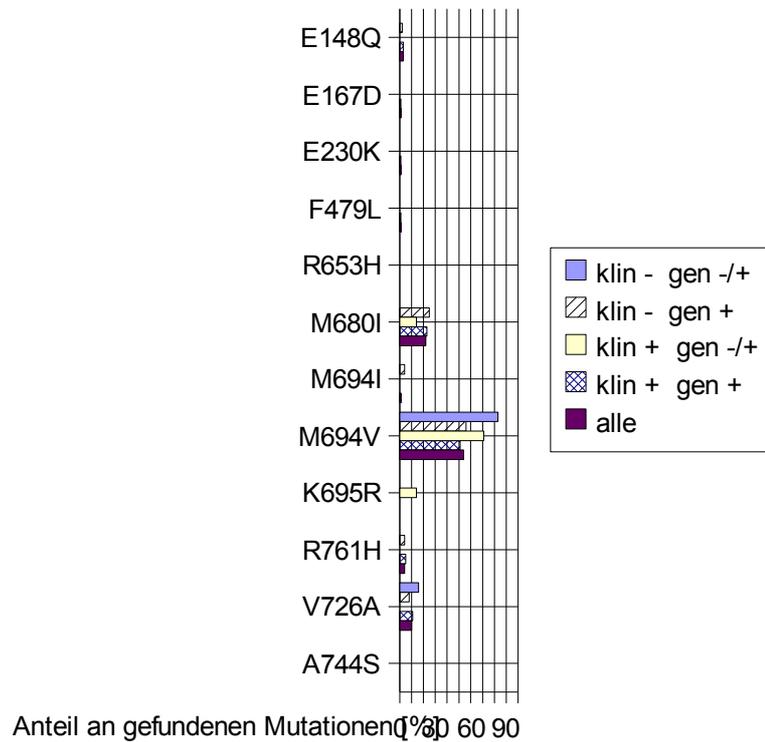


Abbildung 19: Mutationen bei Patienten türkischer Abstammung

4.4 Beschreibung der Therapie

4.4.1 Kolchizinthherapie

Der Anteil der Patienten, die mit Kolchizin behandelt wurden, entweder als Dauertherapie oder als Therapieversuch, beträgt bei der Gesamtheit der Patienten 57 Prozent. Die einzelnen Patientengruppen unterscheiden sich deutlich im Anteil der Dauertherapie. Patienten, die einen eindeutigen genetischen Befund haben, werden in ca. $\frac{3}{4}$ der Fälle dauerhaft mit Kolchizin behandelt, unabhängig ob die Klinik eindeutig ist oder nicht. Patienten mit heterozygoter Genetik werden häufiger (68 Prozent) dauerhaft mit Kolchizin behandelt, wenn die Klinik eindeutig ist, als ohne eindeutige Klinik (20 Prozent). Der Anteil der Therapieversuche ist dabei zwischen zehn und 21 Prozent ähnlich. Den höchsten Therapieanteil weist die Patientengruppe mit untypischer Klinik und typischer Genetik mit 96 Prozent auf, es folgen die Patienten mit typischer Klinik und Genetik (90 Prozent) sowie die Patienten mit typischer Klinik und genetisch heterozygotem Befund (78 Prozent). Bei

den drei übrigen Patientengruppen ist der Anteil mit etwa 20 Prozent deutlich niedriger (Abbildung 20 und Abbildung 21).

Kolchizintherapie (Dauertherapie oder Therapieversuch)

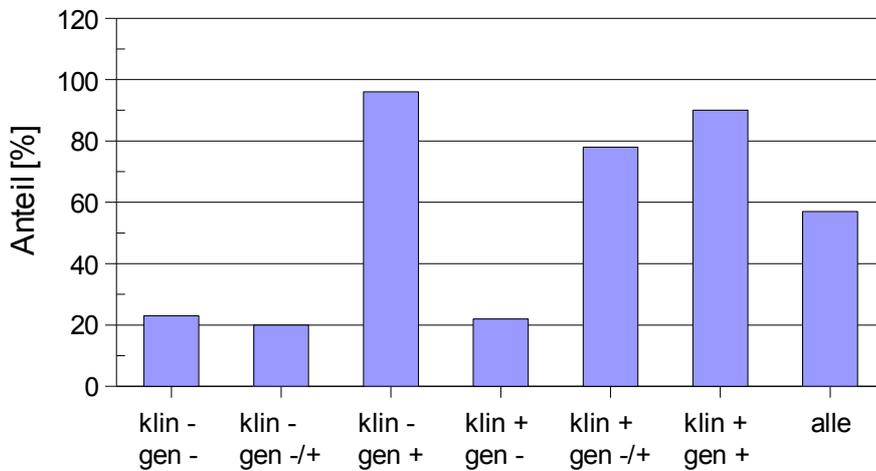


Abbildung 20: Kolchizintherapie

Kolchizintherapie 2 (Dauertherapie bzw. Therapieversuch)

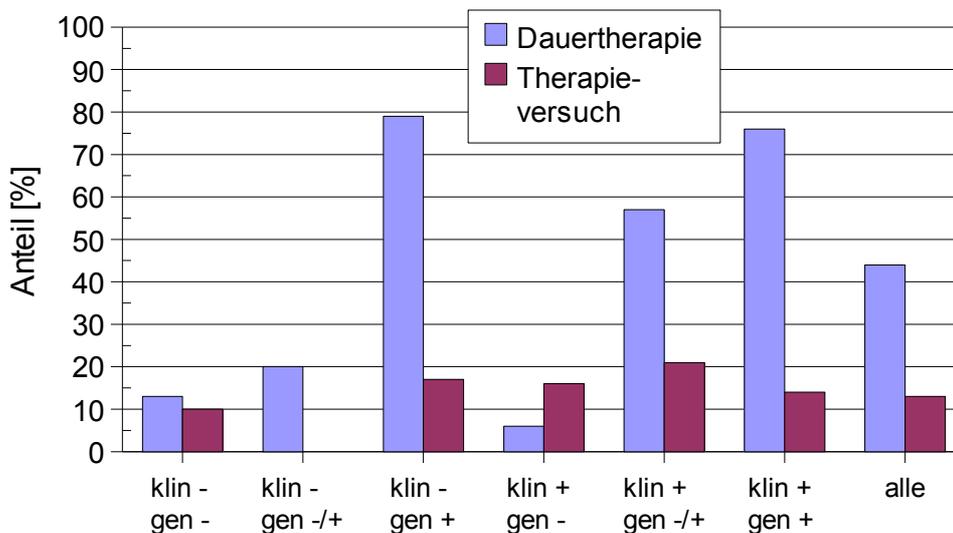


Abbildung 21: Kolchizintherapie 2

4.4.2 Erfolg der Kolchizintherapie

Der Großteil aller behandelten Patienten gibt an, von der Behandlung mit Beschwerdefreiheit oder zumindest einer Besserung zu profitieren (80 Prozent). Allerdings geben auch knapp 20 Prozent aller behandelten Patienten an, dass die Kolchizinbehandlung zu keiner Besserung der Beschwerden führte. Überdurchschnittlich hoch ist die Rate der Patienten, die von keiner Besserung berichteten, bei der Gruppe mit eindeutiger Klinik und negativem genetischen Befund. Auffäl-

lig ist, dass sich die Gruppe mit nicht eindeutiger Klinik und keiner nachgewiesenen Mutation, die Gruppe mit uneindeutiger Klinik und einer nachgewiesenen Mutation sowie die Gruppe mit eindeutiger Klinik und zwei nachgewiesenen Mutationen in dem Behandlungserfolg sehr ähneln (Abbildung 22 und Abbildung 23).

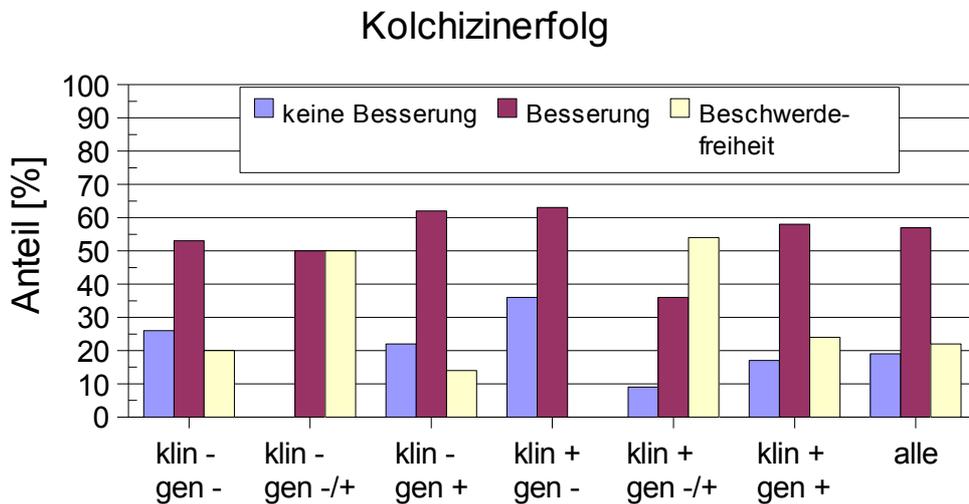


Abbildung 22: Kolchizinerfolg

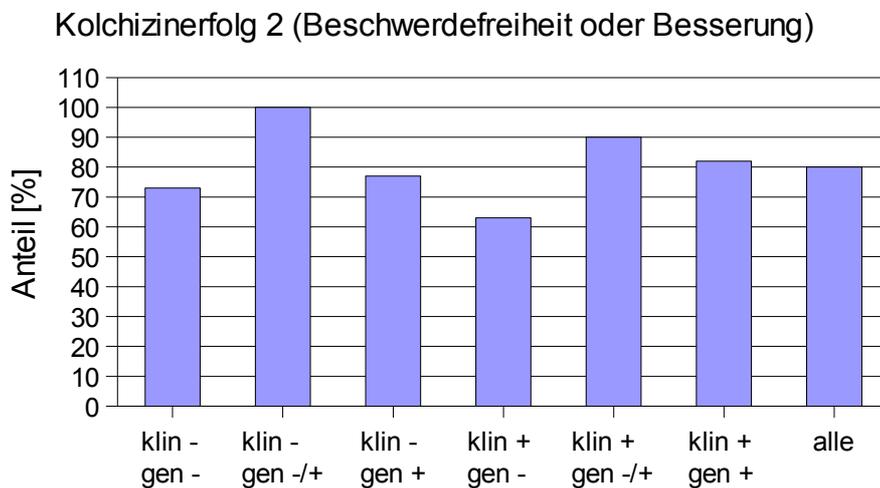


Abbildung 23: Kolchizinerfolg 2

5 Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie liefern Hinweise darauf, dass sowohl die klinische FMF-Diagnose nach den etablierten TH-Kriterien als auch die molekulargenetische Diagnostik nur eingeschränkt brauchbar sein könnten, um eine sichere FMF-Diagnose zu stellen. Die Anwendung beider Diagnoseverfahren liefert Ergebnisse, die einander widersprechen können. Unsere Daten zur Kolchizintherapie zeigen, dass die strenge Anwendung dieser beiden Kriterien im klinischen Alltag offenbar keine so entscheidende Rolle spielt, denn viele Patienten werden mit Kolchizin behandelt, obwohl sie nach etablierten Kriterien strenggenommen keine FMF-Diagnose haben. Und der Therapieerfolg gibt den Klinikern Recht: 80 Prozent aller Behandelten geben an, von der Kolchizintherapie mindestens mit einer Besserung der Symptome zu profitieren. Die Schwankungen der Erfolgsrate ist zwischen den einzelnen Gruppen nicht so groß, wie man erwarten sollte. Selbst bei den genetisch FMF-negativen liegt die Erfolgsrate bei über 60 Prozent.

Die Gründe dafür könnten sein: Schwächen unserer Studie, Schwächen der TH-Kriterien, Schwächen der genetischen Diagnostik, ein breiteres Wirkspektrum von Kolchizin als bisher angenommen.

Schwächen unserer Studie liegen in der Einteilung nach TH-Kriterien darin, dass die klinische Information in der Regel nicht von Ärzten erhoben wurde, sondern meist auf der Selbstauskunft der Patienten durch Ausfüllen eines Fragebogens beruht. Zudem konnte der Fragebogen der Verständlichkeit halber die TH-Kriterien nicht exakt abbilden. Ungenaue oder falsche Angaben führten dann unweigerlich zu einer falschen Einteilung nach TH-Kriterien.

Auch die genetische Diagnostik ist nicht ohne Lücken, denn bei den meisten Patienten wurde nur Exon 10 untersucht, nur bei einigen zusätzlich auch Exon 2, 3 und 5. Die Mutationen in Exon 10 gehören zwar zu den häufigsten, ihr Anteil an den gefundenen Mutationen wird auf 75 bis 90 Prozent geschätzt (Ayesh et al. 2005, Gershoni-Baruch et al. 2002, Majeed et al. 2005, Tunca et al. 2005). Das bedeutet aber im schlechtesten Fall, Patienten in der genetisch negativen Gruppe, bei denen nur Exon 10 untersucht wurde, könnten mit 25-prozentiger Wahrscheinlichkeit tatsächlich einen heterozygoten genetischen Befund aufweisen und mit sechs-prozentiger Wahrscheinlichkeit zwei FMF-assoziierte Mutationen besitzen. Patienten in den heterozygoten Gruppen, bei denen nur Exon 10 untersucht wurde, könnten mit 25-prozentiger Wahrscheinlichkeit tatsächlich zwei FMF-assozii-

ierte Mutationen aufweisen. Aus anderen Studien ist zudem die eingeschränkte Aussagekraft der genetischen Diagnose bekannt: Nicht bei allen Patienten mit typischer FMF-Symptomatik kann ein eindeutiger genetischer Befund erhoben werden. So berichten Dodé et al. von 197 FMF-Patienten sephardischer, armenischer und türkischer Abstammung, bei denen die TH-Kriterien erfüllt waren, aber nur bei 62 Prozent zwei Mutationen nachgewiesen werden konnten. Untersucht wurden die Exons 10, 2 und 5 (Dodé et al. 2000). Grateau et al. untersuchten die Exons 10, 2, 3 und 5 und fanden nur bei 67 Prozent der FMF-Patienten zwei Mutationen (Grateau et al. 2000).

Diese Einschränkungen sollte man berücksichtigen, wenn man die Einteilung unserer Patienten beurteilt.

Bei 150 Patienten (59 Prozent) ergab sich eine eindeutige FMF-Diagnose, entweder positiv oder negativ, bei der die Anwendung der TH-Kriterien und die genetische Diagnostik ein übereinstimmendes Ergebnis lieferte. Bei 26 Patienten (10 Prozent) liegt ein heterozygoter genetischer Befund vor. Da die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Befunde, also die Möglichkeit, dass bei diagnostizierter FMF-Heterozygotie tatsächlich eine weitere Mutation übersehen wurde, relativ hoch ist, lassen sich daraus keine allzu belastbaren Aussagen ableiten. Bei 80 Patienten (31 Prozent) jedoch lieferten TH-Kriterien und genetische Diagnostik gegensätzliche Ergebnisse. Auch die Studie von Grateau et al. ergab einen ähnlich hohen Anteil sich widersprechender Diagnosen (Grateau et al. 2000).

85 unserer 256 Patienten (33 Prozent) fallen in die Gruppe der Patienten, die nach TH-Kriterien und nach dem genetischen Befund übereinstimmend als FMF-positiv eingeteilt wurden. Diese Gruppe ist die größte unserer sechs Patientengruppen und sollte das Kollektiv mit der sichersten FMF-Diagnose sein. Der Altersmedian beim Erstauftreten lag bei sechs Jahren und war der niedrigste von allen Gruppen. Bei 43 Prozent wurde die Krankheit auch in der Familie angegeben, bei 96 Prozent hatten beide Elternteile eine FMF-typische Herkunft. Die mittlere Anfallsdauer lag bei drei Tagen, die Anfallshäufigkeit bei zwölf Mal pro Jahr. Fieber wurde nur von 76 Prozent als typisches Symptom angegeben, 87 Prozent klagten über Bauchschmerzen, 49 Prozent über Brustschmerzen, 47 Prozent über Gelenkschmerzen. Diese Hauptsymptome traten weniger häufig auf als meist in der Literatur beschrieben. Ben-Chetrit und Levy gehen in ihrem Übersichtsartikel davon aus, dass 100 Prozent der Patienten unter Fieber leiden und über 90 Prozent unter Peritonitis (Ben-Chetrit u. Levy 1998). Vielleicht lag diese Abweichung an der

oben erwähnten Art der Datenerhebung. Aber auch andere Studien zeigten, dass die Symptomatik nicht immer so eindeutig ist. So berichteten Dodé et al. von Fieber bei 83 Prozent, Bauchschmerzen bei 74 Prozent, Brustschmerzen bei 24 Prozent und Gelenkbeteiligung bei 50 Prozent der FMF-Patienten, die nach TH-Kriterien diagnostiziert wurden (Dodé et al. 2000). Auch Rakob et al. beschrieben abweichend von Ben-Chetrit und Levy Fieber bei nur 88 Prozent, Peritonitis bei 80 Prozent, Pleuritis bei 33 Prozent und Arthritis bei 58 Prozent ihrer überwiegend türkisch- und libanesischstämmigen Berliner FMF-Patienten (Rakob et al. 2003). Das deutet darauf hin, dass das klinische Bild von FMF nicht immer so typisch und eindeutig ist.

Bei sieben Prozent unserer nach TH-Kriterien und genetischer Diagnose positiv übereinstimmenden FMF-Patienten war eine Nierenschädigung bekannt. 90 Prozent hatten Erfahrung mit der Kolchizintherapie, 17 Prozent berichteten von keiner Besserung, 58 Prozent von Besserung, 24 Prozent von Beschwerdefreiheit. Hier erwartet man eine bessere Wirkung, denn folgende Erfolgsraten wurden beschrieben: Etwa 60 Prozent wurden beschwerdefrei, bei 20 bis 30 Prozent verbesserten sich die Symptome deutlich (Zemer et al. 1976, Zemer et al. 1991, Livneh et al. 1996, Ben-Chetrit u. Levy 1998). Eine jüngere Studie aus der Türkei zeigte allerdings ein anderes Bild: Nur 51 Prozent wurden beschwerdefrei, 46 Prozent profitierten mit einer Besserung, bei drei Prozent trat keine Wirkung ein (Tunca et al. 2005). Die Autoren weisen auf ein Problem hin: Etwa 20 Prozent der Patienten nehmen das Medikament nicht regelmäßig ein. Auf ähnliche Complianceprobleme weist eine deutsche Studie hin, auch hier war der Therapieerfolg nicht wie erwartet: 52 Prozent der 27 behandelten Patienten wurden beschwerdefrei, 30 Prozent berichteten von einer Besserung, keine oder nur geringe Wirkung hatte die Therapie bei 19 Prozent (Rakob et al. 2003). Als Gründe für die mangelnde Compliance wird zum einen die Sprachbarriere gesehen, die erschwert, die Patienten über ihre Erkrankung aufzuklären und sie vom Nutzen der regelmäßigen Kolchizineinnahme zu überzeugen. Auch würden manche behandelnden Ärzte die Risiken und unerwünschten Wirkungen der Kolchizintherapie falsch einschätzen und diese Vorbehalte an die Patienten weitergeben. Diese Gründe könnten dazu beigetragen haben, dass der Erfolg der Kolchizintherapie in dieser Gruppe unerwartet niedrig ist. Nichtansprechen der Therapie könnte aber auch Gründe haben, die nicht mit Complianceproblemen zusammenhängen. Lidar et al. verglichen Patienten, die erfolgreich mit Kolchizin behandelt wurden, mit Patienten, bei denen das Medika-

ment keine Wirkung hatte. Patienten mit mangelhafter Compliance wurden nicht in die Studie aufgenommen. Das wurde durch Blutuntersuchungen bestätigt: Die beiden Gruppen unterschieden sich kaum im Kolchizinserspiegel, aber bei den Patienten, bei denen Kolchizin wirkungslos war, waren auch die Konzentrationen in den Leukozyten deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe. Da dieser Unterschied die Zellen betrifft, die bei FMF eine wichtige Rolle spielen, vermuteten die Autoren, dass darin die Ursache des unterschiedlichen Ansprechens liegen könnte. Sie gingen von einem genetischen Hintergrund aus, der die Konzentrationsunterschiede erklärt und der unabhängig von FMF-Mutationen ist (Lidar et al. 2004).

30 von 256 Patienten (zwölf Prozent) umfasste die Gruppe, bei denen zwei Mutationen nachgewiesen wurden, die aber nach TH-Kriterien keine FMF-Klinik aufwiesen. Der Altersmedian bei Erstauftreten war mit 13 Jahren relativ hoch. Bei 55 Prozent leiden Familienmitglieder unter ähnlichen Symptomen, bei 96 Prozent hatten Vater und Mutter eine FMF-typische Herkunft. Die Anfälle dauerten mit vier Tagen einen Tag länger als bei der Gruppe mit übereinstimmender klinischer und genetischer FMF-Diagnose. Die Anfallshäufigkeit lag bei 14 Anfällen pro Jahr und unterschied sich kaum von der Gruppe mit eindeutiger FMF-Diagnose, auch das Spektrum der angegebenen Symptome ist ähnlich. Ein Nierenschaden ist bei sechs Prozent bekannt. 96 Prozent hatten Erfahrungen mit der Kolchizintherapie, was zeigt, dass in der Praxis entweder die strikte Anwendung der TH-Kriterien keine Rolle spielt und/oder die eindeutige genetische Diagnose ein großes Gewicht hat. 62 Prozent berichten von Besserung, 14 Prozent von Beschwerdefreiheit, bei 22 Prozent hat die Behandlung keine Wirkung. Die Gruppe ist der Gruppe mit eindeutiger klinischer und genetischer FMF-Diagnose sehr ähnlich, was Hinweise liefern könnte, dass die TH-Kriterien eine bedeutende Zahl falsch negativer Diagnosen liefert. Fast alle Patienten wurden mit Kolchizin behandelt, und das mit Erfolg. Allerdings wissen wir nicht, ob die Kolchizinbehandlung aufgrund der klinischen Einschätzung des behandelnden Arztes begonnen wurde oder erst nach der genetischen Diagnose erfolgte. Erstes würde darauf hindeuten, dass die Anwendung der TH-Kriterien im klinischen Alltag zu Recht keine große Rolle spielt, zweites darauf, dass die genetische Diagnostik in unklaren FMF-Fällen ein wichtiges Argument zur Kolchizinbehandlung lieferte.

65 von 256 Patienten (25 Prozent) ordneten wir der Gruppe der klinisch FMF-negativen und der genetisch FMF-negativen zu. In dieser Gruppe waren die männli-

chen Patienten mit 62 Prozent im Vergleich zum Durchschnitt (44 Prozent) deutlich in der Überzahl. Der Median des Erstauftretens lag bei sieben Jahren und glich damit dem der klinisch und genetisch FMF-positiven Patientengruppe. Eine ähnliche Erkrankung in der Familie wurde von nur 14 Prozent der Patienten angegeben und liegt damit weit unter dem Durchschnitt (32 Prozent). Das deutet darauf hin, dass in dieser Gruppe eine genetische Beteiligung tatsächlich eher unwahrscheinlich ist und unterstützt unseren genetischen Befund. Der Anteil der Patienten mit FMF-typischer Herkunft beider Elternteile war in dieser Gruppe am niedrigsten und lag unter dem Durchschnitt, betrug aber immer noch 41 Prozent. Die Quote der Patienten ohne jegliche typische Abstammung war mit 53 Prozent relativ hoch. Die Anfallsdauer lag mit sechs Tagen über dem Durchschnitt von drei Tagen und war damit eher zu lang für eine typische FMF-Manifestation (Livneh et al. 1997, Ben-Chetrit u. Levy 1998). Der Median der Anfallshäufigkeit lag mit vier Anfällen pro Jahr weit unter dem Durchschnitt von zehn Anfällen pro Jahr. Das Symptomenspektrum wich von anderen Gruppen ab, so ist der Anteil derer, die über Fieber und Bauchschmerzen klagen, niedriger, Brustschmerzen werden viel seltener angegeben. Der Anteil mit Nierenschädigung ist in dieser Gruppe mit 14 Prozent am höchsten, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass bei vielen Patienten in dieser Gruppe ein Nierenschaden unklarer Genese Grund für eine Abklärung aller möglichen Ursachen war und mit der genetischen Untersuchung auch die Möglichkeit des Vorliegens von FMF überprüft werden sollte.

Das Spektrum passt also dazu, dass diese Gruppe eher Auffangbecken für Patienten mit FMF-Verdacht aus diagnostischer Verzweiflung ist. Diese Gruppe unterscheidet sich deutlich von den anderen Gruppen und auch vom klassischen FMF-Bild. So wurde auch bei nur 23 Prozent eine Kolchizinbehandlung versucht, der Durchschnitt lag bei 57 Prozent. Allerdings war die Erfolgsquote hoch, 53 Prozent berichteten von Besserung, 20 Prozent von Beschwerdefreiheit: Damit unterscheiden sie sich kaum von der Patientengruppe mit eindeutigem klinischen und genetischen Befund. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass Kolchizin auch bei FMF-ähnlichen Erkrankungen eine Wirkung hat.

Elf von 256 Patienten (vier Prozent) ordneten wir in der Gruppe TH-negativ und mit heterozygotem genetischen Befund zu. Der Männeranteil ist hier mit 55 Prozent größer als im Durchschnitt (44 Prozent). Die Patienten sind beim Erstaufreten der Krankheit mit 14 Jahren relativ alt. Die Krankheit ist bei nur 22 Prozent

bereits in der Familie aufgetreten. Die FMF-typische Herkunft ähnelt mit 80 Prozent der Gruppe, die nach TH-Kriterien und nach dem genetischen Befund übereinstimmend als FMF-positiv eingeteilt wurden. Anfallsdauer und Anfallshäufigkeit passen zum klassischen FMF-Bild, typische Symptome treten seltener auf als im Durchschnitt. Bei 20 Prozent wurde eine Kolchizintherapie versucht, die bei allen anschlug. Allerdings sind nur zwei Patienten behandelt worden, so dass sich daraus keine Schlüsse ableiten lassen.

Bei 15 von 256 Patienten (sechs Prozent) waren die TH-Kriterien erfüllt, es konnte jedoch nur eine FMF-assoziierte Mutation nachgewiesen werden. In dieser Gruppe ist der Altersmedian bei Erstauftreten mit 20 Jahren am höchsten, bei 43 Prozent ist die Erkrankung auch in der Familie aufgetreten, eine FMF-typische Herkunft besteht bei 69 Prozent. Anfallsdauer, Anfallshäufigkeit und Symptompektrum ähnelten denen der FMF-Kerngruppe. 78 Prozent haben Erfahrung mit der Kolchizintherapie, 90 Prozent berichten von Beschwerdefreiheit oder Besserung. Diese Gruppe gleicht also der Gruppe mit Patienten, bei denen mit ziemlicher Sicherheit FMF vorliegt, der einzige deutliche Unterschied liegt im hohen Alter des Erstauftretens, das aber noch im Rahmen der FMF-Beschreibung ist (Ben-Chetrit u. Levy 1998). Das spricht dafür, dass es zusätzliche, bisher nicht entdeckte genetische Varianten geben könnte, die FMF-assoziiert sind. In Studien mit speziellen Bevölkerungsgruppen wie den mallorquinischen Chuetas und auch in breiteren klinischen Studien wurde gezeigt, dass nicht bei allen Patienten mit typischen FMF-Symptomen zwei MEFV-Mutationen nachgewiesen werden können (Domingo et al. 2000, Dodé et al. 2000, Grateau et al. 2000, Touitou 2001).

Bei 50 von 256 Patienten (20 Prozent) sind die TH-Kriterien erfüllt, doch es konnte keine FMF-assoziierte Mutation nachgewiesen werden. Auffällig sind der geringe Anteil des familiären Auftretens (15 Prozent) und der FMF-typischen Herkunft (42 Prozent). Hier ist der Anteil der Patienten mit Kolchizinbehandlung mit 22 Prozent etwa so niedrig wie in der Patientengruppe mit klinisch und genetisch negativem Befund und der mit TH-negativem und genetisch heterozygotem Befund. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass der genetische Befund bei der Indikationsstellung für die Kolchizintherapie eine größere Bedeutung hat als die Anwendung der TH-Kriterien. Aber auch hier berichteten zumindest 63 Prozent von einer Besserung, allerdings niemand von Beschwerdefreiheit unter Kolchizin.

Das Bild der FMF-Symptome, das sich aus unserer Untersuchung ergibt, weicht teilweise von dem in der Literatur beschriebenen klassischen FMF-Bild ab. In un-

serem unselektierten Kollektiv von potentiellen FMF-Patienten befanden sich neben Menschen, bei denen sowohl Symptome als auch ethnischer Hintergrund eine derartige Diagnose sehr wahrscheinlich machen, auch Menschen, bei denen eine FMF-Diagnose von vornherein eher unwahrscheinlich war, weil die Symptome untypisch waren. Es gab Patienten, bei denen aufgrund eines unklaren Fiebersyndroms oder eines ungeklärten Nierenversagens eine FMF-Abklärung aus diagnostischer Verzweiflung versucht wurde. Allerdings repräsentieren diese Patienten die Breite der FMF-Verdachtsfälle im klinischen Alltag. Und gerade dort müssen sich die gängigen klinischen und genetischen Diagnoseverfahren bewähren, die zuvor in der Sandkiste Studienpopulation erprobt wurden. Nur wenn sie bei unselektierten, heterogenen Patienten ihre Trennschärfe beweisen, sind sie zur Diagnostik geeignet.

FMF als eigenständiges Krankheitsbild wurde zunächst über ein typisches Muster von Symptomen beschrieben. Siegal schlug vor, den Namen „benigne paroxysmale Serositis“ übergangsweise zu verwenden, bis über Ätiologie und Pathophysiologie mehr bekannt sei, um der Erkrankung einen präziseren Namen zu geben (Siegal 1945). Der Name wechselte zu FMF, was Fieber als Leitsymptom sowie den genetischen Aspekt und die hauptsächlich betroffenen Ethnien betont (Heller et al. 1958), der genaue Pathomechanismus liegt jedoch weiter im Dunkeln. Zwar wurde das Gen identifiziert, dessen Defekt für einen Großteil der Erkrankungen verantwortlich zu sein scheint, aber die genaue Funktion des Proteins ist unklar, genauso Grund bzw. Auslöser der Krankheitsschübe. Als 1997 die Entdeckung des MEFV-Gens veröffentlicht wurde, war das der Grundstein für die molekulargenetische Diagnostik. Aber obwohl immer wieder neue Mutationen entdeckt werden, werden nicht bei allen Patienten, die an FMF-typischen Beschwerden leiden, Mutationen nachgewiesen (Dodé et al. 2000, Grateau et al. 2000, Touitou 2001).

Im gleichen Jahr, in dem die Entdeckung des FMF-Gens publiziert wurde, versuchten Livneh und Kollegen, die klinische FMF-Diagnostik zu standardisieren. Aus ihrem hochselektierten Patientenkollektiv haben sie klinische Kriterien destilliert, nach denen die Diagnose objektivierbar sein sollte. Eichmaß war die Diagnose FMF-erfahrener Ärzte. Aus vielen möglichen Symptomen filterten sie solche heraus, durch die sich die eindeutigen FMF-Fälle von den Fällen unterscheiden, bei denen schließlich eine andere Erkrankung festgestellt wurde. Diese TH-Kriterien sollten eine FMF-Diagnose mit hoher Spezifität und Sensitivität ermög-

lichen (Livneh et al. 1997). Sensitivität und Spezifität wurden dabei an einem Patientenkollektiv bestimmt, in dem die Prävalenz für FMF bei 50 Prozent lag, da FMF- und Kontrollgruppe gleich groß waren. Ist die FMF-Prävalenz geringer, wie es bei einem Klientel mit FMF-ähnlichen Symptomen in der Notaufnahme der Fall sein könnte, steigt die Anzahl der falsch positiven Diagnosen, d.h. der positiv prädiktive Wert sinkt, der negativ prädiktive Wert ändert sich hingegen kaum (Beck-Bornhold u. Dubben 1997). Das könnte ein Faktor sein, der dazu beigetragen hat, dass die Gruppe der Patienten mit widersprüchlicher Diagnose, nämlich klinischer FMF-Diagnose nach TH-Kriterien und keinem Nachweis einer Mutation, mit 50 Patienten immerhin die drittgrößte unseres Kollektivs ist. Hier ist auch der Anteil derer, bei denen eine Kolchizintherapie versucht wurde, am niedrigsten. Und auch der Erfolg ist hier so gering wie in keiner anderen Gruppe: Wenn die Therapie versucht wurde, hatte sie in 36 Prozent keine Wirkung, und zu einer Beschwerdefreiheit führte sie nie. Auch wurden die TH-Kriterien anhand eines speziellen Kollektivs aufgestellt, nämlich eines israelischen, das sich in Mutations- und Symptomspektrum deutlich von einem überwiegend türkischen unterscheiden kann. Verglichen wurden nur eindeutige FMF-Fälle mit eindeutigen Nicht-FMF-Fällen. Patienten, bei denen die Diagnose FMF weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte, fielen aus der Studie heraus. Dabei wären es gerade die uneindeutigen, nicht definitionskonformen Fälle, bei denen sich die Brauchbarkeit der Diagnosekriterien unter Beweis stellen müsste. Zudem fand sich in der Kontrollgruppe kein einziger Patient mit der Diagnose eines anderen hereditären Fiebersyndroms. Inwieweit mit den TH-Kriterien FMF von anderen Fiebersyndromen abgegrenzt werden kann, ist also unklar. Und selbst wenn die TH-Kriterien zuverlässig auf ein westeuropäisches FMF-Verdachts-Kollektiv angewendet werden könnten, würden sie bestenfalls die Diagnose mit derselben Sicherheit erfahrener israelischer Ärzte stellen lassen, aber nie eine objektive Diagnose liefern. Dass in unserem Patientenkollektiv Patienten erfolgreich mit Kolchizin behandelt wurden, die nach strenger Anwendung der TH-Kriterien keine FMF-Diagnose hätten, weist auf zwei Punkte hin: Zum einen spielt die strenge Anwendung der TH-Kriterien bei der Therapieentscheidung offenbar keine entscheidende Rolle. Zum anderen wirkt die Therapie auch bei Patienten, die nach TH-Kriterien nicht an FMF erkrankt sind, was darauf hinweisen könnte, dass die TH-Kriterien falsch negative Befunde liefern. Grateau et al. stellen in ihrem Vergleich von klinischer und genetischer Diagnostik fest, dass es deutliche Abweichungen gibt und dass die TH-

Kriterien nicht ausreichend sensitiv sind, um milde FMF-Erkrankungen festzustellen (Grateau et al. 2000). Kastner und Aksentijevich kommen in ihrer Übersichtsarbeit zum Schluss, dass die im Mittleren Osten etablierten klinischen Kriterien wahrscheinlich nicht genauso gut in westlichen Ländern anwendbar sind (Kastner u. Aksentijevich 2005). Obwohl also über die Testgüte in anderen Populationen keine Aussage getroffen werden kann und obwohl die Anwendung der Haupt- und Nebenkriterien nicht gerade intuitiv ist, sind die TH-Kriterien zum meistzitierten Verfahren und zum Standard geworden, wenn eine „objektive“ klinische Diagnose von FMF benötigt wird.

In allen unseren Patientengruppen wurde Kolchizin gegeben. Die Gruppen mit genetischem FMF-Befund weisen zwar den größten Therapieanteil auf, doch auch bei uneindeutigem Befund wurde Kolchizin gegeben. Der Anteil der Patienten, die Besserung oder Beschwerdefreiheit berichteten, lag in allen Gruppen bei mindestens 60 Prozent. Ein möglicher Placeboeffekt sollte natürlich berücksichtigt werden, dessen Größe aber schwer abzuschätzen ist, da der Effekt je nach Rahmenbedingungen stark variieren kann (McQuay u. Moore 2005). In einer doppelblinden Studie zu Kolchizin bei Gicht gaben 2/3 der Verumgruppe eine Besserung nach drei Tagen an, aber ebenfalls 1/3 der Placebogruppe (Ahern et al. 1987). In einer der doppelblinden Studien, die Kolchizin als FMF-Prophylaxemedikament etablierten, vermuteten 23 Prozent der Placebogruppe fälschlich, dass sie das Verum erhalten hätten (Dinarello et al. 1974). Allerdings vermuteten 80 Prozent der Verumgruppe korrekt, dass sie Kolchizin erhielten, wahrscheinlich weil sie die unerwünschten gastrintestinalen Wirkungen spürten. Daher könnte in der Verumgruppe der Placebo-Effekt größer gewesen sein, da viermal so viel Verum-Patienten wie Placebo-Patienten überzeugt waren, ein wirksames Medikament zu erhalten. Deshalb lassen sich aus dieser Studie schwer Schlüsse ziehen, um die Größenordnung des Placeboeffekts bei der Studie abzuschätzen.

Eine andere Erklärung des unerwarteten Therapieerfolgs könnte die Ungenauigkeit der Diagnostik sein. Tatsächliche FMF-Patienten könnten falsch negative klinische und genetische Diagnosen erhalten haben, aber obwohl sie als Nicht-FMF-Patienten gelten, wirkt bei ihnen Kolchizin.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Kolchizinwirkung breiter ist als vermutet und möglicherweise unspezifisch bei Fiebererkrankungen wirken könnte. Kolchizin, ein Alkaloid der Herbstzeitlosen, wird seit Jahrhunderten als Medikament gegen Gicht gegeben (Molad 2000, Ben-Chetrit u. Levy 1998) und im Labor als

Mitosehemmer eingesetzt. Die Gelenkschmerzen bei Gicht, die in Anfällen auftreten, werden durch Uratkristalle ausgelöst (Terkeltaub 2005). Kolchizin hemmt die Bildung von Mikrotubuli, die als Bestandteile des Zytoskeletts entscheidend für die Beweglichkeit der Granulozyten sind (Molad 2002). Lange wurde vermutet, dass durch diese Kolchizinwirkung Entzündungszellen bei Gicht oder FMF nicht mehr in die serösen Häute einwandern und dort nicht mehr entzündungsfördernd wirken können. Allerdings gibt es weitere Gemeinsamkeiten von FMF und Gicht, die möglicherweise mit erklären könnten, warum Kolchizin gegen beide Krankheiten hilft. Das NALP3-Inflammasom (Hoffman et al. 2001) reagiert auf Uratkristalle (Martinon et al. 2006), die von sterbenden Zellen gebildet werden und als Notsignal dienen, um eine Reaktion des Immunsystems auszulösen (Shi et al. 2003). Möglich also, dass sich die Wirkung von Kolchizin bei FMF und Gicht durch eine hemmende Wirkung auf das Inflammasom vermittelt wird. Es ist bekannt, dass Uratkristalle die Tyrosinphosphorylierung von mindestens fünf Proteinen in neutrophilen Granulozyten induzieren und dass die Phosphorylierung durch Kolchizin verhindert werden kann (Gaudry et al. 1993). Diese Kolchizinwirkung scheint zumindest teilweise mit der Wechselwirkung von Kolchizin und Mikrotubuli zusammenzuhängen (Roberge et al. 1993), und Pyrin wird ebenfalls in Mikrotubulinähe exprimiert (Mansfield et al. 2001). Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die Bindung an Mikrotubuli nicht die einzige mögliche Erklärung für die Kolchizinwirkung sein könnte. Bestimmte Kolchizinanaloga, die nicht zu Kolchizin verstoffwechselt werden, binden nicht an Mikrotubuli und wirken dennoch entzündungshemmend, sowohl im Tiermodell als auch bei Gichtpatienten, andere wiederum binden an Tubulin, haben aber kaum entzündungshemmende Wirkung (Sugio et al. 1987, Terkeltaub 2005).

Sollte die Wirkung über einen Einfluss auf das Inflammasom vermittelt werden, könnte das die breitere Wirksamkeit von Kolchizin erklären.

Langjährige Erfahrungen mit der Kolchizintherapie zeigen, dass sie sicher, wirksam und gut verträglich ist (Zemer et al. 1991, Ben-Chetrit u. Levy 1998), und unsere Ergebnisse liefern Hinweise, dass Kolchizin auch bei nicht eindeutiger FMF-Diagnose wirksam sein kann und möglicherweise auch eine unspezifische Wirkung bei autoinflammatorischen Erkrankungen haben könnte. Aufgrund der Unsicherheit der FMF-Diagnostik und einer möglicherweise breiteren Kolchizinwirkung sollte die Indikation zur Kolchizintherapie oder zumindest zum Versuch einer Kolchizintherapie großzügig gestellt werden.

6 Zusammenfassung

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch rezidivierende Fieberattacken, die meist von Bauch-, Brust- und Gelenkschmerzen begleitet sind. Unbehandelt kann FMF langfristig zur Amyloidose mit Nierenversagen führen. Betroffen sind hauptsächlich Menschen, die aus dem Mittelmeerraum und dem Mittleren Osten stammen. Lebenslange Kolchizintherapie schützt vor Amyloidose und verhindert meist die Krankheitsanfälle oder schwächt sie zumindest ab.

In der vorliegenden Arbeit wurden 256 Patienten aus Deutschland untersucht, bei denen klinisch ein Verdacht auf FMF geäußert wurde. Die Patienten wurden nach den klinischen Tel-Hashomer-Kriterien und genetischen Kriterien in Gruppen aufgeteilt und miteinander verglichen.

Die Untersuchung zeigt, dass die vorliegenden Kriterien teilweise widersprüchliche Diagnosen ergeben. Die Trennschärfe der gängigen klinischen Tel-Hashomer-Kriterien, die in Israel aufgestellt wurden, wurde für anderen Regionen mit geringerer FMF-Prävalenz oder untypischem Symptomenspektrum bisher nicht nachgewiesen. Auch die genetischen Kriterien sind nicht ausreichend: Nicht bei allen Patienten, die typische FMF-Symptome haben, kann die Diagnose genetisch bestätigt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien und weisen darauf hin, dass es noch weitere, bisher unentdeckte FMF-Mutationen geben könnte.

Unsere Daten zur Kolchizintherapie zeigen, dass die strenge Anwendung der Diagnose-Kriterien im klinischen Alltag keine entscheidende Rolle spielt, denn viele Patienten werden mit Kolchizin behandelt, obwohl bei ihnen keine FMF-Diagnose nach etablierten Kriterien vorliegt. Die meisten Patienten profitieren von der Kolchizintherapie, 80 Prozent aller Behandelten geben an, dass sich ihre Symptome zumindest bessern. Die Erfolgsraten der einzelnen Gruppen unterscheiden sich nicht so sehr wie erwartet: Selbst 60 Prozent der behandelten genetisch FMF-negativen Patienten gaben eine Besserung an. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Kolchizin auch bei nicht eindeutiger FMF-Diagnose wirksam sein kann und möglicherweise auch eine unspezifische Wirkung bei autoinflammatorischen Erkrankungen haben könnte.

Aufgrund der Unsicherheit der FMF-Diagnostik und einer möglicherweise breiteren Kolchizinwirkung sollte die Indikation zur Kolchizintherapie großzügig gestellt werden.

7 Literaturverzeichnis

Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J (2004) NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 20(3):319-25.

Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M (1987) Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med* 17(3):301-4

Ayesh SK, Nassar SM, Al-Sharef WA, Abu-Libdeh BY, Darwish HM (2005) Genetic screening of familial Mediterranean fever mutations in the Palestinian population. *Saudi Med J.* 26(5):732-7

Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF (1984) Metaraminol provokative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet* 1(8378):656-7

Barakat MH, Gumaa KA, Malhas LN, el-Sobki NI, Moussa MA, Fenech FF (1988) Plasma dopamine beta-hydroxylase: rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet* 2(8623):1280-3

Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H (1997) Der Hund, der Eier legt – Erkennen von Fehlinformationen durch Querdenken. Rowohlt, Reinbek bei Hamburg

Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy M (1990) Dopamine-beta-hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. *Lancet* 335(8682):176

Ben-Chetrit E, Levy M (1998) Colchicine: 1998 Update. *Sem Arthritis Rheum.* 28(1):48-59

Ben-Chetrit M, Levy M (1998) Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 351:659-64

Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D (2000) The E148Q mutation in the MEFV gene: Is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 15 (4):385-6

Bernot A, da Silva C, Petit J-L, Cruaud C, Caloustian C, Castet V et al. (1998) Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 7 (8):1317-25

Bertin J, DiStefano PS (2000) The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 7:1273-4

- Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD, Booth SE, Hawkins PN (2001) Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *Q J Med* 94:527–531
- Brik R, Litmanovitz D, Berkowitz D, Shamir R, Rosenthal E, Shinawi M, Gershoni-Baruch R (2001) Incidence of familial Mediterranean fever (FMF) mutations among children of Mediterranean extraction with functional abdominal pain. *J Pediatr* 138:759-62
- Cattan D, Dervichian M, Courillon A, Nurit Y (1984). Metaraminol provocation test for familial Mediterranean fever. *Lancet* 1 (8386):1130-1
- Cattan D (2005) MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4(1):105-12
- Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL (1998) The hereditary periodic fever syndromes. Molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 7:1581-8
- Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF, Malech HL, Kastner DL (2000) The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 95(10):3223-31
- Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL (2003) Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 11(3):591-604
- Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL (2006) The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci* 103:9982-7
- Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW (1974) Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 291(18):934-7
- Dinarello CA (2005) Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 201(9): 1355-9

- Dodé C, Pêcheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, Delpech M, Amselem S, Grateau G (2000) Mutations in the MEFV Gene in a Large Series of Patients With a Clinical Diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet* 92:241-6
- Domingo C, Touitou I, Bayou A, Ozen S, Notarnicola C, Dewalle M, Demaille J, Buades R, Sayadat C, Levy M, Ben-Chetrit E (2000) Familial Mediterranean fever in the 'Chuetas' of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 8:242-6
- Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, Ogura Y, Inohara N, Nunez G (2003) Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun.* 302(3):575-80
- Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, Beckmann JS, van der Meer JW, Delpech M (1999) Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 22(2):178-81
- Drenth JP, van der Meer JW (2001) Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345(24):1748-57
- El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M (2006) Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 367(9515):1016-24
- Fairbrother WJ, Gordon NC, Humke EW, O'Rourke KM, Starovasnik MA, Yin JP, Dixit VM (2001) The PYRIN domain: A member of the death domain-fold superfamily. *Protein Sci* 10:1911-8
- Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL (2000) TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 12(4):479-86
- Gaudry M, Roberge CJ, de Medicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH (1993) Crystal-induced Neutrophil Activation. III. Inflammatory Microcrystals Induce a Distinct Pattern of Tyrosine Phosphorylation in Human Neutrophils. *J Clin Invest.* 91:1649-55
- Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A (2002) The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 10(2):145-9

Gissat, D (1997) Zum Krankheitsbild des familiären Mittelmeerfiebers unter vorrangiger Berücksichtigung ausländischer Familien in Hessen und Rheinland-Pfalz. Med. Dissertation. Johann Wolfgang von Goethe-Universität Frankfurt am Main

Goldfinger SE (1972) Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 287(25):1302

Grateau G, Pêcheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, Delpech M, Amselem S, Dodé C (2000) Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Q J Med* 93:223-9

Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF (2004) Spectrum of Clinical Features in Muckle-Wells Syndrome and Response to Anakinra. *Arthritis Rheum* 50(2):607-12

Heller H, Sohar E, Sherf L (1958) Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 102:50-71

Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD (2000) Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 66(5):1693-8

Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD (2001) Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 29:301-5

Houten SM, Romeijn GJ, Koster J, Gray RGF, Darbyshire P, Smit GPA et al. (1999) Identification and characterization of three novel missense mutations in mevalonate kinase cDNA causing mevalonic aciduria, a disorder of isoprene biosynthesis. *Hum Mol Genet* 8 (8):1523-8

Kastner DL, Aksentijevich I. (2005) Intermittent and Periodic Arthritis Syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW (Hrsg) *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, Band 1, 15. Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I (2000) Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)* 39(11):1275-9

Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soyuturk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN (2006) Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 45:746-50

Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, Langevitz P, Livneh A (2004) Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 33(4):273-82

Livneh A, Langewitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M (1996) The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 26:612-27

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M (1997) Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40:1879-85

Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuribulos N, Shain HM (1999) Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Q J Med* 92:309-18

Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D (2005) The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: report of a large series. *Semin Arthritis Rheum* 34(6):813-8.

Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL (2001) The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 98(3):851-9

Mariathasan S, Vucic D (2003) POPping the fire into the pyrin? *Biochem J* 373 (Pt 1):e1-2

Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, Lee WP, Weinrauch Y, Monack DM, Dixit VM (2006) Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 440(7081):228-32

Mariathasan S, Monack DM (2007) Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 7(1):31-40

- Martinon F, Hofmann K, Tschopp J (2001) The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 11:R118-120
- Martinon F, Burns K, Tschopp J (2002) The Inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 10(2):417-26
- Martinon F, Tschopp J (2004) Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 117(5):561-74
- Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, Delague V, Mégarbané A (2006) Familial Mediterranean Fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet* 49(6):481-6
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, Kastner DL et al. (1999) Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 kDa TNF Receptor, TNFR1, define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Cell* 97: 133-44
- McQuay HJ, Moore RA (2005) Placebo. *Postgrad Med J*. 81:155-60
- Molad Y (2002) Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 4(3):252-6
- Nitza G, Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, Kastner DL (2003) Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci* 100:13501-6
- Ogura Y, Sutterwala FS, Flavell RA (2006) The Inflammasome: First Line of the Immune Response to Cell Stress. *Cell* 126:659-62
- Ozdogan H, Artsoy N, Kasapeapur O, Sever L, Cahskan S, Tuzuner N, et al. (1997) Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 24:323-7
- Rakob J, Touitou I, Kallinich T, Rossi R, Keitzer R (2003) Familiäres Mittelmeerfieber, Klinik und molekulargenetische Befunde bei 40 Kindern in Berlin. *Monatsschr Kinderheilkd* 151 (10):1064-71

- Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, Gumucio DL (2001) Interaction between Pypin and the Apoptotic Speck Protein (ASC) Modulates ASC-induced Apoptosis. *J Biol Chem* 276(42):39320-9
- Roberge CJ, Gaudy M, de Medicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH (1993) Crystal-induced neutrophil activation. IV. Specific inhibition of tyrosine phosphorylation by colchicine. *J Clin Invest* 92:1722-9
- Sarrauste de Menthiere C, Terriere S, Pugnere D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I (2003) INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 31(1):282-5
- Şen F. (2002) Türkische Minderheit in Deutschland. In: Informationen zur politischen Bildung 277: Türkei. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn/Berlin: 53-61
- Shi Y, Evans JE, Rock KL (2003) Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 425(6957):516-21
- Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Wood G, Wise CA, Kastner DL (2003) Pypin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(23):13501-6
- Siegal S (1945) Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 23:1-21
- Stojanov S u. Kastner DL (2005) Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17(5):586-99
- Sudeck H, Horstmann R (1999) Gentest ermöglicht Diagnose des Familiären Mittelmeerfiebers. *Dt Ärztebl* 96(21):A-1418-21
- Sugio K, Maruyama M, Tsurufuji S, Sharma PN, Brossi A (1987) Separation of tubulin-binding and antiinflammatory activity in colchicine analogs and congeners. *Life Sci* 40:35-9
- Terkeltaub RA (2005) Pathogenesis and Treatment of Crystal-induced Inflammation. In: Koopman WJ, Moreland LW (Hrsg) *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*, Band 1, 15. Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- The French FMF Consortium (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17(1):25-31

The International FMF Consortium (1997) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 90(4):797-807

Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM (1999) Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 135(1):15-21

Timmann C, Muntau B, Kuhne K, Gelhaus A, Horstmann RD (2001) Two novel mutations R653H and E230K in the Mediterranean fever gene associated with disease. *Mutat Res* 479(1-2):235-9

Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM (2006) CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 6(3):183-95

Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A (2005) E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 64(5):750-2

Touitou I (2001) The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9(7):473-83

Tschopp J, Martinon F, Burns K (2003) NALPS: A novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:95-104

Tunca M, Kirkali G, Soy Turk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN (1999) Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet*. 353(9162):1415

Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group (2005) Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 84(1):1-11

van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, van Furth R (1984) Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic Fever: a new syndrome. *Lancet* 1(8386):1087-90

Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BHB, Toghil PJ (1982) Familial Hibernian Fever. *Q J Med* 51:469-80

Wise SM, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S, Lovett M (2002) Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 11(8): 961-69

Yu J-W, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahimi I, Taniguchi S, Sagara J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES (2006) Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF- κ B, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 13:236-249

Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J (1974) A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 291(18):932-4

Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E (1991) Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 34(8): 973-7

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau von Pysin und die fünf häufigsten Mutationen.....	10
Abbildung 2: Verteilung nach Genotyp.....	18
Abbildung 3: Entscheidungsbaum FMF-Diagnose nach TH-Kriterien.....	20
Abbildung 4: Verteilung nach Phänotyp.....	21
Abbildung 5: Stratifizierung nach Geno- und Phänotyp.....	22
Abbildung 6: Geschlechtsverteilung.....	23
Abbildung 7: Alter bei Erhebung.....	24
Abbildung 8: Altersmedian bei Erstauftreten.....	24
Abbildung 9: Erkrankung in der Familie aufgetreten.....	25
Abbildung 10: Herkunft der Mutter.....	26
Abbildung 11: Herkunft des Vaters.....	26
Abbildung 12: FMF-typische Herkunft.....	27
Abbildung 13: türkische Herkunft.....	27
Abbildung 14: Median der Anfallsdauer.....	28
Abbildung 15: Median der Anfallshäufigkeit.....	28
Abbildung 16: Symptome im Anfall.....	29
Abbildung 17: Nierenschaden.....	29
Abbildung 18: Mutationen.....	30
Abbildung 19: Mutationen bei Patienten türkischer Abstammung.....	31
Abbildung 20: Kolchizintherapie.....	32
Abbildung 21: Kolchizintherapie 2.....	32
Abbildung 22: Kolchizinerfolg.....	33
Abbildung 23: Kolchizinerfolg 2.....	33
Abbildung 24: deutschsprachiges Anschreiben, erste Seite.....	56
Abbildung 25: deutschsprachiges Anschreiben, zweite Seite.....	57
Abbildung 26: deutschsprachige Einverständniserklärung.....	58
Abbildung 27: deutschsprachiger Fragebogen, erste Seite.....	59
Abbildung 28: deutschsprachiger Fragebogen, zweite Seite.....	60
Abbildung 29: türkischsprachiges Anschreiben, erste Seite.....	61
Abbildung 30: türkischsprachiges Anschreiben, zweite Seite.....	62
Abbildung 31: türkischsprachige Einverständniserklärung.....	63
Abbildung 32: türkischsprachiger Fragebogen, erste Seite.....	64
Abbildung 33: türkischsprachiger Fragebogen, zweite Seite.....	65

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten.....	17
Tabelle 2: Umsetzung Fragebogenangaben in Tel Hashomer-Kriterien.....	21
Tabelle 3: Stratifizierung	22

8.3 Abkürzungsverzeichnis

ASC	apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, auch bezeichnet als Pycard
ATP	Adenosintriphosphat
BNI	Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
CARD	Caspase recruitment domain
CINCA	chronic infantile neurologic cutaneous and arthropathy, andere Bezeichnung für neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)
FCAS	Familial cold autoinflammatory syndrome, auch bezeichnet als familial cold urticaria (FCU)
FCU	familial cold urticaria, andere Bezeichnung für FCAS
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
HIDS	Hyper-Immunglobulin-D-Syndrom
IL	Interleukin
MEFV	Mediterranean Fever
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
NACHT	Nukleosidtriphosphatase-Domäne, die die Motive NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein), CIITA (MHC class II transcription activator), HET-E (incompatibility locus protein from <i>Podospora anserina</i>) und TP1 (mammalian telomerase-associated proteins) enthält
NALP	NACHT, leucine-rich repeat-, and Pyrin-domain containing protein
NOMID	Neonatal onset multisystem inflammatory disease, auch bezeichnet als chronic infantile neurologic cutaneous and arthropathy (CINCA)
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PAPA	pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne
PFAPA	periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und zervikale Adenitis
PSTPIP1	proline serine threonine phosphatase-interacting protein, auch bezeichnet als CD2BP1 (= CD2-binding protein 1)
PyD	Pyrin-Domäne, auch bezeichnet als PAAD oder DAPIN
TRAPS	TNF-Rezeptor-assoziertes periodisches Syndrom, früher als familiäres Hibernisches Fieber bezeichnet
ZNS	zentrales Nervensystem

8.4 Patientenanschreiben, Fragebogen und Einverständniserklärung

8.4.1 deutschsprachige Version



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

Dr. med. Christian Timmann • Dr. med. Osman Mersinli •
Prof. Dr. med. Rolf Horstmann
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bernhard-Nocht-Straße 74 • 20359 Hamburg • Germany

Hamburg, den

An

Telefon
Zentrale: 040 • 42818 • 0
Dr. Mersinli: 040 • 42818 • 531
Dr. Timmann 040 • 42818 • 516
Fax: 040 • 42818 • 512
e-mail: timmann@bni.uni-hamburg.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,

vor einiger Zeit schickte uns Ihr behandelnder Arzt eine Blutprobe von Ihnen (beziehungsweise von Ihrem Kind), um die Ursache einer fieberhaften Erkrankung zu klären. Ihr Arzt beauftragte uns, mit der Blutprobe einen Gen-Test hinsichtlich des sogenannten „Familiären Mittelmeerfiebers“ durchzuführen. Das „Familiäre Mittelmeerfieber“ ist eine vererbte Erkrankung, die mit immer wiederkehrenden Fieberschüben einhergeht. Vor wenigen Jahren war entdeckt worden, dass bei dieser Erkrankung ein bestimmtes Gen verändert ist. Das Gen wird seither „Gen für Familiäres Mittelmeerfieber“ oder kurz „FMF-Gen“ genannt. Bei den ersten Patienten, bei denen eine Veränderung des „FMF-Gens“ als Ursache einer fieberhaften Erkrankung gefunden wurde, lagen die Veränderungen alle in einem kleinen Teil dieses Gens. Wir haben daher bei Ihnen (bzw. bei Ihrem Kind) nur diesen Teil des „FMF“-Gens untersucht, denn im Rahmen einer Routineuntersuchung wäre die Analyse des gesamten „FMF-Gens“ zu aufwendig gewesen (und die Kosten werden auch von den Krankenkassen nicht getragen).

Wir haben inzwischen mehr als vierhundert Patienten untersucht und planen nun eine wissenschaftliche Ausarbeitung unserer Befunde. Dafür bitten wir Sie um Ihre Hilfe.

Ziel dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist es,

- bei allen Patienten das gesamte „FMF-Gen“ in die Untersuchung mit einzubeziehen, um zu ermitteln, ob noch andere Teil des Gens bei der Erkrankung betroffen sein können,
- die Krankheitserscheinungen der Patienten genauer zu beschreiben und
- bei solchen Patienten mit immer wiederkehrendem Fieber, die keine Veränderungen im „FMF-Gen“ aufweisen, nach Veränderungen in zwei anderen Genen zu suchen, die vor kurzem entdeckt wurden und die ebenfalls zu immer wiederkehrenden Fieberschüben führen können (Mevalonat-Kinase-Gen und TNF-Rezeptor-Gen).

FREIE UND HANSESTADT HAMBURG
BEHÖRDE FÜR ARBEIT, GESUNDHEIT UND SOZIALES

Abbildung 24: deutschsprachiges Anschreiben, erste Seite



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

Wir sind sicher, dass wir mit den Ergebnissen unserer Untersuchung Ihnen und vielen anderen Patienten mit unklaren fieberhaften Erkrankungen eine wichtige Hilfe bieten können.

Wir möchten Sie nun um zwei Dinge bitten:

- Gestatten Sie uns, an der bereits von Ihnen (beziehungsweise Ihrem Kind) erhaltenen Blutprobe weitere Untersuchungen hinsichtlich genetisch bedingter fieberhafter Erkrankungen vornehmen zu dürfen. Für Sie (beziehungsweise Ihr Kind) sind damit keinerlei Unannehmlichkeiten oder Kosten verbunden. Eine erneute Blutabnahme ist nicht notwendig. Falls gewünscht, beraten wir Sie und Ihren Hausarzt zu den Ergebnissen der Untersuchungen.
- Füllen Sie bitte den beigefügten Fragebogen aus.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und dass eine Nichtteilnahme selbstverständlich mit keinerlei Nachteilen in der medizinischen Behandlung verbunden ist. Die im Rahmen der Studie erhobenen personenbezogenen vertraulichen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind nur den Personen zugänglich, die diese Studie durchführen. Die angewendeten Schutzmaßnahmen für personenbezogene Daten entsprechen dem in der Patientenversorgung geforderten Standard. Personenbezogene Daten werden für drei Jahre Studiendauer in unserer Abteilung gespeichert. Für den Fall, dass Sie und auf Ihren Wunsch auch Ihr Hausarzt die Ergebnisse der Gen-Untersuchungen erfahren möchten, werden diese Ergebnisse wie medizinische Untersuchungsergebnisse im Rahmen einer Behandlung verwahrt und für mindestens zehn Jahre in unserer Abteilung gespeichert.

Wenn Sie Fragen zu unserer Studie haben, werden wir diese gerne beantworten. Bitte lesen Sie die Einverständniserklärung und den Fragebogen durch. Wenn Sie mit allen Punkten einverstanden sind, unterschreiben Sie die Erklärung und schicken Sie diese zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen an uns zurück. Für Ihre Antwort haben wir einen frankierten Rückumschlag beigelegt.

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Christian Timmann
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Dr. med. Osman Mersinli
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Prof. Dr. med. Rolf Horstmann
Professor an der
Universität Hamburg

FREIE UND HANSESTADT HAMBURG
BEHÖRDE FÜR ARBEIT, GESUNDHEIT UND SOZIALES

Abbildung 25: deutschsprachiges Anschreiben, zweite Seite



1900 - 2000

BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

Antwortbogen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,

wie in dem anliegenden Aufklärungsschreiben dargelegt, führen wir am Tropenmedizin eine wissenschaftliche Studie zum „Familiären Mittelmeerfieber“ und anderen genetisch bedingten fieberhaften Erkrankungen durch. Für diese Untersuchung erbitten wir Ihre Hilfe.

Bitte erklären Sie Ihr Einverständnis durch Unterschreiben dieser Erklärung.

Vielen Dank!

Dr. med. Christian Timmann

Dr. med. Osman Mersinli

Prof. Dr. med. Rolf Horstmann

Einverständniserklärung

- Ich bin damit einverstanden, dass das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin zur Erforschung von genetisch bedingten fieberhaften Erkrankungen Untersuchungen am „Gen für Familiäres Mittelmeerfieber“, am „Mevalonat-Kinase-Gen“ und am „TNF-Rezeptor-Gen“ meiner Blutprobe beziehungsweise der meines Kindes durchführt.
- Ich möchte die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen unabhängig davon, wie der Befund ausfällt, im Rahmen einer genetischen Beratung erfahren. (Wenn Sie dies nicht wünschen, streichen Sie bitte diesen Absatz.)
- Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Es erfolgt eine personenbezogene Speicherung meiner Daten und Untersuchungsergebnisse im Bernhard-Nocht-Institut, wie dies beispielsweise auch beim Hausarzt durchgeführt wird. Zur wissenschaftlichen Auswertung werden nur Daten ohne Patientennamen (anonymisiert) für eine Studie zusammengestellt werden.
- Diese Einverständniserklärung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.
- Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der genannten Studie einverstanden erkläre.

Unterschrift (bei Minderjährigen: Name und Unterschrift des Erziehungsberechtigten)

Ort, Datum

Unterschrift von Minderjährigen (ab dem zwölften Lebensjahr notwendig)



FREIE UND HANSESTADT HAMBURG
BEHÖRDE FÜR ARBEIT, GESUNDHEIT UND SOZIALES

Abbildung 26: deutschsprachige Einverständniserklärung



1900 - 2000

BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

Fragebogen zum Krankheitsbild, aufgrund dessen eine genetische Untersuchung auf Familiäres Mittelmeerfieber veranlasst wurde

ausgefüllt von: _____

Fragebogen mit Hilfe des Hausarztes ausgefüllt: ja nein

Angaben zum Patienten		
Name des Patienten:		
Vorname:		
Geburtsdatum:		
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich
Größe:	_____ cm	
Gewicht:	_____ kg	
Abstammung der Mutter:	<input type="checkbox"/> türkisch <input type="checkbox"/> armenisch	<input type="checkbox"/> andere: _____
Abstammung des Vaters:	<input type="checkbox"/> türkisch <input type="checkbox"/> armenisch	<input type="checkbox"/> andere: _____

Auftreten der Krankheit und Verlauf ohne Behandlung	
Erste Krankheitszeichen in welchem Alter?	mit _____ Jahren
Häufigkeit der Anfälle (durchschnittlich):	_____ mal pro Jahr
Dauer der Anfälle (durchschnittlich):	<input type="checkbox"/> 1 Tag <input type="checkbox"/> 2 Tage <input type="checkbox"/> 3 Tage <input type="checkbox"/> 4 Tage <input type="checkbox"/> 5 Tage <input type="checkbox"/> 1 Woche <input type="checkbox"/> 2 Wochen <input type="checkbox"/> andere: _____
Ist die Erkrankung auch bei anderen Familienmitgliedern aufgetreten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

weitere Angaben zur Krankengeschichte
durchgeführte Bauchoperationen:

Abbildung 27: deutschsprachiger Fragebogen, erste Seite

Beschwerden im Krankheitsschub								
Fieber mit Temperaturen über 38,5°C:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Bauchschmerzen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Brustkorbschmerzen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Gelenkschmerzen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
große Gelenke (z.B. Ellenbogen, Sprunggelenk, Handgelenk, Hüfte, Knie)	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
kleine Gelenke (z.B. Fingergelenke)	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
rechte und linke Seite gleich betroffen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Muskelschmerzen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
bei männlichen Patienten: Hodenschmerzen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Mund- und Rachenschmerzen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Nackensteifigkeit:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
tastbare, geschwollene Lymphknoten: Wo?	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
gerötete Bindehaut:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
geschwollene Augenpartie:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Hauterscheinungen: Beschreibung (z.B. Schwellung, Rötung): betroffene Körperstellen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Übelkeit, Erbrechen:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie
Durchfall: andere Symptome:	<input type="checkbox"/>	immer	<input type="checkbox"/>	häufig	<input type="checkbox"/>	selten	<input type="checkbox"/>	nie

Behandlung mit Medikamenten	
Wurden oder werden Sie (bzw. Ihr Kind) mit Colchizin behandelt?	<input type="checkbox"/> ja, regelmäßig / Dauertherapie <input type="checkbox"/> ja, unregelmäßig / Therapieversuch <input type="checkbox"/> nein
Erfolg der Behandlung:	<input type="checkbox"/> Beschwerdefreiheit <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> keine Besserung

mögliche Langzeitfolgen von Familiärem Mittelmeerfieber	
Ist eine Nierenfunktionsstörung bekannt?	<input type="checkbox"/> ja, seit _____ <input type="checkbox"/> nein
Ist eine Dialysebehandlung ("Blutwäsche") notwendig?	<input type="checkbox"/> ja, seit _____ <input type="checkbox"/> nein

8.4.2 türkischsprachige Version



1900 - 2000

BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

Dr. med. Christian Timmann • Dr. med. Osman Mersinli •
 Prof. Dr. med. Rolf Horstmann
 Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
 Bernhard-Nocht-Straße 74 • 20359 Hamburg • Germany

Hamburg, den

Sayın

Telefon: 040 • 42818 • 0
 Zentrale: 040 • 42818 • 531
 Dr. Mersinli: 040 • 42818 • 516
 Dr. Timmann: 040 • 42818 • 512
 Fax: 040 • 42818 • 512
 e-mail: timmann@bni.uni-hamburg.de

Sayın hastamız, sayın anneler ve babalar,

Bir süre önce aile doktorunuz sizin veya çocuğunuzun ateşsel bir hastalığı ile ilgili olarak bize bir kan örneği gönderdi. Bu kan örneğini 'Ailesel Akdeniz Ateşi' isminde bir hastalık açısından genetik düzeyde olarak araştırmamızı istedi.

'Ailesel Akdeniz Ateşi' kuşaktan kuşağa geçebilen, ateş yükselmesine yol açan ve sürekli kendini tekrarlayan kalıtsal bir hastalıktır. Bir kaç sene evel bu hastalığın bir genetik kökü olduğu keşfedilmiş ve sorumlu tutulan gen bulunmuştur. Ondan beri bu hastalığa yol açan genin adı 'Ailesel Akdeniz Ateşi-geni' kısaca 'AAA-gen'i (almanca 'FMF-Gen') olarak geçiyor.

İlk hastalarda yapılan araştırmalarda AAA-gen`indeki değişiklik genin sadece küçük bir bölümünde saptanmıştı. Bu yüzden bize gönderilen kan örnekleri sadece bu genetik bölüme bakılarak araştırılmıştır. Yapılan rutin araştırmalarda AAA-gen`inin tümünü incelemek değişik açıdan masraflı olurdu (ve örneğin para masrafı sigortalar tarafından karşılanmıyordu).

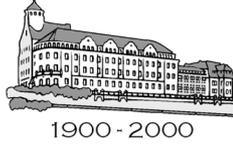
Şu ana kadar dörtüyüden fazla hastamızı araştırdık. Bu araştırmalarda edindiğimiz bulguları düzenli ve bilimsel bir şekilde tamamlamak istiyoruz. Bu yüzden sizin yardımınızı rica ediyoruz.

Yeni yapılacak araştırmaların hedefleri şunlardır:

- Her hastanın 'AAA-gen`inin tümünü incelemek ve başka sorumlu olabilecek olan gen bölümlerini eleştirmek,
- Hastaların gösterdiği semptomları özenli bir şekilde tanımlamak ve
- 'Ailesel Akdeniz Ateşi' hastalığının semptomlarını gösteren ama 'AAA-gen`inde değişiklik göstermeyenleri yeni keşfedilmiş başka iki gen açısından araştırmak (mevalonat-kinas-geni, TNF-reseptör-geni).

FREIE UND HANSESTADT HAMBURG
 BEHÖRDE FÜR ARBEIT, GESUNDHEIT UND SOZIALES

Abbildung 29: türkischsprachiges Anschreiben, erste Seite



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

Bu arařtırmalarda edinecek olduđumuz neticelerle sizlere ve sizin gibi řimdiye kadar nedeni belli olmayan ateřsel hastalıklı birřok hastaya önemli bir yardımda bulunabileceđimizden eminiz.

Sizden řimdi iki ricamız var:

- Bize gönderilmiş olan kan tahlilini genetik olarak incelememize izin veriniz. Bu inceleme sadece ateřsel hastalıklara yol ačan genler ile ilgilidir. Bize bu izini vermeniz sizin için hiçbir rahatsızlıđa veya masrafa yol ačmıycaktır. Tekrar kan örneđi alınması gerekli deđildir. İsteđiniz halinde aile doktorunuza ve size bu arařtırmanın neticesi üzerine danıřmanlık yapabiliriz.
- Lütfen ilave gönderdiđimiz soru kađıdını doldurunuz.

Sizin bu arařtırmaya katılmanızın kesinlikle gönüllü olduđunu ve arařtırmaya katılmak istemediđiniz halde kararınızın görülen tedaviye hiç bir mahsurda bulunmayacađını dikkatle belirlemek istiyoruz. Bu arařtırma çerçevesinde kullanılan řahsi veriler ve edinilen bilgiler hekimlik sır mükellefiyetine bađlıdır ve bunların arařtırma dıřı olan üçüncü bir řahısa ačıklanması söz konusu olamaz. řahsi bilgiler konusunda alınan koruma önlemleri hasta bakımında öngörülen standartlara uygundur. řahsi bilgiler üç senelik arařtırma süresince enstitümüzde depolanır. Siz, veya sizin izinizle aile doktorunuz, genetik arařtırma sonuçlarını öđrenmek istiyorsanız/ istiyorsa, bu bilgiler tedavi çerçevesinde edinilen muayene sonucu geçerliliđini kazanır ve enstitümüzde en azından on sene depo edilir.

Bu arařtırma ile ilgili olan sorularınızı memnuniyetle cevaplandıracađız.

Lütfen rıza ačıklamasını ve soru kađadını okuyun. Tüm deđinilen noktaları kabul ediyorsanız, rıza ačıklamasını imzalayın, soru kađadını cevaplandırın ve pulu üstünde bulunan zarfa koyarak bize gönderin.

Yardımaınıza řimdiden çok teřekkür ediyoruz.

Saygılarımızla

Dr. med. Christian Timmann
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Dr. med. Osman Mersinli
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Prof. Dr. med. Rolf Horstmann
Professor an der
Universität Hamburg

FREIE UND HANSESTADT HAMBURG
BEHÖRDE FÜR ARBEIT, GESUNDHEIT UND SOZIALES

Abbildung 30: türkischsprachiges Anschreiben, zweite Seite



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

Cevap tablosu

Sayın hastamız, sayın anneler ve babalar,

Ekde bulunan yazımızda belirttiğimiz gibi, Tropik hastalıklar enstitümüzde `Ailesel Akdeniz Ateşi` hastalığı ve benzeri tekrarlı ateş yükselmesine yol açan kalıtsal hastalıklar üzerine bilimsel bir inceleme yapıyoruz. Bu incelemede sizin yardımınızı rica ediyoruz. Lütfen rızanızı aşağıdaki açıklamayı imzalayarak beyanda bulunun.

Çok teşekkürler.

Dr. med. Christian Timmann

Dr. med. Osman Mersinli

Prof. Dr. med. Rolf Horstmann

Rıza açıklaması

- `Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin` adlı enstitüsünün kalıtsal olan ateşsel hastalıklar ile ilgili genetik araştırmalarını `Ailesel Akdeniz Ateşi`, `Mevalonat-Kinas` ve `TNF-reseptör` geninde benden veya çocuğumdan ellerinde bulunan kan örneğinden yapmalarına izin veriyorum.
- Edinilen neticeleri sonuçdan bağımsız olarak genetik bir konsültasyon çerçevesinde öğrenmek istiyorum. (Bunu istemiyorsanız, lütfen bu fikrayı çiziniz)
- Bu inceleme çerçevesinde edinilen ve kullanılan veriler ve özel bilgiler hekimlik sır mükellefiyetine bağlıdır. Aile doktorunda olduğu gibi enstitümüzdede benim verilerim ve kan örneğimin araştırılmasında edinilen bilgiler şahsa bağlı olarak tanımlanır. Bunların üçüncü bir şahısa açıklanması söz konusu olamaz. Yapılan araştırma ve incelemeler hasta ismi kullanılmadan sadece bilimsel olarak sonuçlandırılır.
- Bu rıza açıklaması istenildiği zaman sebep göstermeden iptal edilebilir.
- Aşağıdaki imzam ile yukarda yapılan açıklamayı tamamı ile anladığımı ve bu araştırmanın benim kan örneğinde yapılmasını kabul ettiğimi açıklıyorum.

Imza (onsekiz yaşından küçüklerde velisinin ismi ve imzası)

Mahal, Tarih

Reşit olmayan çocukların imzası (oniki yaşından büyükler)



FREIE UND HANSESTADT HAMBURG
BEHÖRDE FÜR ARBEIT, GESUNDHEIT UND SOZIALES

Abbildung 31: türkischsprachige Einverständniserklärung



1900 - 2000

BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

‘Ailesel Akdeniz Ateşi’ hastalığı üzerine genetik araştırmalara yol açan hastalık tablosuna dahil soru kağıdı

Bu kağıdı dolduranın adı: _____

Ev doktoru bu kağıdı doldurmakta
yardımda bulundumu? Evet Hayır

Hasta üzerine bilgi

Soyadı:	
Adı:	
Doğum tarihi:	
Cinsi:	<input type="checkbox"/> Kız <input type="checkbox"/> Erkek
Boy:	_____ cm
Ağırlığı:	_____ kg
Ana aslı:	<input type="checkbox"/> Türk <input type="checkbox"/> Ermeni <input type="checkbox"/> Başka _____
Baba aslı:	<input type="checkbox"/> Türk <input type="checkbox"/> Ermeni <input type="checkbox"/> Başka _____

Hastalığın başlangıcı ve tedavi olmadan önceki devamı

Hastalık kendini ilkin kaç yaşında gösterdi?:	_____ yaşında
Ortalama nöbet sayısı:	Bir senede _____ defa
Ortalama nöbet süresi	<input type="checkbox"/> 1 gün <input type="checkbox"/> 2 gün <input type="checkbox"/> 3 gün <input type="checkbox"/> 4 gün <input type="checkbox"/> 5 gün <input type="checkbox"/> 1 hafta <input type="checkbox"/> 2 hafta <input type="checkbox"/> Başka: _____
Aynı hastalık başka bir aile efradında görüldümü?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır

Hastalığın gelişmesi ve yol açtığı tedavi yöntemlerine dahil bilgiler

Yapılan karın ameliyatları:	
-----------------------------	--

Hastalık itişimindeki şikayetler								
38,5° C derece üzerinde ateş:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Karın ağrısı:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Göğüs kafesi ağrısı:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Eklem ağrısı:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Büyük eklemler(örneğin dirsek, el, kalça, diz, ayak):	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Küçük eklemler(örneğin parmaklar):	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
sağ ve sol tarafın aynı şekilde etkilenmesi:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Kas ağrısı:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
<i>Erkek hastalarda yumurta bezi ağrısı:</i>	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Ağız ve boğaz ağrısı:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Ense sertleşmesi:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Lenf nodüllerinin şişmesi: Nerelerde?	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Göz kızarıklığı:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Göz etrafının şişmesi:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Cilt etkilenmesi: Tarifi (örneğin kızarıklık, şişkinlik): Etkilenen bölümler:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
İç bulantısı, kusma:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Sürgün:	<input type="checkbox"/>	devamlı	<input type="checkbox"/>	sık	<input type="checkbox"/>	seyrek	<input type="checkbox"/>	hiç
Başka şikayetler:	_____							

Kullanılan ilaçlar ve ilaçların etkisi	
Colchizin kullandığınızı veya kullanıyormusunuz?	<input type="checkbox"/> Evet, devamlı <input type="checkbox"/> Evet, aralıklı <input type="checkbox"/> Hayır
Tedavinin etkisi:	<input type="checkbox"/> Tamamen iyileşme <input type="checkbox"/> Az iyileşme <input type="checkbox"/> Etki görülmedi

`Ailesel Akdeniz Ateşi` hastalığı sonucu olan organ hasarları	
Böbrek yetmezliği şikayeti varmı?	<input type="checkbox"/> Evet, _____ senesinden beri <input type="checkbox"/> Hayır
Dialys yapılması gereklimi?	<input type="checkbox"/> Evet, _____ senesinden beri <input type="checkbox"/> Hayır

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, bei Rolf Horstmann, Christian Timmann, Kathrin Kühne, Osman Mersinli und der ganzen Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung des Bernhard-Nocht-Instituts, und bei meinen Eltern.

Lebenslauf

Stefan Nickels

geboren am 02.05.1975 in Hamburg

freiberuflicher Journalist in Berlin

Studium und Ausbildung:

10/2003 – 07/2004 Zusatzstudiengang Wissenschaftsjournalismus an der
Freien Universität Berlin

12/2004 Approbation als Arzt

04/1996 – 06/2003 Medizinstudium in Hamburg

05/2003 Drittes Staatsexamen

09/2001 Zweites Staatsexamen

03/1999 Erstes Staatsexamen

03/1998 Physikum

10/1994 – 12/1995 Zivildienst im Jakob-Junker-Haus, Männerwohnheim der
Heilsarmee, Hamburg

Schule:

1994 Abitur

1985 – 1994 Elsensee-Gymnasium in Quickborn

1981 – 1985 Grundschule in Hasloh

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.