

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Kraatz)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Eruierung von pathogenetischen Faktoren der Wegenerschen Granulomatose

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

vorgelegt von:
Karen Rost
geb. Matthies
geb. am 17.03.1974
in Rostock

Dekan: Heyo K. Kroemer; Prof. Dr. rer. nat.

1. Gutachter: Kraatz, Günter; Prof. Dr.

2. Gutachter: Schmidt, Reinhard; Dr.rer.nat.

Tag der Disputation: 26.02.2003

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
1. Einleitung	
1.1. Definition der Wegenerschen Granulomatose	6
1.2. Epidemiologie	7
1.3. Diagnosesicherung	7
1.3.1. Klinische Manifestationen	7
1.3.2. Das histologische Bild	10
1.3.3. Serologische Marker	10
1.4. Prognose und Therapie	11
1.5. Zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen	12
1.6. Pathogenetische Ansätze beim Morbus Wegener	13
1.6.1. Die Proteinase 3-das Zielantigen	13
1.6.2. Alpha 1-Antitrypsin	15
1.6.3. Genetische Einflüsse	15
1.6.4. Persistierende Viren	17
1.6.5. Bakterielle Infektionen	17
1.6.6. Protozoen	18
1.6.7. Mykosen	19
1.6.8. Chemische Noxen	19
1.7. Fragestellung	20
2. Material und Methoden	21
2.1. Rahmenbedingungen	21
2.2. Daten der Probanden	22
2.3. Studiendesign	24
2.3.1. Patientenfragebögen	24
2.3.2. Serologische Antikörperbestimmungen/ PCR	25
2.3.3. Haarmineralanalyse	25
2.4. Statistische Auswertung	26

3. Ergebnisse	26
3.1. Überblick über die Krankheitsverläufe in der Patientengruppe	26
3.2. Organmanifestationen des Morbus Wegener bei den in Mecklenburg/ Vorpommern rekrutierten Patienten	29
3.3. Auswertung der Fragebögen	30
3.4. Anamnestische Auffälligkeiten in den Patientenakten	40
3.4.1. Auftreten anderer Autoantikörper	42
3.4.2. Blutgruppenverteilung	43
3.5. Vergleich der virologischen Untersuchungen	44
3.5.1. Parvovirus B19	44
3.5.2. EBV	47
3.5.3. CMV	49
3.5.4. HHV 6	51
3.5.5. Respiratorische Viren	54
3.5.6. Gesamtdarstellung der virologischen Ergebnisse	55
3.6. Vergleich der weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	56
3.6.1. Chlamydien	56
3.6.2. Mykoplasmen	58
3.6.3. Toxoplasma gondii	60
3.6.4. Gesamtdarstellung der weiteren mikrobiologischen Ergebnisse	61
3.7. Analyse der Cadmiumexposition	63
4. Diskussion	64
5. Zusammenfassung	77
6. Literaturverzeichnis	79
7. Thesen	92
8. Danksagung	96

9.	Eidesstattliche Erklärung	97
10.	Lebenslauf	98

1. Einleitung

1.1. Definition der Wegenerschen Granulomatose

Heinz Klinger und Frederick Wegener beschrieben 1931 bzw. 1936 erstmals ein bis dahin unbekanntes Krankheitsbild mit Befall des oberen und unteren Respirationstraktes sowie der Nieren im Sinne einer Glomerulonephritis. Die Wegenersche Granulomatose (WG) ist eine systemische, nekrotisierende, granulomatöse Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße (46). Die Ursache ist bis heute ungeklärt. Eine enge Verwandtschaft besteht zum Churg-Strauß-Syndrom und zur Mikroskopischen Polyangiitis. Sie bilden zusammen mit der WG die Gruppe der ANCA-assoziierten bzw. pauci-immunen Vaskulitis, bei der nur vereinzelt Immunkomplexablagerungen auftreten bzw. fehlen (48, 70).

Tab. 1.1. Klassifikation der Vaskulitiden (modifiziert nach 41, 48)

Gefäßbefall	granulomatös	nicht granulomatös
Große Gefäße	<ul style="list-style-type: none">• Riesenzellarteriitis• Takayasu-Syndrom	
Mittlere Gefäße	<ul style="list-style-type: none">• Primär granulomatöse Vaskulitis des ZNS• Churg-Strauß-Syndrom	<ul style="list-style-type: none">• Polyarteriitis nodosa• Kawasaki-Syndrom
Kleine Gefäße	<ul style="list-style-type: none">• Morbus Wegener• Morbus Behcet	<ul style="list-style-type: none">• Mikroskopische Polyangiitis• Goodpasture-Syndrom• Immunkomplexvaskulitis (Kryoglobulinämie, Purpura Schönlein-Henoch, Serumkrankheit, Arzneimittelreaktion, para- u. postinfektiös, paraneoplastisch, Autoimmunerkrankung)

1.2. Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der WG wurde in Norfolk (Großbritannien) mit 8.5 Erkrankten / 1 Million Erwachsenen angegeben (14). Bei dieser prospektiven Studie zeigte sich ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit in den Wintermonaten.

Eine retrospektive Studie aus den USA ermittelte eine Prävalenz des Morbus Wegener von 3:100000 Personen. Hierbei wurden keine saisonalen Häufungen festgestellt (18). Eine weitere Angabe der Inzidenz von ANCA-assoziierten Vaskulitiden findet sich für Schweden mit 1:100000 (85).

Die WG ist nach wie vor eine seltene Erkrankung ohne Geschlechtspräferenz mit Bevorzugung des 3. bis 5. Lebensjahrzehnts. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 41 Jahre. Nur 16% aller Patienten sind Kinder. In den USA wurde festgestellt, daß Afroamerikaner mit 2% selten betroffen sind (46).

1.3. Diagnosesicherung

1.3.1. Klinische Manifestationen

Der Krankheitsverlauf gestaltet sich meist biphasisch. Einem Initialstadium im Bereich des oberen und unteren Respirationstraktes folgt ein Generalisationsstadium mit häufiger Nierenbeteiligung. Die Übergangsphase ist gekennzeichnet durch Schwäche, Fieber (50%), Nachtschweiß und Gewichtsverlust (35%). Die sogenannte „Kopfklinik“ mit entzündlichen Veränderungen von Nase, Sinus, Ohren oder Larynx bieten zu Beginn der Erkrankung ca. $\frac{3}{4}$ aller Patienten, im weiteren Verlauf dann 92%. Eine pulmonale Beteiligung ist bei 85% zu erwarten. $\frac{1}{3}$ aller Patienten weisen einen asymptomatischen Lungenbefall auf (n=158 in 24 Jahren, National Institute of Health, 46).

Tab. 1.2. Initialsymptome des Morbus Wegener und ihre klinische Relevanz (modifiziert nach 46; die gerundet angegebenen Prozentzahlen sind den Diagrammen entnommen)

Betroffenes Organ	Organmanifestationen in %	Art der Symptome
Nase	ca.65	<ul style="list-style-type: none"> • Rekurrente Rhinitis • Epistaxis • Intranasale Krusten • Septumperforation • Nasendeformation, 28%
Nasennebenhöhlen	ca.85	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Sinusitis
Mundhöhle	ca.10	<ul style="list-style-type: none"> • Ulzera
Ohren	ca.45	<ul style="list-style-type: none"> • Otitis media • Mastoiditis • Hörminderung , Hörverlust, 35%
Trachea	16	<ul style="list-style-type: none"> • Subglottische Stenose
Bronchien/ Lunge	85	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe, Husten,ca.45% • Hämoptysen,ca.30% • Pleuritis, Pleuraerguß,ca.25% • Infiltrate,ca.65% • Rundherde,ca.60%

Bei einigen Patienten verläuft die Erkrankung limitiert mit Beschränkung auf den Respirationstrakt, was Ausdruck einer individuell verlängerten Initialphase oder des Ausbleibens der Generalisation sein könnte (46).

Im Gegensatz dazu neigen andere Patienten sehr frühzeitig zur systemischen Ausbreitung. Trotz klinischer Diagnosekriterien (57) variiert die individuelle Symptomkonstellation sowohl zu Beginn als auch im weiteren Verlauf (60). Zu

erwähnen sind beispielsweise atypische Verläufe mit Manifestation als Colitis (96), Fazialisparese bei Otitis (47) oder fatale ZNS-Beteiligung (80).

Die klassischen Anzeichen der Generalisation werden nachfolgend dargestellt.

Tab. 1.3. Symptome der Generalisationsphase (modifiziert nach 46)

Betroffenes Organ	Organmanifestationen in %	Symptome
Muskeln/ Gelenke	66	<ul style="list-style-type: none"> • Myalgien, Myositis • Arthralgien, Arthritis
Nieren	75	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonephritis • chron. Niereninsuffizienz, 42%
Augen	52	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopie, Strabismus • Konjunktivitis, ca. 20% • Dakryocystitis, ca. 20% • Skleritis, ca. 15% • Protrusio bulbi, 15% • Sehverlust, 8%
Haut	46	<ul style="list-style-type: none"> • subkutane Knoten • Purpura • Vesikel, Papel • Ulzera
PNS	15	<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuritis
ZNS	8	<ul style="list-style-type: none"> • Paresen • Hirnnervenausfälle • Diabetes insipidus

Die Beteiligung der Nieren betrifft $\frac{3}{4}$ aller Patienten und ist neben dem pulmonalen Befall maßgebend für die Prognose (46). Eine ähnliche Verteilung der Organmanifestationen wird in anderen Arbeiten angegeben (n=216, 60 bzw. n=37, 10).

1.3.2. Das histologische Bild

Zur Diagnosesicherung kann eine Biopsie aus betroffenen Organen (meist Nasenschleimhaut, Haut, Bronchialsystem oder Nieren) entnommen werden. Die Histologie ist geprägt von fibrinoiden Gefäßwandnekrosen, Infiltrationen, neutrophilen Mikroabszessen und Granulomen. Die Granulome werden von mehrkernigen Riesenzellen, aktivierten T-Lymphozyten, Neutrophilen, Plasmazellen, Histozyten und Eosinophilen gebildet (46). Sie befinden sich in der Gefäßwand, peri- und extravaskulär. Es existiert die Vorstellung, daß sich Granulomformationen um einen Nidus bilden, der beim Morbus Wegener bisher nicht näher definiert werden konnte.

In der Nierenbiopsie zeigt sich eine segmental, fokal nekrotisierende und sklerosierende Glomerulonephritis, die vom histologischen Bild her nicht spezifisch ist (48) mit einer Häufung von aktivierten Neutrophilen (12).

1.3.3. Serologische Marker

Die antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster, die sogenannten cANCA, sind hochspezifisch für den Morbus Wegener (Spezifität >90%, 41). Bei zusätzlicher PR3-ANCA-Klassifizierung erhöht sich die Spezifität auf ca. 98% (46, 49, 70, 120). Die Sensitivität ist abhängig vom Stadium und der Aktivität der Erkrankung. In der initialen Phase sind in ca. 55% der Fälle cANCA nachweisbar, in der Generalisationsphase in ca. 88% (39,40). Als unspezifische, serologische Aktivitätsmarker der Erkrankung haben sich die klassischen Entzündungszeichen CRP, BSG und Elastase bewährt (72, 73). Nach neueren Erkenntnissen eignen sich neben vielen anderen ebenfalls:

- **sCD30** - soluble form of CD30 (117)
- **Serumneopterin** (76)
- **Plasmathrombomodulin** (83) und
- **Serumhyaluronsäure** (118).

Speziell die Serumhyaluronsäure könnte zukünftig an Bedeutung gewinnen, da sie als interstitielles Polysaccharid das Ausmaß der Gewebszerstörung reflektiert (118). Interessant wäre dieser Parameter zur Verlaufskontrolle der Remission mit ANCA-Negativität.

1.4. Prognose und Therapie

Unter der Standardtherapie läßt sich in 75% der Fälle eine komplette Remission erzielen, in 91% eine klinische Verbesserung. 50% erleiden innerhalb von 5 Jahren einen Rückfall (46). Die mediane Überlebenszeit beträgt 21,7 Jahre (n=155, 90). Ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko ergibt sich bei Lungen-oder Nierenbefall zum Diagnosezeitpunkt (90).

Die Ziele der Behandlung sind das Erreichen der Remission und die Verhinderung eines Rückfalls. Die Standardtherapie ist eine Kombination aus Cyclophosphamid und Corticosteroiden nach dem Fauci-Schema (27, 45). Eine Monotherapie mit Corticosteroiden ist beim limitierten Verlauf möglich. Zu beachten ist ein 11-fach erhöhtes Risiko für ein Harnblasenkarzinom nach Cyclophosphamid (119).

In Langzeitstudien wurden die tägliche, orale Cyclophosphamidgabe und die i.v.- Intervalltherapie mit **Cyclophosphamid** (Austin-Schema) verglichen (43, 46, 55). Die Studien belegen die sichere Effektivität der intravenösen Intervalltherapie hinsichtlich des Erreichens einer kompletten Remission. Der Verringerung von Nebenwirkungen mit der pulsatilen Gabe steht jedoch eine deutlich erhöhte Rückfallquote gegenüber.

Trimethoprim-Sulfamethoxazol kann ergänzend bei Staphylokokken-Nachweis gegeben werden (105). Alternativ kann nach Erreichen der Remission auch auf **Azathioprin** (46) oder **Methotrexat** (46) umgestellt werden. Auch als remissionsinduzierende Primärtherapie bei nicht vital bedrohten Patienten hat sich Methotrexat etabliert (102). Die neueren Wirkstoffe **Leflunomide (Arava)** und **Etanercept (Enbrel)** werden bisher nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt (107).

1.5. Zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen

Autoimmunität ist definiert als zelluläre oder humorale Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen. Eine weit verbreitete Vorstellung zur Genese ist eine Kreuzreaktivität zwischen externem und internem Antigen. Strukturelle Ähnlichkeiten führen zu einer immunologischen Verwechslung (7, 99). Belegt ist diese Theorie beim rheumatischen Fieber.

Einige Autoimmunerkrankungen lassen aufgrund einer HLA-Assoziation einen genetischen Hintergrund vermuten (7, 8). Die Ursache wäre im HLA-System selbst, der genetischen Nähe zum Komplement-System oder einer insuffizienten Detektion durch T-Zellen zu suchen. Denkbar ist eine MHC-Verfremdung durch Mißbrauch als viraler Rezeptor, Crosslinking eines Superantigens (z.B. Staphylococcus Enterotoxin B) zwischen MHC II und T-Zell-Rezeptor (1), HLA-Strukturveränderungen oder HLA-Schädigung (Perforine). Ausserdem existiert die Hypothese einer Kreuzreaktivität zwischen exogenem Protein und MHC-Komplex im Sinne eines „molecular mimicry“ (7). Bei regulärer T-Zell-Reifung im Thymus erfolgt eine Selektion inkompetenter und autoreaktiver T-Zellen nach Konfrontation mit HLA-Proteinen. Eine unzureichende Erkennung von MHC-Molekülen durch T-Zellen ergibt sich bei gestörter Thymusfunktion (1, 33). HLA-Gene sind an Komplementgene gekoppelt. Defekte im Komplementsystem können Autoimmunität zur Folge haben. Eine Funktion von Komplementfaktoren besteht z.B. im Auflösen von Immunkomplexen.

Ein weiteres Konzept beinhaltet die unzureichende Selbstlimitierung von immunregulativen Prozessen im Sinne einer mangelnden Funktion von T-Suppressorzellen bzw. der verminderten Produktion von Anti-Idiotyp-Antikörpern. Autoimmune Prozesse werden durch T-Zellen vermittelt (3, 13). Zu unterscheiden sind nicht destruierende TH2-Zellen und die Zytotoxizität vermittelnden TH1-Zellen. Die Beteiligung dieser beiden Subtypen am entzündlichen Prozess ist maßgebend für sein weiteres Fortschreiten (7, 13, 37, 99). Auch die Zerstörung physiologischer Barrieren kann Autoimmunität bedingen, da bisher unzugängliche Strukturen mit dem Immunsystem in Kontakt geraten. Zusätzliche, Autoimmunität begünstigende Faktoren sind Östrogene und ein höheres Lebensalter.

1.6. Pathogenetische Ansätze beim Morbus Wegener

1.6.1. Die Proteinase 3-das Zielantigen

Die Proteinase 3 (PR3) ist das Autoantigen der Wegenerschen Granulomatose (WG). Sie befindet sich in **azurophilen Granula** der neutrophilen Granulozyten und Monozyten. Nach Stimulation der polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) durch Transforming growth factor beta (TGF beta), Tumornekrose-Faktor alpha (TNF alpha) und Interleukin (IL) 1 bzw. 8 erfolgt eine PR3-**Translokation** an die Zellmembran, wo sie den ANCA zugänglich ist (19, 20, 21). Es gelang der Nachweis einer positiven Korrelation zwischen PR3-Expression auf der Granulozytenmembran (nicht jedoch auf den Monozyten) und der Aktivität des Morbus Wegener (20, 75). In renalen Epithelien wurde bisher keine PR3 gefunden (52).

Auch nichtaktivierte PMN weisen membrangebundene PR3 auf. Das Verhältnis von PR3-exprimierenden zu PR3 negativen PMN variiert individuell sehr stark (0 bis 95 % in der Normalpopulation) und ist zeitlich konstant (44). Nach in vitro-Stimulation der PMN steigt die **PR3-Membranexpression** mit einem nahezu identischem Verhältnis von niedrig zu hoch PR3 exprimierenden PMN. Das bedeutet eine proportionale Expression von PR3 an allen PMN. Daß es sich initial um nicht stimulierte PMN handelte, bewies das zeitlich konstante PMN-Verhältnis in den gesunden Probanden, die anschließend mögliche in vitro-Aktivierung und die CD63-Bestimmung als sensitiver Marker für eine Exozytose azurophiler Granula. Nach diesen Ergebnissen könnten WG-Patienten anhand einer hohen nativen PR3-Expression zur Vaskulitis prädisponiert sein (44).

Mayet et al. (64) gelang in vitro der Nachweis, daß ebenfalls **Endothelzellkulturen** PR3 auf ihrer Membran nach Inkubation mit TNF alpha exprimieren, wobei die vorherige zytoplasmatische PR3-Konzentration ebenfalls TNF alpha-abhängig war. Ballieux et al. (4) zeigten, daß sich freie PR3 an Endothelzellen binden kann. Dieser Vorgang ist dosisabhängig und wird durch alpha1-Antitrypsin (alpha1-AT) inhibiert. Der Mechanismus der Bindung externer PR3 an Endothelzellen wird über Rezeptoren oder elektrische Anziehung erklärt (109). Relevant für eine nachfolgende Chemotaxis ist die IL8-Produktion ebenfalls in Endothelzellen nach Inkubation mit freier PR3 (9).

Die weiteren lokalen Interaktionen von aktivierten Neutrophilen und Endothelzellen unter Vermittlung von PR3 und Anti-PR3-ANCA mit dem Resultat der Endothelzell- Lyse werden nachfolgend gezeigt.

Abb.1.1. ANCA- Zytokin- Sequenztheorie [aus Gross WL et al. (41)]

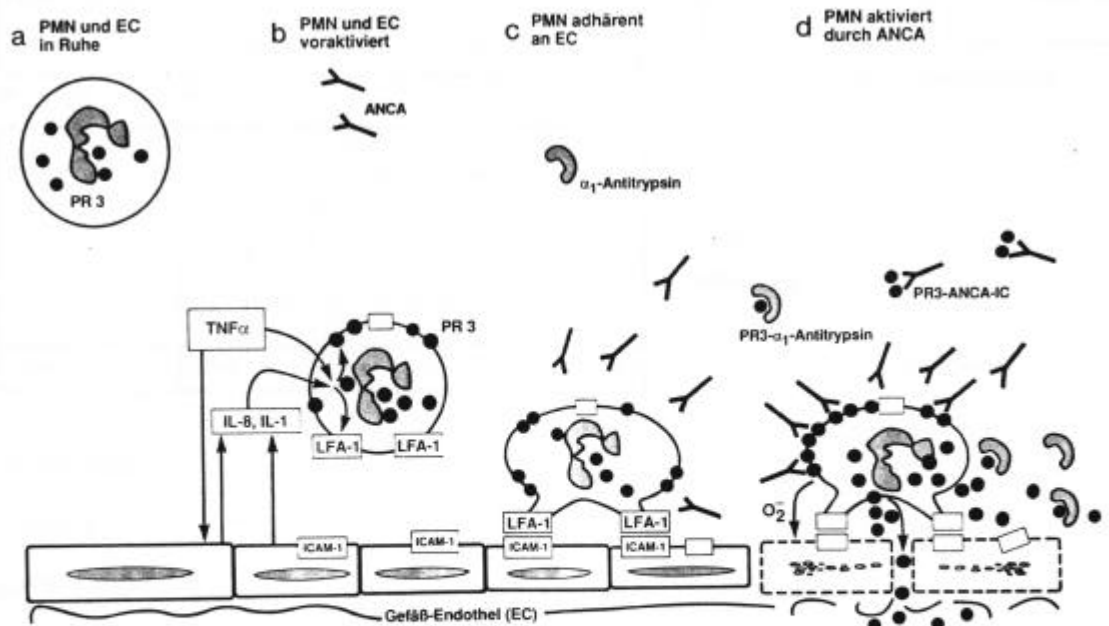


Abb.1.2. Die Anti-PR3-ANCA-abhängige zelluläre Zytotoxizität [aus Mayet WJ et al. (67)]

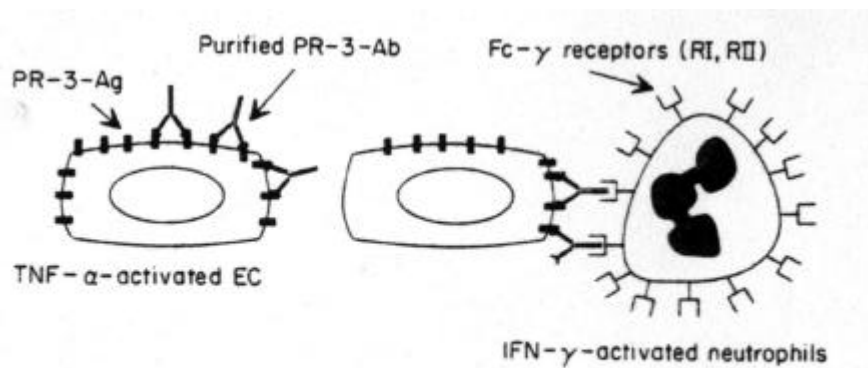


Fig. 2. Mechanism of anti-proteinase 3 (PR-3) antibody-dependent cellular cytotoxicity. EC, Endothelial cells.

1.6.2. Alpha1-Antitrypsin

Alpha1-Antitrypsin (alpha1-AT) inhibiert durch eine irreversible Komplexbildung die Proteinase 3 (PR3) nach deren Freisetzung aus aktivierten Neutrophilen. Durch spezifische Rezeptoren der Hepatozyten werden die Komplexe der Zirkulation entzogen. CANCA inhibieren die Komplexbildung von PR3 und alpha1-AT und somit die PR3-Inaktivierung und -Eliminierung (28).

Die **Plasmakonzentration** von alpha1-AT ist von co-dominanten Allelen abhängig. **PiZ-Allel**-Heterozygote weisen 60% der normalen Plasmalevel auf und sind prädisponiert für rheumatische Erkrankungen. In zwei schwedischen Studien waren 18% von 44 bzw. 23% von 66 Wegener-Patienten PiZ-Allel-Träger im Gegensatz zu 4.7% der skandinavischen Population (6, 31).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die PiZ-positiven Patienten ein schlechteres Outcome und eine geringere Überlebenszeit hatten. Die Plasmaspiegel von alpha1-AT lagen bei allen Patienten im Normbereich.

Testa et al (110) zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Pi_i Phenotyp und jedoch unspezifischem ANCA-Nachweis.

1.6.3. Genetische Einflüsse

Es finden sich sowohl Angaben über erhöhte Frequenzen von **HLA-DR1** bei WG (84) als auch über erniedrigte Frequenzen von HLA-DR13DR6 (43) bzw. keine Assoziation des HLA- Systems zum Morbus Wegener (17, 123).

Ein genetischer Hintergrund wäre auch in der individuellen Organisation der immunologischen Abwehr denkbar. Eine Assoziation von granulomatösen Syndromen (u.a.WG) mit einem genetischen Defekt der HLA-Klasse I-Molekül-Expression wurde durch Moins-Teisserence et al beschrieben (n=5 WG, 69). Bei allen 5 WG-Patienten bestanden Defekte des Antigen präsentierenden Transporters (**TAP**) mit nachfolgender HLA I- Downregulation und der

histologischen Präsenz von NK-Zellen. Möglicherweise führt dieser Defekt zur Ausbildung von Granulomformationen (69).

Die Analyse des **Fc-gamma-RII**-Gen- Polymorphismus erbrachte keine signifikanten Auffälligkeiten bei ANCA-positiven Patienten (30, 86, 114), wobei in vitro ANCA unter anderem über eine Fc-gamma-Rezeptorbindung eine Neutrophilenaktivierung bewirken.

Auch hinsichtlich der Polymorphismen im **Tumor-Nekrose-Faktor** (TNF)-Gen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen WG-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe (63). TNF alpha stimuliert die Neutrophilen zur Membranexpression der PR3 bzw. Fc-gamma-Rezeptoren sowie die Endothelzellen zur Expression von Adhäsionsmolekülen bzw. ebenfalls PR3.

Abb.1.3. Die Rolle von erhöhten TNF alpha- Spiegeln in der Evolution der WG [aus Mascher B et al. (63)]

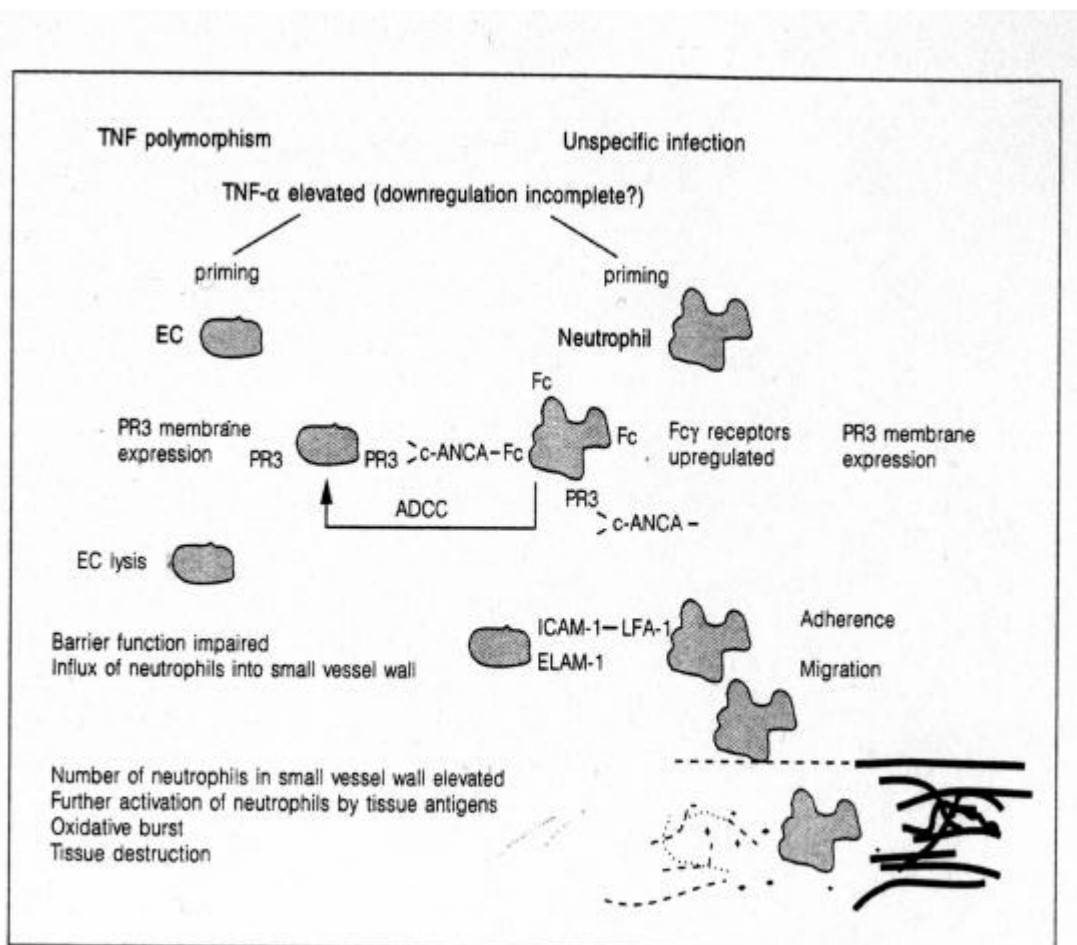


Fig. 3. Role of an elevated TNF-α level in the evolution of WG: a hypothesis. ADCC = Antibody-dependent cytotoxicity.

1.6.4. Persistierende Viren

Nikkari et al (79) berichteten über einen 12-jährigen Patienten, der zusätzlich zu einer chronischen **Parvovirus B19**- Infektion an einem Morbus Wegener erkrankt war. Neben Anti-Parvovirus-IgM und -IgG war eine Virämie (DNA positiv) nachweisbar. Zeitgleich wurden hohe cANCA-Titer bestimmt, was einen Kausalzusammenhang nahelegte. Finkel et al (32) beschrieben die Erkrankungen einer 16jährigen WG-Patientin bzw. zweier Kinder mit Polyarteriitis nodosa bei chronischer Parvo-B19-Infektion. Bei erwachsenen Patienten wurden zwei weitere Koinzidenzen von WG und akuter Parvo-B19-Infektion geschildert (16). Spielt das Parvovirus eine ätiologische Rolle bei der Entstehung einer WG? Oder prädisponiert die Grunderkrankung einer Vaskulitis zur Parvoinfektion bzw. deren Chronifizierung? Oder existiert ein zugrundeliegender Immundefekt, der sowohl die Vaskulitis als auch die chronische Parvovirusinfektion begünstigt?

Hohe Koinzidenzen von Parvovirus-Infektionen und Vaskulitis bestehen beim Kawasaki-Syndrom (aktive Infektion mit positiver PCR 60%, kürzliche und aktive Infektion 67%) (78).

„Falsch positive“ ANCA, die weder PR3, Myeloperoxidase (MPO) noch Elastase als Zielantigen haben, finden sich bei an AIDS erkrankten Personen, wobei keine Vaskulitissymptome bestehen. Die HIV-assoziierten ANCA reagieren nicht mit Neutrophilenzytoplasma, jedoch mit deren Karyoplasma (54).

1.6.5. Bakterielle Infektionen

Stegeman et al. (106) konnte einen hohen Anteil von **Staphylococcus aureus** (SA)-Besiedlungen (74%, davon 63% chronisch) bei WG-Patienten gegenüber 20-25% der Normalpopulation nachweisen. Dazu kommen Casereports von Assoziationen zwischen WG und SA- Infektionen im oberen/ unteren Respirationstrakt (113, 115).

Zudem fiel eine erhöhte Relapsequote von WG-Patienten bei chronischer nasaler Besiedlung durch SA auf (106). Im Rahmen weiterer Studien zeigte sich eine deutliche Reduktion der Rückfälle unter Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (105, 51).

Lawyer et al. (56) liefern möglicherweise den theoretischen Hintergrund dafür. Die Proteinase 3 entspricht nahezu dem Granzyme B in den ersten 100 Aminosäuren. Granzyme B wird durch das SA- Enterotoxin A induziert. Des weiteren ähneln SA- Proteasen der Proteinase 3. Denkbar wäre eine Kreuzreaktivität zwischen Granzyme B bzw. den SA- Proteasen und der Proteinase 3.

Die Proteinasen von SA sind außerdem in der Lage, alpha 1-Antitrypsin zu inaktivieren (87). Die Staphylokokken-saure-Phosphatase kann endotheliale Bindungen eingehen (11).

Mayet et al (65) beobachteten eine signifikant höhere T-Zell-Aktivität bei Wegener- Patienten gegenüber SA mit vorherrschender Th2-Zytokin- Antwort. Es bestand keine Kreuzreaktivität zu Streptokokken oder KNS, jedoch bei 7/25 eine PR 3-Antigen-Erkennung.

1.6.6. Protozoen

Pudifin et al (88) untersuchten 77 erwachsene schwarze Südafrikaner mit gesichertem amöbenbedingtem Leberabszeß auf das Vorhandensein von ANCA im Serum. Anhand des indirekten Fluoreszenztestes konnten bei 97.4% cANCA nachgewiesen werden, wobei 75% im ELISA eine PR3-Spezifität aufwiesen. Aufgrund der vermuteten Kreuzreaktivität folgten weitere in vitro- Tests hinsichtlich der Inkubation von **Entamoeba histolytica** mit ANCA-positivem Serum von Vaskulitispatienten sowie von PMN mit ANCA-positivem Serum von Vaskulitis- und Amöbiasis- Patienten. Es ergab sich kein Anhalt für eine Kreuzreaktivität zwischen Amöben und ANCA mit vaskulitischer Aktivität bzw. PMN und Amöbiasis-indizierten ANCA. Zudem bestand bei den Patienten mit invasiver Amöbiasis klinisch keine Vaskulitis. Zu erklären ist das Auftreten der

ANCA bei Amöbiasis möglicherweise mit einem rupturierenden Effekt von *Entamoeba histolytica* gegenüber PMN mit Freisetzung intrazellulärer Proteasen oder dem Vorhandensein von PR3-ähnlichen Strukturen in den Amöben mit resultierender Antikörperbildung und unzureichender PR3-Translokation an die PMN-Membran (88).

Unter immunsuppressiver Therapie treten vermehrt **Pneumocystis carinii**-Infektionen bei WG-Patienten auf (38, 82, 116).

1.6.7. Mykosen

Barkunkova et al. (5) beobachteten in vitro, daß ANCA die Granulozyten um 60-70% in ihrer Funktion einschränken, *Candida albicans* zu vernichten.

Darüber hinaus wird über klinische Fälle von Candida-Infektionen bei WG-Patienten berichtet (z.B. pulmonale Mischinfektion *Candida parapsilosis* und *Staphylococcus aureus*, 113). Valenti et al. (113) vermutet, daß die Wegener-typischen Granulomformationen eventuell in der unzureichenden Candidaver-nichtung begründet sind.

Außereuropäisch wurde zudem eine disseminierte Histoplasmose bei einem Wegener-Patienten beschrieben (62).

Galperin et al (35) hatten 25 Patienten mit gesicherter Chromomykose auf ANCA getestet und bei 20% c-ANCA ohne PR3-Spezifität gefunden.

1.6.8. Chemische Noxen

Nuyts et al. (81) ermittelten berufsanamnestisch anhand einer Case-Control-Studie (16 WG-Patienten, 32 Nicht-WG-Patienten) ein 7fach erhöhtes Risiko für einen Morbus Wegener durch Inhalation von **siliziumhaltigem Staub** in einer belgischen Region. Als siliziumhaltige Stäube kamen Zement, Quarz sowie

Getreidestaub in Frage. Ein weiterer Fall eines Arbeiters im Bergbau mit Silikose und Morbus Wegener wird durch Neyer et al. (77) dargestellt. Weitere unspezifische Autoimmunprozesse und das gehäufte Auftreten von Glomerulonephritiden bei siliziumbelasteten Arbeitern sind bekannt (50).

Erklärungen wären eine direkte nephrotoxische Silizium-Wirkung, eine Autoantikörperinduktion durch Proteindenaturierung oder eine siliziuminduzierte Zytokinfreisetzung. Kallenberg (50) vermutet darüber hinaus eine Ingestion von Siliziumverbindungen durch Makrophagen mit anschließender entzündlicher Reaktion oder eine Makrophagenruptur mit Proteasenfreesetzung durch Siliziumpartikel.

Den Fall einer **Cadmium**exposition bei einem Patienten mit einem Morbus Wegener demonstrieren Gambini et al. (36). Es wird auf die Induktion von antinukleären Antikörpern in Mäusen nach Cadmiumexposition sowie das Vorkommen einer Cadmium-bedingte Glomerulonephritis nach Interaktion mit nierenständigen Enzymen verwiesen.

1.7. Fragestellung

Die Ursache der Wegenerschen Granulomatose (WG) ist unbekannt. Eine multifaktorielle Genese, bestehend aus der Kombination von endogenen, prädisponierenden Faktoren und eines triggernden, exogenen Agens wird vermutet. Da die WG typischerweise initial durch die sogenannte „Kopf-Klinik“ mit Befall der oberen und anschließend unteren Atemwege gekennzeichnet ist, könnte ein inhalatives Antigen eine Rolle spielen. Ein häufig durch die Patienten beschriebener respiratorischer Infekt im Vorfeld der WG deutet möglicherweise auf einen Kausalzusammenhang mit einer viralen oder bakteriellen Infektion hin. Es stellt sich die Frage der Spezifität einer solchen Infektion, gerade auch im Hinblick auf die Korrelation der induzierten Anti-PR3-ANCA mit der WG. Unser Ziel war es einerseits, anhand von standardisierten Befragungen mögliche prädisponierende Faktoren für eine WG zu erkennen und andererseits, frühere oder frische Kontakte mit intrazellulären Bakterien der oberen Atemwege,

Toxoplasmen bzw. persistierenden Viren nachzuweisen. Zusätzlich wurde anhand von Haarmineralanalysen eine mögliche Cadmiumbelastung geprüft. In der vorliegenden Arbeit geht es zusammenfassend um die Frage: Ergeben sich anhand der anamnestischen Daten und paraklinisch/ mikrobiologischen Untersuchungen der Patienten pathogenetische Hintergründe für die WG? Zur genaueren Auswertung der Daten wurde der Patientengruppe eine Kontrollgruppe gegenübergestellt. Neue ätiologische Aspekte aufgrund dieser relativ breit angelegten Studie könnten Anlaß für eine nachfolgende Studie mit engerem Spektrum sein.

2. Material und Methoden

2.1. Rahmenbedingungen

Wir führten eine retrospektive Case-Control-Studie anhand von 30 am Morbus Wegener erkrankten Patienten und einer nicht erkrankten Vergleichsgruppe (n=30) im mecklenburgisch/vorpommerschen Raum durch. Die WG war bei allen Patienten durch den cANCA-Nachweis und/ oder erfüllte Diagnosekriterien (lt. American College of Rheumatology: Urinsediment, Röntgenthorax, nasal/oraler Befall, granulomatöse Entzündung in der Biopsie) gesichert worden. Die Patientenrekrutierung erstreckte sich aufgrund der geringen Inzidenz/Prävalenz der WG von 1998 bis 2001, wobei die Diagnosestellung zwischen 1991 und 2000 erfolgt war. Der Anteil chronisch terminal niereninsuffizienter und somit dialysepflichtiger Patienten betrug in beiden Gruppen 30% (n=9), wobei pro Gruppe jeweils ein Patient nach Nierentransplantation nicht mehr dialysepflichtig war und in der Wegener-Gruppe zwei im Multiorganversagen verstorbene Patienten eingeschlossen wurden. Die Geschlechterverteilung setzte sich in beiden Gruppen wie folgt zusammen: 60% (n=18) Männer, 30% (n=12) Frauen. Pro Patient und entsprechenden Kontrollpatient wurde eine Altersabweichung von +/- 4 Jahren toleriert. Die für die Studie rekrutierten WG-Patienten wurden in Greifswald betreut (Klinik für Innere Medizin A; n=13), des weiteren in Demmin (Kreiskrankenhaus, Abteilung Innere Medizin; n=1), Stralsund (KfH-Dialyse;

n=2; Dialysepraxis Dr. Bahlmann; n=2), Neubrandenburg (Dialysepraxis Dr. Brachwitz/ Dr. Kröger; n=3), Schwerin (KfH-Dialyse; n=6) und Rostock (Nierenambulanz der Universitätsklinik; n=3). Die Fragebögen wurden eigenständig oder im persönlichen Gespräch ausgefüllt. Krankenakten bzw. Epikrisen wurden mit herangezogen. Pro Patient wurde mindestens eine Blutprobe serologisch vom Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Greifswald auf Antikörper gegen Mykoplasmen, Chlamydien, Toxoplasmen, Parvovirus B19, Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV) und Humanes Herpesvirus 6 (HHV6) untersucht. Im Verlauf der Datenaufnahme wurden die serologischen Bestimmungen um respiratorische Viren (neu diagnostizierte WG nach vorausgegangenem respiratorischen Infekt) erweitert. Darüber hinaus wurde bei den persistierenden Viren eine PCR durchgeführt. Die Blutproben wurden am Tage der Entnahme abgeholt und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie in Greifswald übergeben. Bei Einverständnis wurde bei einigen Patienten eine Haarprobe im Umweltlaboratorium Greifswald hinsichtlich einer möglichen Cadmiumexposition analysiert.

2.2. Daten der Probanden

Es handelte sich um insgesamt 30 WG-Patienten, davon 60% (n=18) Männer und 30% (n=12) Frauen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 53,7 Jahre (32 bis 85 Jahre), wobei das Durchschnittsalter bei den Frauen mit 56,7 Jahren etwas höher als bei den Männern lag (51,8 Jahre). Die Blut- bzw. Haarproben wurden durchschnittlich 20 Monate nach Diagnosestellung entnommen (bis maximal 92 Monate nach Erstdiagnose). Bei 14 Patienten betrug der zeitliche Abstand zwischen Diagnose und Blutentnahme maximal 5 Monate (durchschnittlich 1,1 Monate). Bei 7 dieser 14 Patienten konnte nachträglich die Serologie auf respiratorische Viren getestet werden. Der Anteil der Nierenbeteiligung lag in unserem Patientenkollektiv bei 90% (n=27), davon: -26%(n=7) mit terminaler chronischer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

-30%(n=8) mit passager dialysepflichtigem akuten Nierenversagen und anschließend oftmals verbliebener chronischer Retention

-44%(n=12) mit chronisch kompensierter Niereninsuffizienz bzw. nephritischem Sediment und/oder positiver Nierenbiopsie.

15 Patienten benötigten passager oder chronisch eine Hämodialysetherapie. Ein Patient wurde erfolgreich nierentransplantiert.

Die Vergleichsgruppe umfasste ebenfalls 30 Personen bei weitestgehender 1:1-Zuordnung hinsichtlich Alter, Geschlecht und Niereninsuffizienz. Die Geschlechterverteilung entsprach der Patientengruppe. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 53,9 Jahre (34 bis 86 Jahre) . Eine Altersabweichung von +/- 4 Jahren gegenüber dem zugeordneten WG-Patienten wurde toleriert, wobei das Alter der WG-Patienten bei Blut-und Haarentnahme ausschlaggebend war. In Anlehnung an die Patientengruppe, in der 12 Patienten keine renale Retention aufwiesen (kein Nierenbefall oder lediglich nephritisches Sediment bzw. eine positive Nierenbiopsie), befand sich bei 15 Probanden in der Kontrollgruppe der Kreatininwert im Normbereich. 8 Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz wurden bei Abschluß der Untersuchungen dialysiert, bei 7 Kontrollpersonen war eine kompensierte Retention auffällig (inclusive eines nierentransplantierten Probanden). Aufgrund der variablen und sehr dynamischen Verläufe bei Nierenbefall der WG war in dem Punkt der renalen Retention lediglich eine annähernde Übereinstimmung möglich.

Tab.2.1. Überblick über die beiden Gruppen
(WG=Wegener-, KG=Kontrollgruppe)

	WG	KG
Probandenzahl	30	30
Frauen	12	12
Männer	18	18
Durchschnittsalter (in Jahren)	53,7	53,9
Altersspannbreite (in Jahren)	32-85	34-86
Renale Retention	18	15
Chronisch terminale Niereninsuffizienz	7	8

2.3. Studiendesign

Im Rahmen dieser retrospektiven Case-Control-Studie zur Pathogenese der WG wurden anhand von Patienten und Vergleichspersonen anamnestische Daten aus den Akten/ Epikrisen und standardisierten Fragebogens, mikrobiologische Daten (Antikörperserologie und PCR) sowie chemisch-analytische Daten (Haarmineralanalyse) vergleichend erhoben.

2.3.1. Patientenfragebögen

Anhand der Patientenfragebögen wurden gezielte Informationen zu möglichen pathogenetischen Ansätzen der Erkrankung gewonnen.

1. Nach einleitenden Fragen hinsichtlich des chronologischen Krankheitsverlaufes der WG wurde mit anamnestischen Angaben zunächst die Immunkompetenz der Patienten/ Kontrollpersonen eingeschätzt (bezogen auf den Zeitraum vor der Erkrankung: Wie viele Infekte pro Jahr ? Welcher Art ? Infekthäufung ? Zunahme der Infektdauer ? Häufiges Auftreten von Fieber ? Frühzeitige Tonsillektomie ?).
2. Es folgten Fragen zu möglicherweise ätiologisch bedeutsamen Infektions-erkrankungen bzw. Vakzinen (Beschreibung des letzten Infektes vor Ausbruch der WG, existieren chronischer Infektionen ? Bekannte Pilz- oder Wurmerkrankungen ? Eigene Kinderkrankheiten und ihre möglichen Komplikationen ? Andere frühere Infektionskrankheiten ? Auftreten ansteckender Kinderkrankheiten im Patientenumfeld vor der WG ? Eigenanamnestisch Hepatitis ? Eigen- und familienanamnestisch Tuberkulose ? Tierkontakte in bezug auf mögliche Anthroozoonosen ? Auslandsaufenthalte ? Letzte Impfungen vor WG? Bluttransfusionen im Vorfeld der Erkrankung ?).
3. Zusätzlich wurden indirekt Angaben bezüglich evtl. den Morbus Wegener triggernden Umweltfaktoren ausgewertet

(Nikotinabusus ? Wohnungswechsel ? Wohnverhältnisse ? Berufsanamnese ? Freizeitanamnese ?).

4. Eigen- und familienanamnestische Daten ergänzten den Fragebogen (Chronische Erkrankungen inclusive Allergien ? Operationen ? Autoimmunerkrankungen bei Verwandten ?).

2.3.2. Serologische Antikörperbestimmungen / PCR

Im Friedrich-Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Greifswald erfolgten die serologischen Testungen bezüglich der Antikörper gegen persistierende Viren (ELISA) sowie gegen intrazellulär persistierende Bakterien [Anti-Chlamydia spezies-Immunglobulin (Ig) G, -IgA und -IgM im Serum (i.S.): ELISA der Firma Medac; Anti- Mykoplasma pneumoniae-IgG, -IgA und -IgM i.S.: ELISA der Firma Virion] und Toxoplasma gondii (IgM und IgG i.S.: ELISA der Firma DADE Behring). Im Falle der persistierenden Viren wurde zudem ein Virus-DNA-Nachweis mittels PCR im EDTA-Blut, bzw. falls nicht verfügbar im Serum, durchgeführt.

2.3.3. Haarmineralanalyse

Zur Exposition der WG-Patienten mit Cadmium wurde nach Zustimmung der Patienten eine Haarprobe entnommen. Es handelte sich um Haare der Nackenregion, wovon circa 1 Gramm für die Analyse benötigt wurde. Die Haare wurden direkt an der Kopfhaut abgeschnitten. Die letzte Haarwäsche sollte zwei Tage zurückliegen. Im Haar durften sich keine Stylingprodukte befinden und die Haare sollten nicht gefärbt sein. Die Aufbewahrung der Haarproben erfolgte in Briefumschlägen bzw. Kunststoffbeutel, mit dem Patientennamen und Entnahmedatum versehen.

Die Analytik führte das Industrie- und Umweltlaboratorium Vorpommern durch. Die jeweilige Einwaage wurde mit 10 ml Salpetersäure (suprapur/Merck 100441) mittels Mikrowellendruckaufschluß (CEM MDS 2000) vollständig aufgeschlossen und atomabsorptionsspektrometrisch untersucht (UNICAM 939 QZ/ Graphitrohrtechnik). Die Qualitätssicherung erfolgte über Mehrfachinjektionen und Blindwert- und Kontrollstandardüberprüfung.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anlegen einer Binärdatei (Microsoft Excel->Ergebnisse der erhobenen Fragebögen und serologischen Untersuchungen). Es wurde eine eindimensionale Betrachtung aller dieser Merkmale im Gruppenvergleich durchgeführt (Chi-Quadrat-Test, Signifikanzniveau < 0,05, Software: SAS, Version 8.2).

Zusätzlich wurde eine mehrdimensionale Analyse hinsichtlich folgender Merkmalkombinationen vorgenommen: Fieber und Organmykose, Grippe- und Tetanusimpfung, Hund und andere Säugetiere, Kohlenwasserstoffe und Herbizide.

3. Ergebnisse

3.1. Überblick über die Krankheitsverläufe in der Patientengruppe

Nach Abschluß der Datenaufnahme 3/2001 befinden sich 90% der Patienten (n=27) in Teil- oder Voll**remission**.

Die **Letalität** im untersuchten Patientengut betrug 10% (n=3), wobei zwei Patienten im fulminanten Multiorganversagen (in einem Falle mit zusätzlichem vaskulitisch bedingten Myokardinfarkt) und eine Patientin aufgrund einer ausgedehnten vaskulitischen Darmgangrän verstarben.

Rezidive wiesen im Verlauf 9 Patienten (30%) auf, davon 5 Patienten (17%) zwei oder mehr Rezidive. Zum ersten Rezidiv kam es durchschnittlich 21 Monate nach Erstdiagnose. Das zweite Rezidiv folgte durchschnittlich nach weiteren 20 Monaten.

Betrachtet man die unterschiedlichen Therapieschemata, so ergibt sich für die primär nach dem **Fauci-Schema** behandelten Patienten (n=21):

Relapsequote : 24% (n=5)

Patienten mit ≥ 2 Rezidiven : n=3

Durchschnittliches Intervall bis zum 1. Relapse : 28 Monate.

Initial nach dem **Austin-Schema** behandelte Patienten (n=6):

Relapsequote (Patienten mit ≥ 1 Rezidiv) : 33% (n=2)

Patienten mit ≥ 2 Rezidiven : n=1

Durchschnittliches Intervall bis zum 1. Relapse : 16 Monate

Primär mit **Trimethoprim/ Sulfamethoxazol** behandelte Patienten (limited disease, n=2):

In einem Falle (1994) Ergänzung durch das Fauci-Schema nach 1 Monat und komplette Remission mit Beendigung der Therapie nach 18 Monaten.

Im anderen Falle (1991) nach 3monatiger Therapie mit Trimethoprim/ Sulfamethoxazol Therapiepause und bei Progress nach 4 Monaten Beginn des Fauci-Schemas. Zunächst anhaltender Progress unter immunsuppressiver Therapie bzw. mehrfach Rezidive mit wechselnden remissionsinduzierenden und –erhaltenden Therapieansätzen, seit dem 8. Erkrankungsjahr in stabiler Teilremission.

Initialtherapie mit **Methotrexat (MTX)/Steroiden** (cANCA-positives Raynaud-Syndrom, n=1):

Nach 2 Wochen der kombinierten Therapie mit MTX/Steroiden Wechseln auf das Fauci-Schema und nach weiteren 3 Wochen auf das Austin-Schema. Im Verlauf multiple Nekrosen der Endphalangen. Erneut Fauci-Schema. Darunter Zunahme der renalen Retention.

5 Patienten erhielten **Plasmapheresen** (n=5 initial, n=1 zusätzlich beim 1. Rezidiv). Die 3 Patienten mit der Initialtherapie Fauci-Schema+mehrere Plasmapheresen befinden sich anhaltend in der kompletten Remission ohne Rezidiv. Der Patient mit der Primärtherapie Fauci-Schema+einmalige Plasmapherese erlitt nach fast 3 jähriger Remission ein Rezidiv. Bei der Initialtherapie Austin-Schema+einmalige Plasmapherese folgte nach 2 Jahren das 1. Rezidiv, nach dreimaliger Plasmapherese und i.v.-Stoßtherapie mit Cyclophosphamid und Steroiden nach 16 Monaten das 2. Rezidiv.

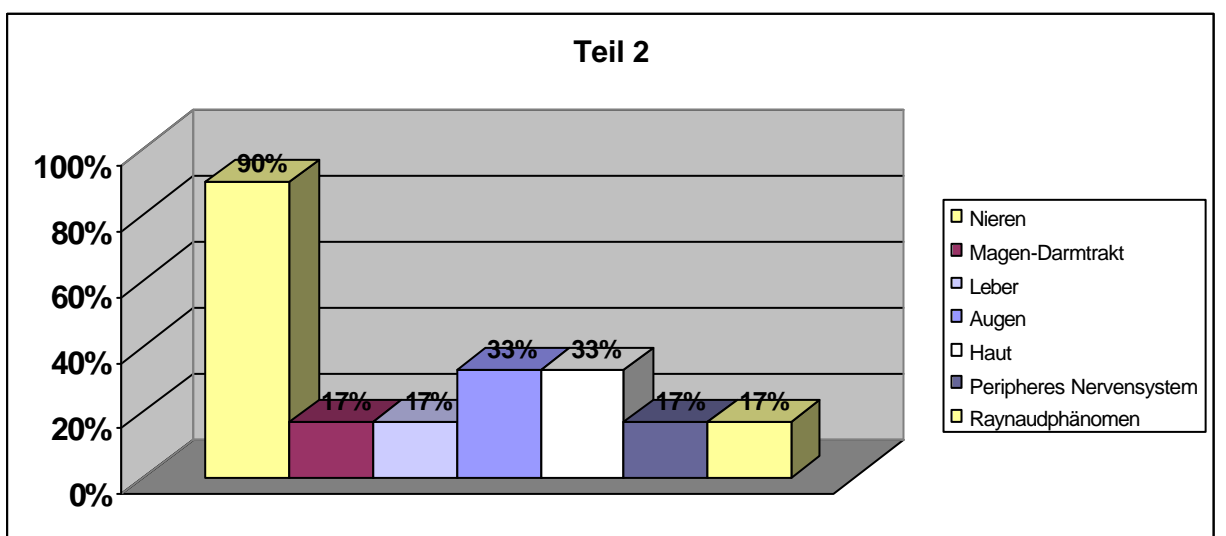
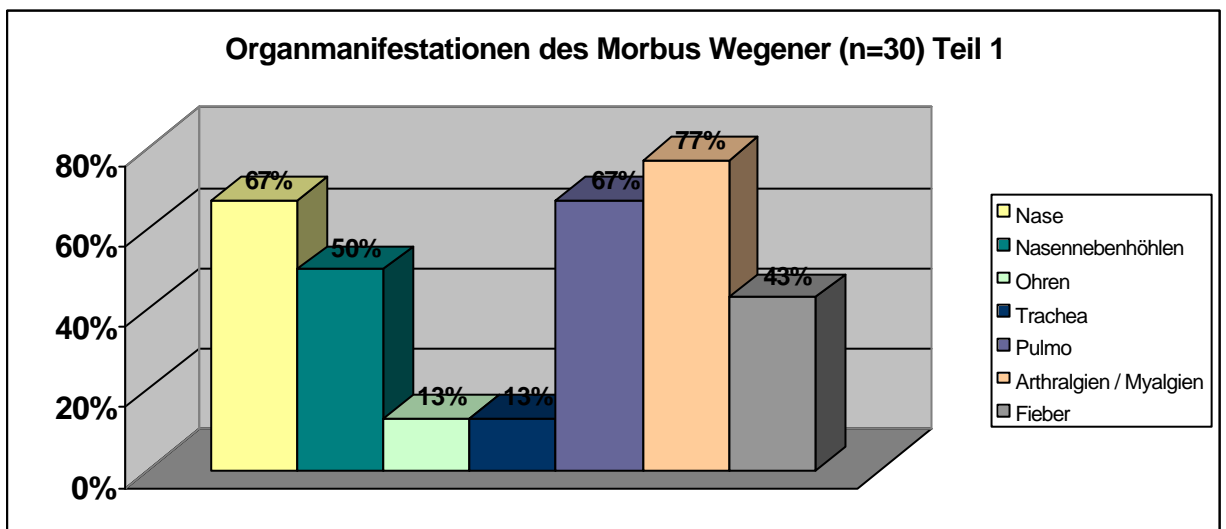
Tab.3.1. Überblick über die Krankheitsverläufe (PP=Plasmapherese)

Primärtherapie	Patientenzahl	Relapsequote	Patienten mit ≥ 2 Rezidive	Intervall bis 1. Relapse (Monate)
Fauci- Schema	21	24%	3	28
Austin- Schema	6	33%	1	16
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	2	50%	1	4
Methotrexat/ Steroide	1	100%	1	0,5
PP und Fauci	4	25%	0	36
PP und Austin	1	100%	1	24

3.2. Organmanifestationen des Morbus Wegener bei den in Mecklenburg/ Vorpommern rekrutierten Patienten

Bei lediglich 3 Patienten (10%) verlief der Morbus Wegener als „limited disease“. Ein typisches pulmorenales Syndrom wiesen fast zwei Drittel des Kollektivs (63%,n=19) auf. Arthralgien (77%) sind ein häufiges, initiales Leitsymptom. Eine Raynaud-Symptomatik und eine Beteiligung des Magen-/ Darmtraktes bestand bei jeweils 17% (Erosionen/Ulzera mit zum Teil lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutungen sowie Darmischämien/-gangrän, in einem Fall letal).

Abb. 3.1.: Organmanifestationen der WG in unserem Patientenkollektiv



Bei zwei im Multiorganversagen verstorbenen Patienten stellten sich im Rahmen der Obduktion eine Beteiligung des Herzens (vaskulitisch bedingter Myokardinfarkt) und der Milz (multiple Infarkte/Infarzierungen) dar (daneben auch einen Befall der Leber und des Magen-Darmtraktes sowie in einem Falle zusätzlich eine Pankreas- und Nebennierenbeteiligung).

Als sehr seltene klinische Manifestation war es bei einer Patientin zur Hüftkopfnekrose gekommen. Veränderungen der Mundschleimhaut im Rahmen der systemischen Erkrankung fielen ebenfalls bei einem Patienten auf.

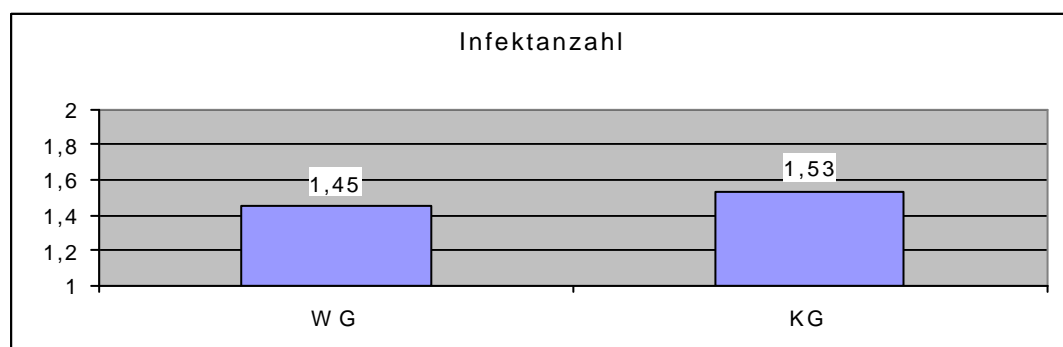
3.3. Auswertung der Fragebögen

Es wurden 28 komplette Patientenfragebögen ausgewertet (davon zwei von Ehefrauen verstorbener Patienten ausgefüllte Fragebögen) sowie 1 inkompletter Fragebogen (in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt ausgefüllt). In der Kontrollgruppe standen 30 Fragebögen für die Auswertung zur Verfügung.

Fragen zur Immunkompetenz:

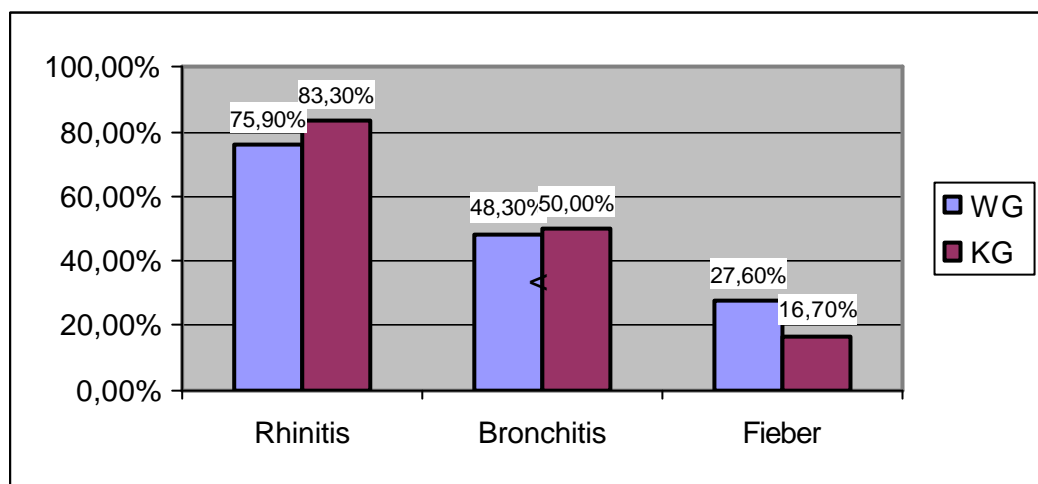
Auf die Frage, wie viele **respiratorische Infekte pro Jahr** bestünden, ergibt sich eine durchschnittliche Infektanzahl von 1,45 Infekten pro Jahr in der Wegener-Gruppe, in der Vergleichsgruppe 1,53 Infekte pro Jahr ($p > 0,05$, nicht signifikant).

Abb.3.2. Infekthäufigkeit



Die jährlichen **Infekte** wurden folgendermaßen charakterisiert: in der WG-Gruppe 75,9% Rhinitis (n=22), 48,3%(n=14) Tracheobronchitis, davon 34,5%(n=10) Kombination Rhinitis und Bronchitis, wobei 8 Patienten (27,6%) fieberhaft erkrankten; in der Kontrollgruppe 83,3%(n=25) Rhinitis, 50%(n=15) Bronchitis, davon 43,3% (n=13) Kombination Rhinitis und Bronchitis, 16,7%(n=5) Fieber. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Abb.3.3. Infektcharakterisierung



Es wurde von einem Patienten der WG-Gruppe und keiner Kontrollperson eine **Infektionshäufung** innerhalb der letzten Jahre beobachtet. In beiden Gruppen wurde keine Zunahme der Infektdauer beschrieben.

Allergien waren bei 10 von 29 Wegener-Patienten eruierbar (34,5%), wobei nur in wenigen Fällen die Allergene bekannt waren (3x Birke, jeweils 1x Erle, Haselnuß, Apfel, Penizillin, Pflaster, p-Phenylendiamin, Mesna). In der Kontrollgruppe wurden unter dem Punkt Vorerkrankungen keine Allergien angegeben, was einer Signifikanz ($p=0,0011$) entsprechen würde.

Eine artverwandte Erkrankung in der **Familie** fand sich nur bei einer WG-Patientin (Mutter mit Autoimmunerkrankung).

Fragen zu möglicherweise für die Wegenersche Granulomatose bedeutsamen Infektionserkrankungen bzw. Vakzinen:

Vor Ausbruch der WG war bei 2 Patienten (2/30 =6.7%) eine **Grippeotitis** mit zusätzlicher Konjunktivitis aufgetreten, bei einer Patientin davon im Anschluß an die Gripeschutzimpfung.

Bei 78.6% (n=22 von 28) der WG-Patienten war im unmittelbaren Vorfeld der Erkrankung (durchschnittlich 3.3 Monate vorher, Spannweite 1-8 Monate) ein **respiratorischer Infekt** auffällig, der folgendermaßen beschrieben wurde:

-nur Rhinitis : 36.4% (n=8/22), davon 3x eitrig , 1x blutig, 1x borkig, 1x mit Conjunctivitis, 2x mit erhöhten Temperaturen,

-alleinige Bronchitis: 18.2% (n=4), als trockener Reizhusten angegeben, 1x mit erhöhten Temperaturen,

-Rhinitis und Bronchitis : 31.8% (n=7), davon 2x eitriger Schnupfen, 1x eitrig Bronchitis, 3x erhöhte Temperaturen ,

-Zusatzsymptom eitrig Angina tonsillaris : 9.1% (n=2),

-Zusatzsymptom zervikale Lymphknotenschwellung : 9.1% (n=2),

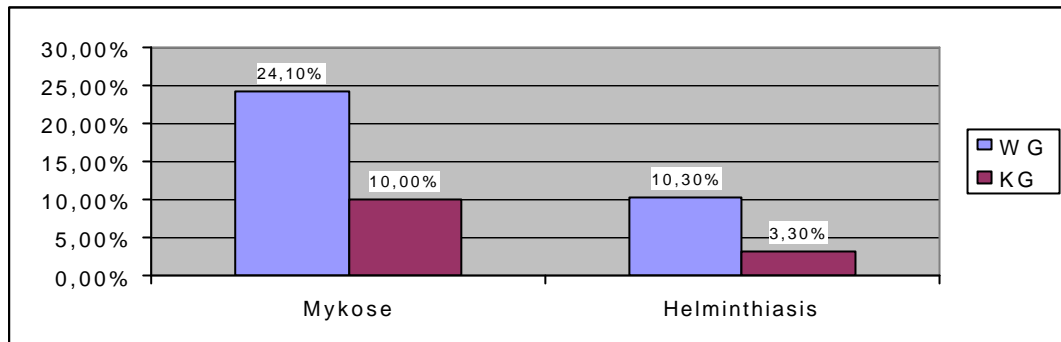
-isoliertes fieberhaftes Exanthem mit Arthralgien: 4.5% (n=1)

-Grippeotitis und Conjunctivitis: 9,1% (n=2).

Anamnestisch auffällige Lymphknotenschwellungen wurden von 3 Patienten angegeben (2xcervikal, 1x femoral).

Bekannte **chronische Infektionen** bestanden mit Ausnahme rekurrierender Staphylococcus aureus (SA)- Infektionen bei Z.n. SA-Endocarditis und Herzklappenersatz bei einem WG-Patienten sowie einer chronischen Sinusitis bei einer weiteren Patientin weder in der WG- noch in der Kontrollgruppe. Organmykosen (WG: mehrheitlich Soor nach Antibiose, 1x Candidapneumonie) und Wurmerkrankungen (WG: 2x Madenwürmer in der Kindheit, 1x Bandwurm) kamen anamnestisch in der Wegener-Gruppe etwas häufiger vor als in der Kontrollgruppe (Mykosen n=7 versus n=3, $p>0,05$, Wurmerkrankungen n=3 versus n=1, $p>0,05$). Auch die zweidimensionale Analyse von Mykosen+Fieber erbrachte keine Signifikanz im Gruppenvergleich.

Abb.3.4. Mykosen und Helminthiasis



Hinsichtlich der Verteilung der **Kinderkrankheiten** wiesen beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Krankheitsverläufe waren jeweils komplikationslos. Unmittelbar vor der WG waren im Umfeld der Patienten keine Kinderkrankheiten ausgebrochen.

Abb.3.5. Kinderkrankheiten Teil 1

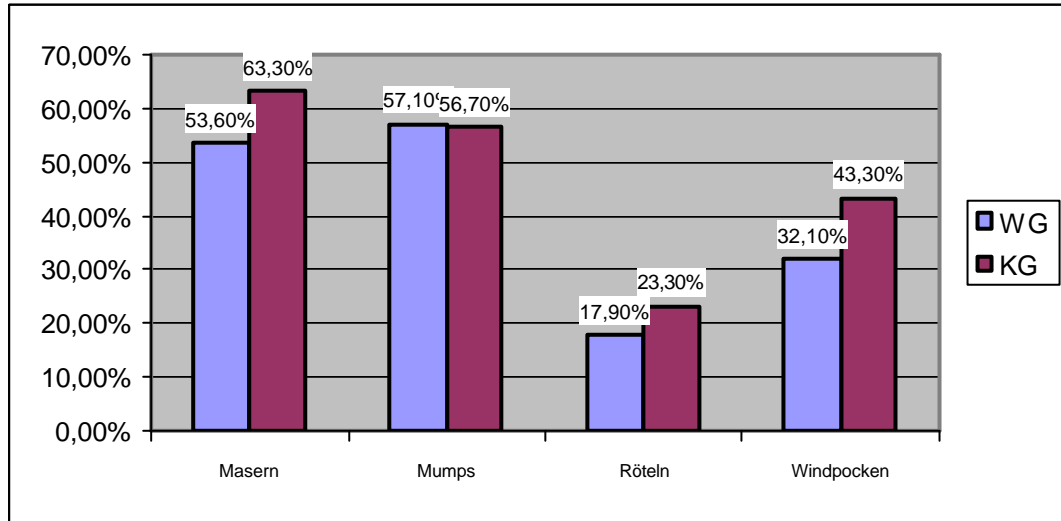
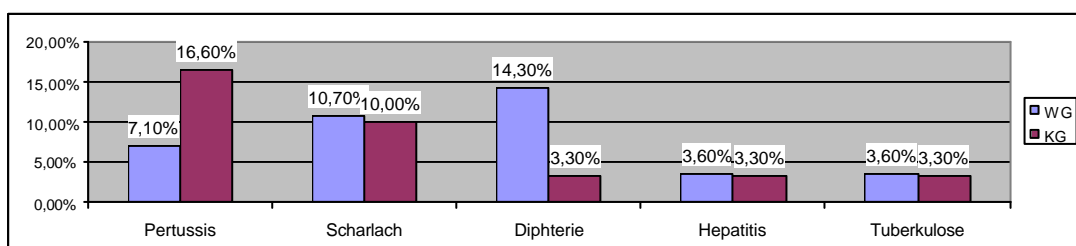
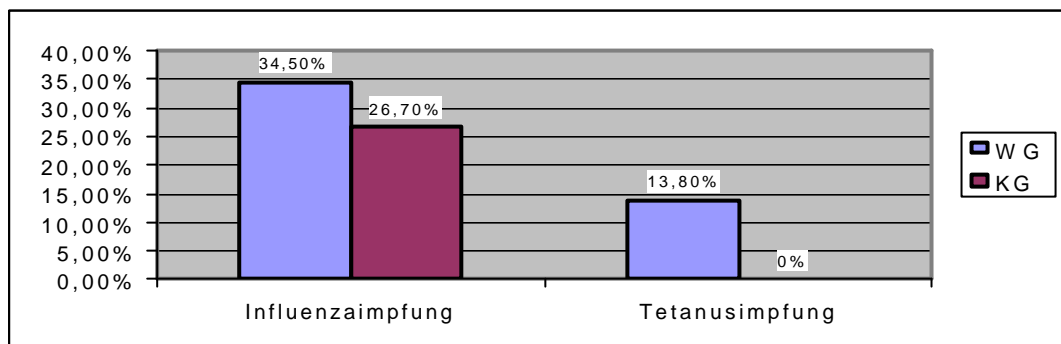


Abb.3.6. Kinderkrankheiten Teil 2



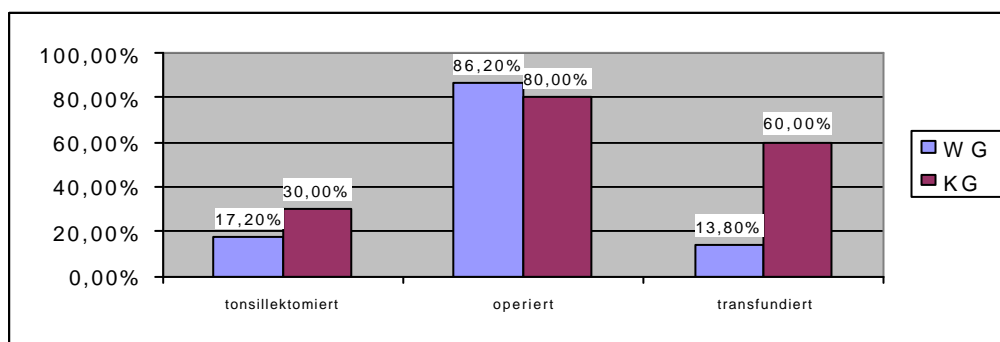
Innerhalb des letzten Jahres vor Erkrankungsbeginn gaben 3 Patienten relevante **Auslandsaufenthalte** ohne importierte Infektion an (Italien, Spanien, Tunesien). Innerhalb des der WG vorausgegangenen Jahres waren 10 Patienten (34.5%) gegen Influenza und 4 Patienten (13.8%) gegen Tetanus **geimpft** worden, in der Vergleichsgruppe im Vorjahr 8 Personen (26,7%) gegen Influenza. Bezüglich der Tetanusimpfung ergibt sich eine Signifikanz ($p=0,035$), nicht hinsichtlich der Influenzaimpfung und der Kombination beider Impfungen. Impfreaktionen waren nicht aufgetreten.

Abb.3.7. Impfungen



Hinsichtlich früherer **Bluttransfusionen** als mögliche Infektionsquelle hatten signifikant mehr Kontrollpersonen als WG-Patienten (18 versus 4 bzw. 60% versus 13,6%, $p=0,0002$) Fremdblut erhalten. 5 Wegener-Patienten (17,2%) sowie 9 Kontrollpersonen (30%) waren als Kind **tonsillektomiert** worden und 25 WG-Patienten (86,2%) sowie 24 Kontrollpersonen (80%) waren früher bereits anderweitig **operiert** worden (p jeweils $>0,05$).

Abb.3.8. Tonsillektomien, Operationen und Transfusionen



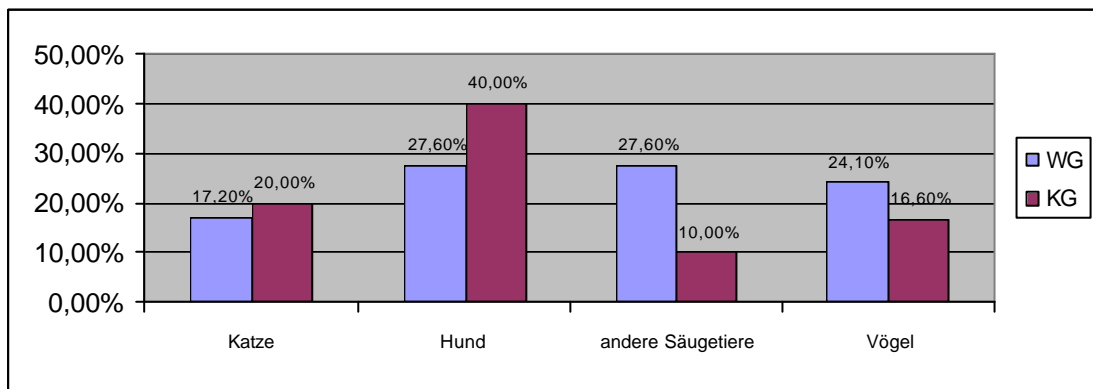
Fragen zu Umweltfaktoren:

Aktueller **Nikotinabusus** lag in der Wegener-Gruppe bei 1 Patient vor, in der Kontrollgruppe bei 7 Personen (23.3%).

Regelmäßig **Parfum** benutz(t)en 9 WG-Patienten (32,1%) sowie 6 Vergleichsprobanden (20%, $p>0,05$).

Haustiere werden von insgesamt 14 WG-Patienten (48,3%) und 20 Kontrollpersonen (66,7%) gehalten. Die Verteilung der Haustierhaltung in beiden Gruppen spiegelt das folgende Diagramm wider. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bei den einzelnen Haustier(grupp)en feststellen. In der Kategorie anderer Säugetiere dominierten die Kaninchen ($n=5$), in der Kategorie Vögel die Hühner ($n=4$). In der zwiedimensionalen Betrachtung andere Säugetiere+Vögel wurde das Signifikanzniveau erreicht ($p=0,0485$).

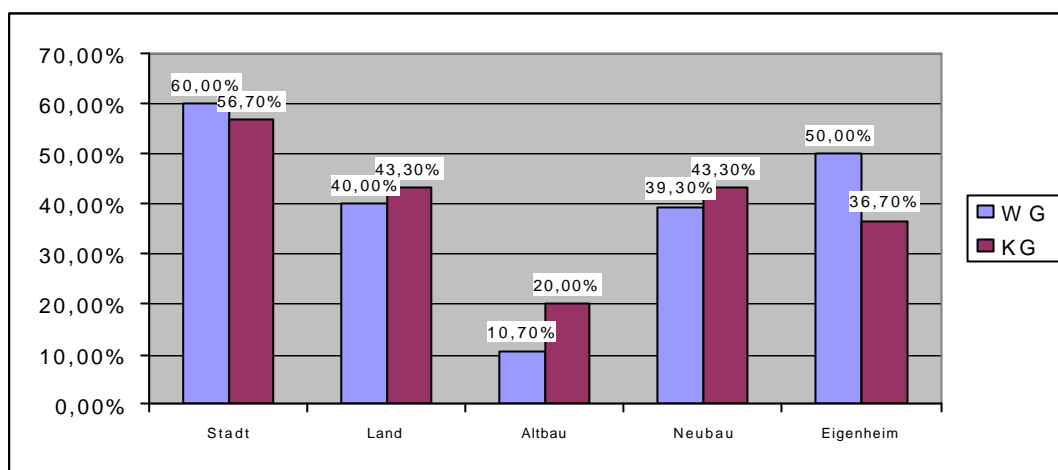
Abb.3.9. Haustiere



Ein **Wohnungswechsel** im Jahr vor der WG war bei 3 Patienten eruiert (nach Stralsund, nach Trollenhagen bei Neubrandenburg und nach Weitenhagen bei Greifswald). Ohne signifikanten Unterschied blieb die Frage nach einem Gasherd im Haus ($10=35,7\%$ WG versus $13=43,3\%$ KG).

Die **Wohnverhältnisse** wurden in die Kategorien Stadt/ Land und Altbau/ Neubau/ Eigenheim eingeteilt und werden nachfolgend dargestellt (p in jeder Kategorie $>0,05$).

Abb.3.10.Wohnumfeld



Berufsanamnese:

Tab.3.2. Berufsanamnese von WG-und Vergleichsgruppe; (a)-letzter bzw. aktueller Beruf; R-Rentner(in); F-Feld; W-Wegener-Gruppe; K-Kontrollgruppe; A-Quarzstaub; B-organischer Staub; C-Metalle; D-Kohlenwasserstoffe; E-andere

Expositionen

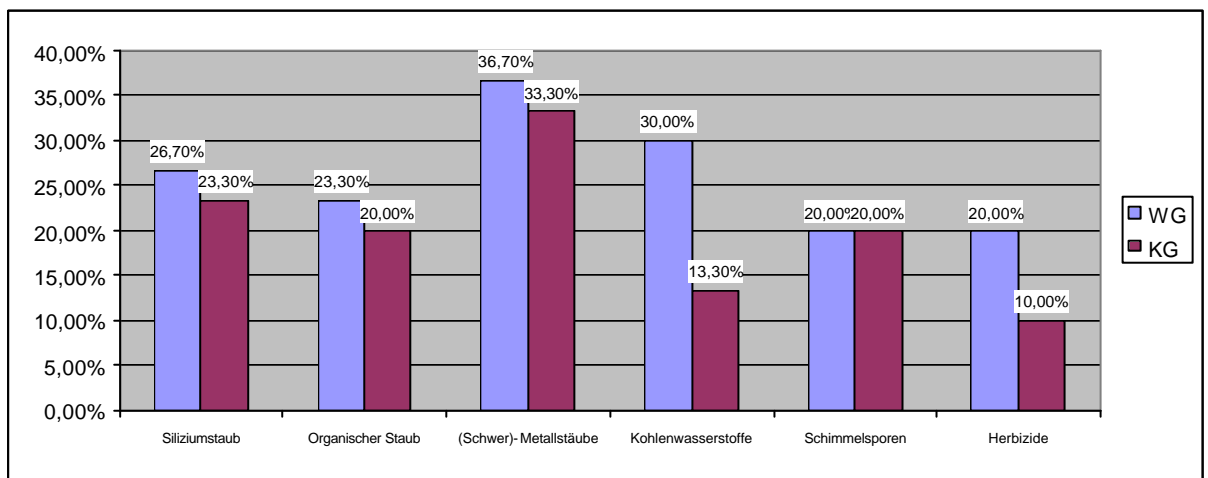
Nr W	Beruf	A	B	C	D	E
1	Sozialpädagoge (a)	0	0	0	0	0
2	Kraftfahrer, Kfz-schlosser (a)	0	0	Cr,Pb, Ni,Co, Zn	1	Abgase (C-,N-,S- Oxide)
3	Landwirt, Kfz-schlosser (a)	1	1	Cr,Pb, Ni,Co, Zn	1	Abgase Herbizide Schimmel
4	Verkäuferin, Bundesgrenzschutz (a)	0	0	0	0	0
5	Landwirtin, R (a)	1	1	0	0	Herbizide Schimmel
6	Agrotechnikerin,Erzieherin(a)	1	1	0	0	Herbizide Schimmel
7	Landwirtin (F), Köchin, R (a)	1	1	0	0	Herbizide Schimmel
8	Betonmauerer, Straßen-,Tief-und Kanalbauer (a)	1	0	Cr,Co	1	Bitumen
9	Verkäuferin, R(a)	0	0	0	0	0
10	Agraringenieur, R(a)	1	1	0	0	Herbizide Schimmel
11	Kraftfahrer, Disponent (a)	0	0	Cr,Pb, Ni	1	Abgase

Nr W	Beruf	A	B	C	D	E
12	Traktoren-und Landmaschinenschlosser, Nachrichteningenieur (a)	0	0	Cr,Pb, Ni,Co, Zn	1	Abgase
13	Postfacharbeiterin,Buchhalterin, R(a)	0	0	0	0	0
14	Dreher, Ingenieur (Schiffbau), Projektleiter Rüstungsbetriebsanierung (a)	0	0	Cr,Pb, Ni,Cd, Fe	0	Oelnebel
15	Bahnangestellter	0	0	0	0	0
16	Lederwarenproduktion(bis 1992), Bürokauffrau, Fremd- sprachenkorrespondentin (a)	0	0	0	1	0
17	Schiffbauer, Techniker Schiffbauingenieur, R (a)	0	0	Cr, Ni, Fe	0	Metall- rauch, Siderose
18	Gärtner (a)	0	0	0	0	Schimmel
19	Elektromonteur (a)	0	0	0	0	0
20	Bäckerin, Küchengehilfe, Reinigungskraft, Imbißverkäuferin (a)	0	1	0	0	Mehl
21	Maurer (a)	1	0	Cr	0	Asbest
22	Küchengehilfin, Verband- produktion und Destillation, Hausfrau, R (a)	0	0	0	0	0
23	Traktorfahrer (a)	0	1	0	1	Herbizide
24	Diakon (a)	0	0	0	0	0
25	Fliesenleger, Vorruhestand(a)	1	0	Cr,Co	0	Epoxid- Harze
26	Maschinen- und Anlagenmonteur, Schiffbauer, Schweiß-, Strahlentechniker, Beratungsingenieur TÜV (a)	0	0	Cr,Pb, Ni,Fe, Zn, Mn, F	0	Metall- Rauch Siderose Nitrose- gase Ozon
27	Verkäuferin, R (a)	0	0	0	0	0
28	Bürokauffrau, Drogistin (a)	0	0	0	1	0
29	Fahrzeugbauer, R (a)	0	0	Cr,Co, Zn, Ni	1	Abgase Lösemitt. Kleber
30	Bürokauffrau, Schiffshändlerin (a)	0	0	0	0	0
Nr K						
1	Agrotechniker, Melker Kraftfahrer, Tiefbau (a)	1	1	Cr,Pb, Ni	1	Abgase, Schimmel
2	Elektromonteur, Kraftfahrer, Schlosser (a)	0	0	Cr,Pb, Ni, Co, Zn	1	Abgase

Nr K	Beruf	A	B	C	D	E
3	Maler, Gerüstbauer (a)	0	0	0	0	Lacke Farben
4	Agro-u.Zootechnikerin, Reinigungskraft (a)	1	1	0	0	Herbizide Schimmel
5	Handstrickerin, Küchenhilfe, R (a)	0	0	0	0	0
6	Realschullehrerin (a)	0	0	0	0	0
7	Hausfrau, R (a)	0	0	0	0	0
8	Maurer, Baufacharbeiter (a)	1	0	Cr	0	Asbest
9	Eisenbahnangestellte, R (a)	0	0	0	0	0
10	Schmied, Schweißer, R (a)	0	0	Cr,Pb, Cd,Fe, Ni,Zn, Mn,F	0	Metall- Rauch Siderose Nitrose- gase Ozon
11	Informatiker (a)	0	0	0	0	0
12	Maler, Dachdecker (a)	1	0	Cr	1	Bitumen Asbest Lacke, Farben
13	Verwaltungsangestellte, Kassiererin, R (a)	0	0	0	0	0
14	Kesselwärter, Schlosser, R (a)	0	0	Cr,Ni	0	Miner.oel
15	Bäcker, Volkspolizist, Sprengmeister, R (a)	0	1	0	0	Mehl
16	Pädagogin (a)	0	0	0	0	0
17	Eisenbahnangestellter, R (a)	0	0	0	0	0
18	Hochdruckheizer, Schlosser, Motorsägenfahrer (a)	0	0	Cr,Ni	0	Miner.oel
19	Tischler, arbeitslos (a)	0	1	0	0	Holzstaub Lacke, Beize, Toluol, Xylol, NH3
20	Kinderkrippenerzieherin, arbeitslos (a)	0	0	0	0	0
21	Landwirt (Feld), Schlosser (a)	1	1	Cr,Ni	0	Miner.oel Herbizide Schimmel
22	Lagerarbeiterin im Textil-kombinat, Hausfrau, R (a)	0	0	0	0	0
23	Dreher, Schweißer, Meister für Maschinenbau (a)	0	0	Cr,Pb, Ni,Fe, Zn, Mn, F	0	Metall- Rauch, Siderose Nitrose- gase, O3

Nr K	Beruf	A	B	C	D	E
24	Gastronom, Sport- und Werklehrer, R (a)	0	0	0	0	1
25	Berufssoldat, Selbständiger im Baugewerbe Kraftfahrer, Zusteller (a)	0	0	Ni,Cr, Pb	1	Abgase
26	Gärtner (a)	0	0	0	0	Schimmel
27	Agrotechnikerin, R (a)	1	1	0	0	Herbizide Schimmel
28	Gärtnerin, Handelskauffrau, Hotelfachfrau, R (a)	0	0	0	0	Schimmel
29	Maschinenbauingenieur, Produktionsdirektor Blähtonwerk, arbeitslos (a)	1	0	0	0	0
30	Köchin, Kellnerin, Bürokauffrau, Hausfrau (a)	0	0	0	0	0

Abb.3.11. Berufsbedingte Expositionen von WG (n=30) und KG (n=30)



Hinsichtlich der beruflichen Exposition gegenüber siliziumhaltigen und organischen Stäuben, (Schwer-)Metallstäuben, (zyklischen) Kohlenwasserstoffen, Schimmelsporen und Herbiziden konnte tendentiell eine Mehrbelastung der Wegener-Patienten festgestellt werden, v.a. bei den Kohlenwasserstoffen (n=9 versus 4) und Herbiziden (n=6 versus 3). Das Signifikanzniveau wurde in der ein- und zweidimensionalen Analyse (KW+Herbizide) nicht erreicht.

3.4. Anamnestische Auffälligkeiten in den Patientenakten

Tab.3.3. Auffällige Infektionen (außer Candida und Staphylokokken) bei WG-Patienten vor und nach Diagnosestellung

Patienten-Nummer	Diagnosestellung des Mb.Wegener	Infektion bzw. Untersuchungsbefund
2	6/1995	4/1995 „ Grippeotitis “ rechts
3	3/1996	4/1996 Salmonella enteritidis in Blut, Urin und Stuhl
5	9/1996	Mykoplasmen pneumonie 12/1996 unter Therapie
6	10/1992	7/92 eitrig Angina tons. mit Belägen 11/1992(vor Therapie) vergrünende Streptokokken bronchial 11/1992(nach Therapie) Pseudomonas aeruginosa im Sputum Bei Rezidiv 10/96 neben Staph. aureus Klebsiella oxytoca im Nasenabstrich
8	3/1999	1989 Leptospirose 9/94 3/1999 Legionellose
9	12/1999	11/1999 „ Grippeotitis “ 22.12.99 unter Fauci: neben KNS, u. Candida krusei auch Xanthomonas maltoph. im Sputum 17.1.00 Klebs. & Enterococcus faec. i. Rachenabstrich 24.1.00 E. coli in BK
10	1/00	Obduktion: neben Candida glabrata pulmonal, Pseudomonas aeruginosa, KNS, Bacteroides und Enterococcus in Lunge, Leber, Niere
18	8/1991	6/96 EBV -Pneumonie
22	7/2000	7/2000(vor Therapie) Klebsiella oxytoca im Urin
23	8/2000	8/2000(vor Therapie) vergrünende Streptokokken , Moraxella catarrhalis und Candida albicans i. Rachen vor Therapie, Candida albicans und Pseudomonas aeruginosa bronchial unter Therapie
28	3/2000	14.3.00(vor Therapie) Legionella IgG i. S. pos. 1:64
29	3/1998	10/97 Klebsiella und Candida albicans i. BAL

Staphylokokkeninfekte traten bei 4 Patienten (13%) vor der Therapie auf:

- 1x Koagulase negative Staphylokokken (KNS) nasal, 2x KNS im Urin, 1x rezidivierend *Staphylococcus epidermidis* in der Blutkultur bei Z.n. Herzklappenersatz sowie bei diesem Patienten KNS in BAL, Sputum und Urin,

bei 12 Patienten unter der Therapie (40%):

- 3x *Staphylococcus aureus* (SA) nasal, davon 1x mit SA- Pneumonie, 2x SA im Rachenabstrich, 2x KNS im Sputum bzw. in BAL, 1x *Staphylococcus hominis* und *warneri* in BAL als Mischinfektion mit *Candida glabrata*, 2x KNS in Blutkultur, 1x KNS an ZVK-Spitze, 4x KNS im Urin, 1x KNS im Pustelabstrich.

Zwei SA-Befunde im Nasenabstrich gingen mit einem Rezidiv der WG einher.

Bei 8 Patienten (27%) wurde vor einer immunsuppressiven Therapie **Candida albicans** (CA) im oberen Schleimhautbereich nachgewiesen:

- 6x oral bzw. im Rachenabstrich, bei 1 Patienten zusätzlich in Urin und Stuhl, 2x in der BAL.

Unter der Therapie ließen sich bei 7 Patienten (23%) Candida-Infektionen feststellen, jedoch mit einem breiteren Spektrum resistenter Subtypen vor allem im Respiratiostrakt:

- 3x CA oral bzw. ösophageal, 1x CA im Sputum, 1x *Candida krusei* im Sputum, bei 2 im Multiorganversagen verstorbenen Patienten *Candida glabrata* in BAL, Rachen, Urin und nasal (bei beiden Patienten endobronchiale Mischinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa*).

Patienten 3 und 7 boten unter immunsuppressiver Therapie einen **Herpes zoster**.

Bei 22 Patienten lag eine **Hepatitisserologie** vor, womit in jedem Falle eine aktuelle akute bzw. chronische Hepatitis der Typen A,B und C ausgeschlossen werden konnte. 5 Patienten wiesen nach durchgemachter Hepatitis A HAV-IgG auf, ein Patient eine serologische Narbe nach Hepatitis B (Anti-HBs- und Anti-HBc-IgG positiv).

Eine serologische oder Gewebs-**Eosinophilie** war bei 12 Patienten (40%) auffällig (serologisch: 7x bei Diagnosestellung zwischen 5-15 EOS mit Normalisierung

unter Therapie, 1x mehrere Monate nach Erstdiagnose, Gewebseosinophilie: 2x Nasenschleimhaut, 1x in subglottischer Bronchialschleimhaut bei einer Patientin mit Wegener-bedingter subglottischer Stenose, 1x in der Colohistologie bei Wegener-Colitis).

Eine Neigung zu **Thrombosen** bestand im Krankheitsverlauf bei 4 Patienten (13%, 2x Unterschenkel, 1x Oberschenkel, 1x Arm, 2x Lungenthrombembolie).

Thrombozytopenien waren bei ebenfalls 4 Patienten auffällig. Davon waren 2 Patienten im Multiorganversagen verstorben. Bei beiden stellten sich in der Obduktion multiple Organinfarkte, insbesondere im Bereich von Milz und Myokard heraus.

3.4.1. Auftreten anderer Autoantikörper

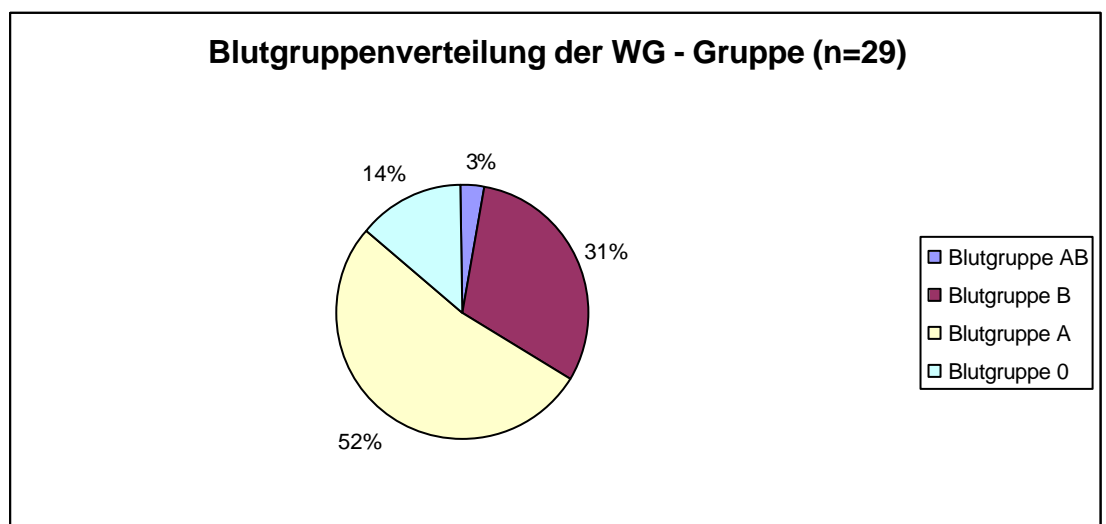
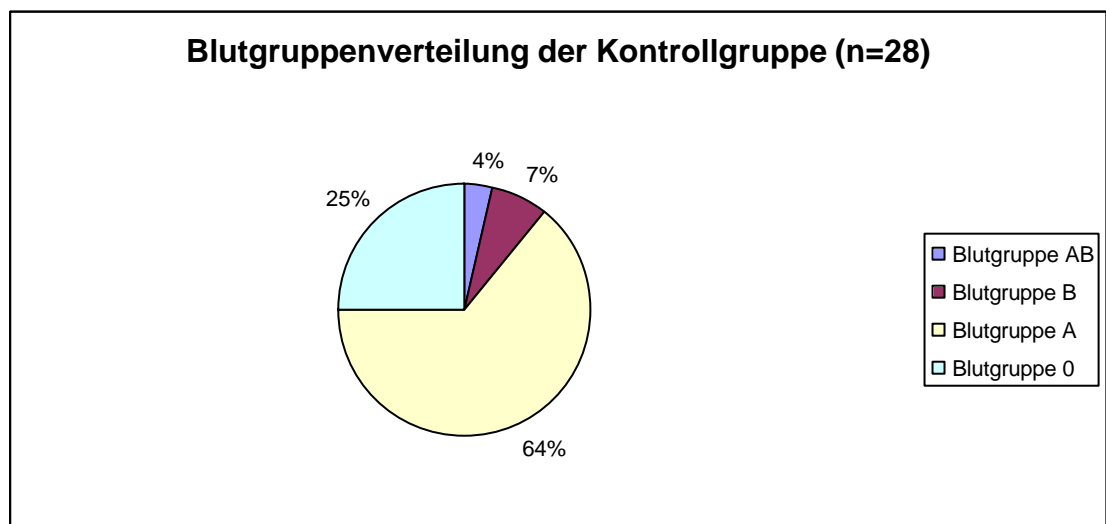
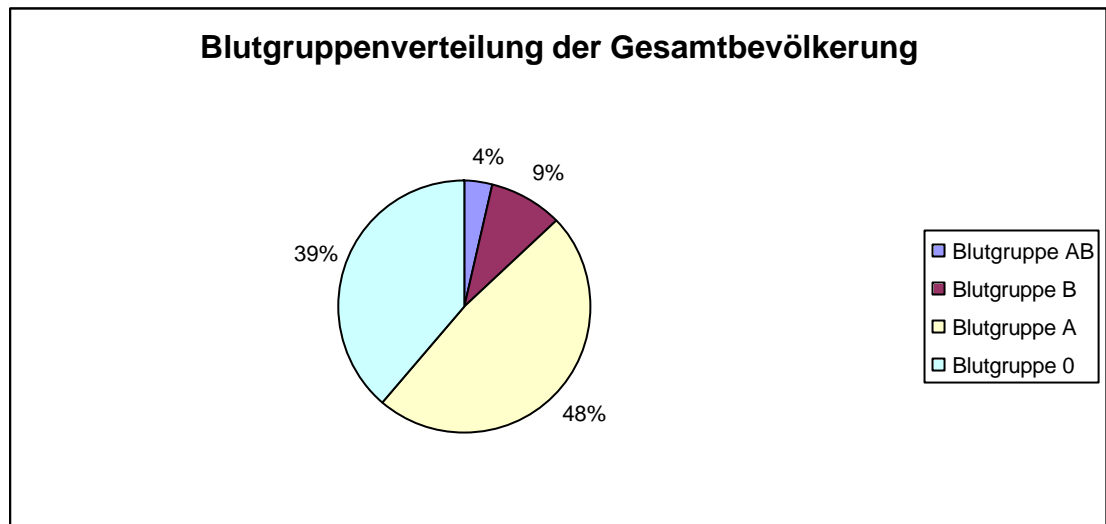
Neben cANCA wurden häufig im Rahmen der Initialdiagnostik ebenfalls andere Autoantikörper getestet. Es fanden sich parallel:

- Antinukleäre Antikörper (Titer variierend zwischen 1:20-1:160) bei 33% (n=10),
- positiver Latex-Schnelltest (40-640 IE/ml) bei 27% (n=8),
- positive Svartz-Schlossmann-Reaktion (20-640 IE/ml) bei 20% (n=6),
- Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran (1:80) bei 7% (n=2),
- Zirkulierende Immunkomplexe bei 10% (n=3),
- Kälteagglutinine bei 3% (n=1),
- SMA (1:100) bei 3% (n=1).

Der Antistreptolysin-Test war bei 2 Patienten (7%) positiv (119 bzw. 177 ASE/ml). Das **HLA B27**-Antigen wurde bei 3 Patienten (10%) nachgewiesen, wovon 2 der 3 Patienten an einem Morbus Bechterew leiden. Zu erwähnen sind besondere Vaskulitis-Manifestationen bei Patienten mit zusätzlichem Nachweis **zirkulierender Immunkomplexe** (bei 2 Patienten gastrointestinale Erosionen/Ulcera, bei 1 Patient ausgeprägte Raynaud-Symptomatik mit Akrennekrosen).

3.4.2. Blutgruppenverteilung

Abb.3.12. Vergleich der Blutgruppenverteilung [aus Eckstein (29)]



In beiden Gruppen lag der Anteil rhesusnegativer Personen (Eigenschaft d) bei 14% (n=4). Auffällig ist eine Verschiebung zu den entwicklungsgeschichtlich jüngeren Blutgruppen, insbesondere der Blutgruppe B (31% versus 7% bzw. 9%), in der Wegener-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe bzw. der Gesamtbevölkerung (29) zu Ungunsten der ontogenetisch ältesten Blutgruppe (Blutgruppe 0: 14% versus 25% bzw. 39%). Der Unterschied zwischen Wegener- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Häufigkeit von B-Allel-positiven und B-Allel-negativen Personen erwies sich als signifikant ($p=0,03$).

3.5. Vergleich der virologischen Untersuchungen

3.5.1. Parvovirus B19

Nachfolgend werden die Antikörper- und DNA- Bestimmungen für persistierende Viren (Parvovirus B19, EBV, CMV und HHV 6) in der Patienten- und Kontrollgruppe dargestellt. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Durchseuchungsraten mit diesen Viren. Auch die geringfügig erhöhten CMV-PCR und HHV6-PCR im Wegener-Kollektiv sind nicht signifikant. Somit besteht kein Hinweis auf eine pathogenetische Rolle dieser Viren bei der Induktion einer Wegenerschen Granulomatose (WG).

Als Vergleich wurden die epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Institutes für die Seroprävalenzen in der Altersgruppe der ca. Fünfzigjährigen (entspricht ca. dem Altersdurchschnitt beider Gruppen) herangezogen.

Laut Angaben des Robert- Koch- Institutes (PD Dr. Hartmut Hengel) betragen die IgG- Prävalenzen ca.

-60-70% gegen Parvovirus B19,

-ca. 95-99% gegen EBV,

-ca. 50% gegen CMV und

-ca. 80% gegen HHV 6 in der Gesamtpopulation (Altersgruppe der ca. Fünfzigjährigen).

Tab.3.4. Parvovirus-B19 (PBV)-Antikörper-und DNA-Bestimmung bei WG-Patienten (Ser.=Serum, n=negativ, p=positiv)

WG-Patient	Erst-diagnose der WG	Zeitpunkt der Blut-entnahme	PBV-IgM	PBV-IgG	PBV-PCR
1	7/1995	6/1995	-	-	-
2	6/1995	7/1998 1/1999	n n	n n	n-Ser.
3	3/1996	1/1998 7/1998 1/1999	n n n	p p p	n-Ser. n-Ser.
4	2/1998	7/1998 1/1999 2/1999	n n n	n n n	n-Ser.
5	1996	3/1998 8/1998 1/1999	n n n	p p p	n-Ser. n-Ser.
6	10/1992	7/1998 1/1999	n n	p p	n-Ser.
7	2/1999	3/1999 4/1999	n n	p p	n-Ser.
8	3/1999	4/1999	n	n	n-Ser.
9	12/1999	12/1999	n	p	n-Ser.
10	1/2000	1/2000	n	p	n-Ser.
11	7/1996	6/2000	n	n	n-EDTA
12	12/1998	2/1999	n	p	-
13	5/1998	2/1999	n	p	-
14	11/1995	9/1999	n	p	-
15	7/1996	9/1999	n	n	-
16	5/1994	4/1999	n	p	n-Ser.
17	3/1996	4/1999	n	p	n-EDTA
18	8/1991	4/1999	n	p	n-Ser.
19	2/2000	2/2000	n	p	n-Ser.
20	8/1999	6/2000	n	p	n-EDTA
21	6/1999	6/2000	n	n	n-EDTA
22	7/2000	7/2000	n	n	n-EDTA
23	8/2000	8/2000	n	n	n-EDTA
24	11/2000	11/2000	n	n	n-EDTA
25	12/1998	1/2001	n	p	n-EDTA
26	10/2000	1/2001	n	n	n-EDTA
27	11/2000	3/2001	n	p	n-EDTA
28	3/2000	3/2001	n	p	n-EDTA
29	3/1998	3/2001	n	p	n-EDTA
30	11/1998	3/2001	n	p	n-EDTA

Tab.3.5. Parvovirus-B19 (PBV)-Antikörper-und DNA-Bestimmung der Kontrollgruppe (Ser.=Serum, gw=grenzwertig, n=negativ, p=positiv)

Proband	Zeitpunkt der Blut-entnahme	PBV-IgM	PBV-IgG	PBV-PCR
1	3/2001	n	p	n-EDTA
2	10/2001	n	p	n-EDTA
3	6/2000	n	p	n-EDTA
4	7/2000	n	p	n-EDTA
5	2/2001	n	p	n-EDTA
6	4/2001	n	n	n-EDTA
7	9/2000	n	p	n-EDTA
8	3/2001	n	p	n-EDTA
9	9/2000	n	n	n-EDTA
10	6/2000	n	p	n-EDTA
11	2/2001	n	p	n-EDTA
12	3/2001	n	p	n-EDTA
13	7/2000	n	p	n-EDTA
14	3/2001	n	p	n-EDTA
15	3/2001	n	p	n-EDTA
16	6/2000	n	p	n-EDTA
17	7/2000	n	p	n-EDTA
18	4/2001	n	p	n-EDTA
19	7/2000	n	p	n-EDTA
20	3/2001	n	p	n-EDTA
21	2/2001	n	p	n-EDTA
22	11/2000	n	gw	n-EDTA
23	3/2001	n	p	n-EDTA
24	12/2000	n	p	n-EDTA
25	5/2001	n	n	n-EDTA
26	3/2001	n	n	n-EDTA
27	4/2001	n	p	n-Ser.
28	4/2001	n	p	-
29	5/2001	n	p	n-EDTA
30	4/2001	n	n	n-EDTA

3.5.2. EBV

Tab.3.6. EBV-Antikörperbestimmung bei WG-Patienten (n=negativ, p=positiv)

WG-Patient	Erst-diagnose der WG	Zeitpunkt der Blut-entnahme	EBV- IgM	EBV-IgG
1	7/1995	6/1995	n	p
2	6/1995	2/1996 7/1998 1/1999	n n n	p p p
3	3/1996	7/1998 1/1999	n n	p p
4	2/1998	7/1998 1/1999 2/1999	n n n	p p p
5	1996	3/1998 7/1998 1/1999	n n n	p p p
6	10/1992	7/1998 1/1999	n n	p p
7	2/1999	3/1999 4/1999	n n	p p
8	3/1999	7/1993 4/1999	n n	n p
9	12/1999	12/1999	n	p
10	1/2000	1/2000	n	p
11	7/1996	6/2000	p	57
12	12/1998	2/1999	n	p
13	5/1998	2/1999	n	p
14	11/1995	9/1999	n	p
15	7/1996	9/1999	n	p
16	5/1994	4/1999	n	n
17	3/1996	4/1999	n	p
18	8/1991	4/1999	n	p
19	2/2000	2/2000	n	p
20	8/1999	6/2000	n	120
21	6/1999	6/2000	n	86
22	7/2000	7/2000	n	130
23	8/2000	8/2000	n	76
24	11/2000	11/2000	n	430
25	12/1998	1/2001	n	56
26	10/2000	1/2001	n	330
27	11/2000	3/2001	n	160
28	3/2000	3/2001	n	150
29	3/1998	3/2001	n	350
30	11/1998	3/2001	n	900

Tab.3.7. EBV- Antikörperbestimmung der Vergleichsgruppe

(n=negativ, p=positiv)

Proband	Zeitpunkt der Blutentnahme	EBV-IgM	EBV-IgG
1	3/2001	n	160
2	10/2001	n	85
3	6/2000	n	82
4	7/2000	n	83
5	2/2001	n	1400
6	4/2001	n	120
7	9/2000	n	500
8	3/2001	n	570
9	9/2000	n	550
10	6/2000	n	150
11	2/2001	n	790
12	3/2001	n	150
13	7/2000	n	280
14	3/2001	n	2800
15	3/2001	n	61
16	6/2000	n	120
17	7/2000	n	480
18	4/2001	n	230
19	7/2000	n	98
20	3/2001	n	270
21	2/2001	n	250
22	11/2000	n	93
23	3/2001	n	100
24	12/2000	n	260
25	5/2001	n	150
26	3/2001	n	350
27	4/2001	n	110
28	4/2001	n	n
29	5/2001	n	250
30	4/2001	n	280

3.5.3. CMV

Tab.3.8. CMV-Antikörper- und DNA-Bestimmung bei WG-Patienten

(Ser.=Serum, n=negativ, p=positiv)

WG-Patient	Erst-diagnose	Zeitpunkt der Blut-entn.	CMV-IgM	CMV-IgG	CMV-PCR
1	7/1995	6/1995	n	n	-
2	6/1995	2/1996 1/1997 3/1997 5/1997 7/1998 1/1999	n n n n n n	n n n n n n	n-Ser. n-Ser.
3	3/1996	7/1998 1/1999	n n	n n	n-Ser.
4	2/1998	7/1998 1/1999 2/1999	p p p	p p p	n-Ser. n-Ser.
5	1996	11/1996 12/1996 3/1998 7/1998 1/1999	n n n n n	n n n n n	n-Ser.
6	10/1992	7/1998 1/1999	n n	p p	n-Ser.
7	2/1999	3/1999 4/1999	n p	p p	p-Ser. p-Ser. p-EDTA
8	3/1999	7/1993 4/1999	n n	n n	n-EDTA
9	12/1999	12/1999	n	1400	n-EDTA
10	1/2000	1/2000	n	p	n-EDTA
11	7/1996	6/2000	n	10000	n-EDTA
12	12/1998	2/1999	n	p	n-Ser.
13	5/1998	2/1999	n	p	n-Ser.
14	11/1995	9/1999	n	n	n-EDTA
15	7/1996	9/1999	n	27000	n-EDTA
16	5/1994	4/1999	n	p	n-EDTA
17	3/1996	4/1999	n	p	n-EDTA
18	8/1991	4/1999	n	n	n-EDTA
19	2/2000	2/2000	n	n	n-EDTA
20	8/1999	6/2000	n	15000	n-EDTA
21	6/1999	6/2000	n	23000	n-EDTA
22	7/2000	7/2000	n	n	n-EDTA

WG-Patient	Erst-diagnose	Zeitpunkt der Blut-entn.	CMV-IgM	CMV-IgG	CMV-PCR
23	8/2000	8/2000	n	n	n-EDTA
24	11/2000	11/2000	n	5100	n-EDTA
25	12/1998	1/2001	n	19000	n-EDTA
26	10/2000	1/2001	n	n	n-EDTA
27	11/2000	3/2001	n	n	n-EDTA
28	3/2000	3/2001	n	9800	n-EDTA
29	3/1998	3/2001	n	18000	n-EDTA
30	11/1998	3/2001	n	n	n-EDTA

Tab.3.9. CMV-Antikörper- und DNA-Bestimmung der Kontrollgruppe

(Ser.=Serum, n=negativ, p=positiv)

Proband	Zeitpunkt der Blut-entnahme	CMV-IgM	CMV-IgG	CMV-PCR
1	3/2001	n	n	n-EDTA
2	1/1993 10/1996 10/2001	n p n	p p 8000	n-Ser. n-EDTA
3	6/2000	n	5700	n-EDTA
4	7/2000	n	n	n-EDTA
5	2/2001	n	24000	n-EDTA
6	4/2001	n	5100	n-EDTA
7	9/2000	n	12000	n-EDTA
8	3/2001	n	8200	n-EDTA
9	9/2000	n	33000	n-EDTA
10	6/2000	n	n	n-EDTA
11	2/2001	n	n	n-EDTA
12	3/2001	n	n	n-EDTA
13	7/2000	n	n	n-EDTA
14	3/2001	n	14000	n-EDTA
15	3/2001	n	3700	n-EDTA
16	6/2000	n	6500	n-EDTA
17	7/2000	n	n	n-EDTA
18	4/2001	n	5600	n-EDTA
19	7/2000	n	12000	n-EDTA
20	3/2001	n	29000	n-EDTA
21	2/2001	n	8600	n-EDTA
22	11/2000	n	4500	n-EDTA
23	3/2001	n	980	n-EDTA

Proband	Zeitpunkt der Blutentnahme	CMV-IgM	CMV-IgG	CMV-PCR
24	12/2000	n	n	n-EDTA
25	5/2001	n	n	n-EDTA
26	3/2001	n	n	n-EDTA
27	4/2001	n	5500	n-EDTA
28	4/2001	n	n	-
29	5/2001	n	n	n-EDTA
30	4/2001	n	5000	n-EDTA

Zu beachten ist die Reaktivierung der intrazellulär persistierenden CM-Viren unter der Immunsuppression bei Patientin 4 und 7 in der WG-Gruppe.

3.5.4. HHV 6

Tab.3.10. HHV6- Antikörper- und DNA-Bestimmung bei WG-Patienten

(Ser.=Serum, n=negativ, p=positiv, sp=schwach positiv)

WG-Patient	Erstdiagnose der WG	Zeitpunkt der Blutentn.	HHV6-IgM	HHV6-IgG	HHV6-PCR
1	7/1995	-	-	-	-
2	6/1995	7/1998 1/1999	n n	p p	n-Ser.
3	3/1996	7/1998 1/1999	n n	p p	n-Ser.
4	1/1998	7/1998 1/1999 2/1999	sp n n	sp p p	-
5	1996	12/1996 1/1997 7/1998 1/1999	n n sp n	p p p p	n-Ser.
6	10/1992	7/1998 1/1999	n n	p p	n-Ser.
7	2/1999	3/1999 4/1999	n n	n p	n-EDTA

WG-Patient	Erst-diagnose der WG	Zeitpunkt der Blut-entn.	HHV6-IgM	HHV6-IgG	HHV6-PCR
8	3/1999	4/1999	n	n	n-Ser. n-EDTA
9	12/1999	12/1999	n	p	n-Ser. n-EDTA
10	1/2000	1/2000	n	p	n-Ser. n-EDTA
11	7/1996	6/2000	n	n	n-EDTA
12	12/1998	2/1999	n	n	-
13	5/1998	2/1999	n	n	-
14	11/1995	9/1999	n	sp	-
15	7/1996	9/1999	n	sp	-
16	5/1994	4/1999	n	p	n-Ser. n-EDTA
17	3/1996	4/1999	n	n	n-Ser. n-EDTA
18	8/1991	4/1999	n	p	n-EDTA
19	2/2000	2/2000	n	n	n-Ser. p-EDTA
20	8/1999	6/2000	n	n	n-Ser. n-EDTA
21	6/1999	6/2000	n	p	n-Ser. n-EDTA
22	7/2000	7/2000	n	n	n-EDTA
23	8/2000	8/2000	n	n	n-Ser. p-EDTA
24	11/2000	11/2000	n	n	p-EDTA
25	12/1998	1/2001	n	p	n-EDTA
26	10/2000	1/2001	n	n	n-EDTA
27	11/2000	3/2001	n	n	n-Ser. n-EDTA
28	3/2000	3/2001	n	n	n-Ser. n-EDTA
29	3/1998	3/2001	n	n	n-Ser. n-EDTA
30	11/1998	3/2001	n	p	n-EDTA n-EDTA

Der HHV6-DNA-Nachweis im EDTA-Blut war bei 3 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der WG positiv. Dies kann als Frühphase einer HHV6-Infektion gewertet werden.

Tab.3.11. . HHV6- Antikörper- und DNA-Bestimmung der Kontrollgruppe
(Ser.=Serum, n=negativ, p=positiv, n-Ser./E=negative Testung in Serum und
EDTA-Blut)

Proband	Zeitpunkt der Blutent- nahme	HHV6-IgM	HHV6-IgG	HHV6- PCR
1	3/2001	n	n	n-Ser./E
2	10/2001	n	n	n-EDTA
3	6/2000	n	n	n-Ser./E
4	7/2000	n	p	n-Ser./E
5	2/2001	n	p	n-Ser./E
6	4/2001	n	p	n-EDTA
7	9/2000	n	p	n-EDTA
8	3/2001	n	n	n-Ser./E
9	9/2000	n	p	n-EDTA
10	6/2000	n	n	n-Ser./E
11	2/2001	n	n	n-Ser.
12	3/2001	n	n	n-Ser./E
13	7/2000	n	p	n-Ser./E
14	3/2001	n	n	n-Ser./E
15	3/2001	n	n	n-EDTA
16	6/2000	n	p	n-Ser./E
17	7/2000	n	p	n-Ser. p-EDTA
18	4/2001	n	n	n-Ser./E
19	7/2000	n	p	n-Ser./E
20	3/2001	n	sp	n-Ser./E
21	2/2001	n	n	n-EDTA
22	11/2000	n	p	n-EDTA
23	3/2001	n	n	n-Ser./E
24	12/2000	n	n	n-EDTA
25	5/2001	n	n	n-Ser./E
26	3/2001	n	n	n-Ser./E
27	4/2001	n	n	n-EDTA
28	4/2001	n	n	-
29	5/2001	n	p	n-Ser./E
30	4/2001	n	sp	n-EDTA

Auch bei einer Kontrollperson war die PCR im EDTA-Blut positiv, jedoch als
Zeichen der intrazellulären Persistenz bei gleichzeitig positivem IgG.

3.5.5. Respiratorische Viren

Bei 7 WG-Patienten wurden Seroprävalenzen für respiratorische Viren nachgetestet. Voraussetzung waren ein maximaler Abstand von 5 Monaten zwischen Blutentnahme und Diagnosestellung und ausreichende Blutproben.

Tab.3.12. Respiratorische Viren

WG-Patient	Erst-diagnose der WG	Zeitpunkt der Blutentnahme (Abstand in Monaten)	Influenza A,B/ Parainfluenza 1,2,3	RSV/ Adenovirus
1	7/1995	6/1995 (-1)	kein Serum	Adeno IgG+
5	9/1996	11/1996 12/1996 (+2;+3)	n n	n n
9	12/1999	12/1999 (0)	Infl.A 1:20 Infl.B 1:20 Parainfl.3 1:40	n
22	7/2000	7/2000 (0)	Infl.A 1:20 Parainfl.3 1:20	n
23	8/2000	8/2000 (0)	n	n
26	10/2000	1/2001 (+3)	Parainfl.3 1:20	n
27	11/2000	3/2001 (+4)	n	n

Normbereich Komplementbindungsreaktion:

Influenza A,B sowie Parainfluenza 1,2,3 < 40-80

Respiratory Syncytial Virus <20-80

Adenovirus < 40-80

3.5.6. Gesamtdarstellung der virologischen Ergebnisse

Abb.3.13. Prävalenzen von Antikörpern gegen Parvovirus B19 (PBV) und Epstein Barr Virus (EBV) in Seren von Wegener- (n=29,30) und Kontrollgruppe (n=30)

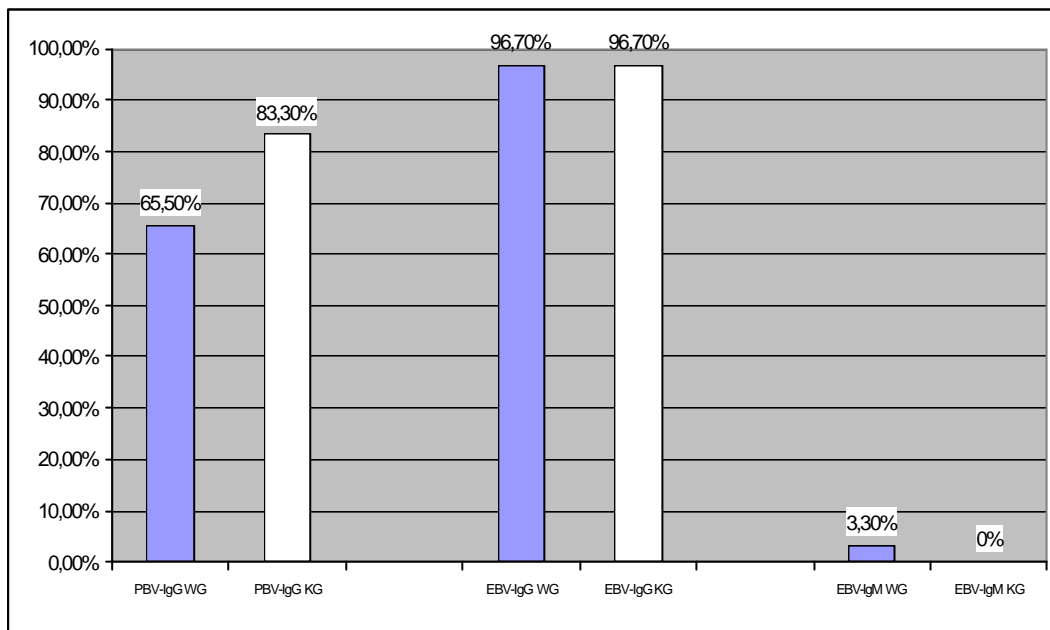
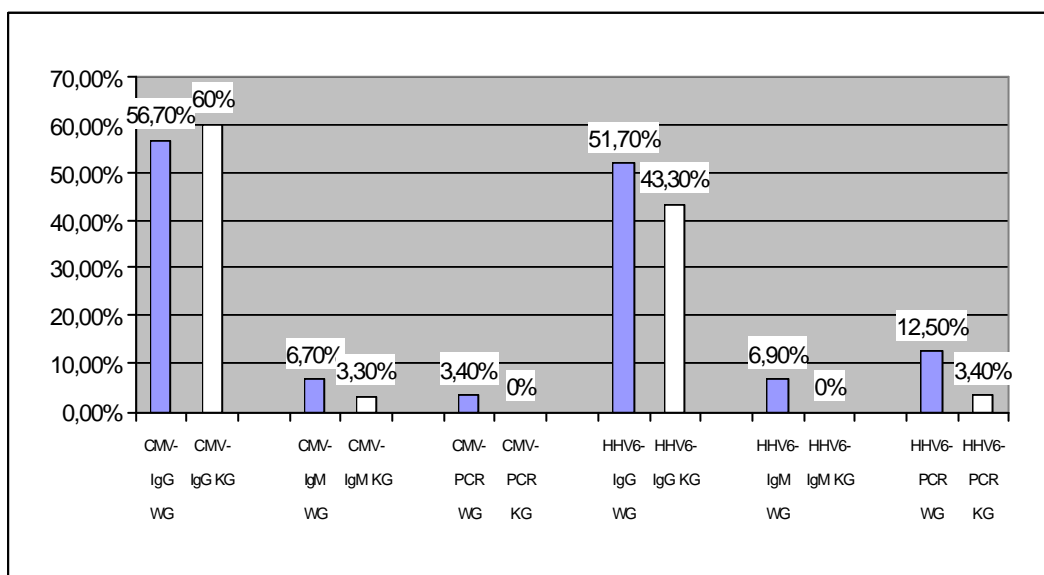


Abb.3.14. Prävalenzen von Antikörpern gegen Zytomegalievirus (CMV) und Humanes Herpesvirus 6 (HHV6) sowie deren DNA in Seren bzw. EDTA-Blut von Wegener- (n=30,29) und Kontrollgruppe (n=30)



3.6. Vergleich der weiteren mikrobiologischen Untersuchungen

3.6.1. Chlamydien

Tab.3.13. Chlamydien-Serologie bei WG-Patienten (n=negativ)

WG-Patient	Erst-diagnose der WG	Zeitpunkt der Blut-entnahme	Chla-mydien-IgA	Chla-mydien-IgM	Chla-mydien-IgG
1	7/1995	6/1995	n	n	n
2	6/1995	1/1999	n	n	n
3	3/1996	1/1999	n	n	n
4	2/1998	1/1999 3/1999 4/1999 4/1999	n n n n	1:96 1:66 1:90 1:82	n 1:127 1:103 1:102
5	1996	12/1996 12/1996 3/1998 1/1999	n n n n	n n n n	n 1:100 n 1:108
6	10/1992	1/1999	n	n	n
7	2/1999	3/1999	n	n	n
8	3/1999	4/1999	n	n	1:106
9	12/1999	12/1999	n	1:58	1:111
10	1/2000	1/2000	n	n	1:312 in BAL: Ag 1.7 pos.
11	7/1996	6/2000	1:103	n	n
12	12/1998	2/1999	n	n	1:138
13	5/1998	2/1999	1:117	n	1:336
14	11/1995	9/1999	n	n	n
15	7/1996	9/1999	1:141	n	1:176
16	5/1994	4/1999	n	n	n
17	3/1996	4/1999	n	n	1:380
18	8/1991	4/1999	n	n	n
19	2/2000	2/2000	1:214	n	1:104
20	8/1999	6/2000	n	n	n
21	5/1999	6/2000	n	n	n
22	7/2000	7/2000	n	n	1:139
23	8/2000	8/2000 8/2000	n n	1:106 1:131	n n
24	11/2000	11/2000	n	n	n
25	12/1998	1/2001	n	n	n
26	10/2000	1/2001	n	n	1:278
27	11/2000	3/2001	n	n	n
28	3/2000	3/2001	n	n	1:100
29	3/1998	3/2001	n	n	1:226
30	11/1998	3/2001	n	n	n

Grenzbereich: IgA<1:100, IgM<1:50, IgG<1:100 (Titerbestimmung)

Die initiale Antikörpertestung bezieht sich auf Chlamydia-spezies. Sämtliche IgA, IgM- bzw. IgG-positive Probanden wurden auf Chlamydia trachomatis nachgetestet und waren gegenüber diesem Subtyp negativ, was einen Kontakt zu Chlamydia pneumoniae wahrscheinlicher macht.

Bei Patient 10 und 23 ist unmittelbar nach Diagnosestellung des Morbus Wegener eine frische pulmonale Chlamydieninfektion zu unterstellen.

Tab.3.14. Chlamydien-Serologie der Kontrollgruppe (n=negativ)

Proband	Zeitpunkt der Blutentnahme	Chlamydien-IgA	Chlamydien-IgM	Chlamydien-IgG
1	3/2001	1:343	n	n
2	10/2001	n	n	n
3	6/2000	n	n	1:699
4	7/2000	n	1:52	n
5	2/2001	1:237	n	n
6	4/2001	n	n	1:245
7	9/2000	1:184	n	1:737
8	3/2001	n	n	n
9	9/2000	n	n	1:565
10	6/2000	n	n	1:429
11	2/2001	1:137	n	1:281
12	3/2001	n	n	n
13	7/2000	n	n	n
14	3/2001	n	n	n
15	3/2001	n	n	1:138
16	6/2000	n	n	n
17	7/2000	1:349	n	1:433
18	4/2001	n	n	1:108
19	7/2000	n	n	1:157
20	3/2001	1:123	n	n
21	2/2001	n	n	n
22	11/2000	n	n	1:133
23	3/2001	1:110	n	1:437
24	12/2000	n	n	n
25	5/2001	n	n	n
26	3/2001	n	n	n
27	4/2001	n	n	1:150
28	4/2001	n	n	n
29	5/2001	n	n	1:116
30	4/2001	1:231	n	1:109

3.6.2. Mykoplasmen

Tab.3.15. Mykoplasmen-Serologie bei WG-Patienten (n=negativ)

WG-Patient	Erst-diagnose der WG	Zeitpunkt der Blut-entnahme	Myko-plasma-IgA	Myko-plasma-IgM	Myko-plasma-IgG
1	7/1995	6/1995	n	n	n
2	6/1995	1/1999	n	n	40
3	3/1996	1/1999	n	n	n
4	2/1998	1/1999 3/1999 4/1999	n n n	n n n	n n n
5	9/1996	12/1996 12/1996 3/1998 1/1999	32 n n n	88 224 n n	n n n n
6	10/1992	1/1999	n	n	n
7	2/1999	3/1999	n	n	n
8	3/1999	4/1999	n	52	n
9	12/1999	12/1999	n	n	n
10	1/2000	1/2000	n	n	n
11	7/1996	6/2000	n	n	n
12	12/1998	2/1999	n	33	n
13	5/1998	2/1999	n	n	n
14	11/1995	9/1999	n	n	n
15	7/1996	9/1999	n	n	n
16	5/1994	4/1999	n	n	36
17	3/1996	4/1999	n	n	n
18	8/1991	4/1999	n	n	n
19	2/2000	2/2000	n	n	34
20	8/1999	6/2000	n	n	n
21	5/1999	6/2000	n	n	n
22	7/2000	7/2000	n	n	n
23	8/2000	8/2000	11	n	21
24	11/2000	11/2000	n	n	n
25	12/1998	1/2001	n	n	n
26	10/2000	1/2001	n	n	n
27	11/2000	3/2001	n	n	n
28	3/2000	3/2001	n	n	n
29	3/1998	3/2001	n	n	n
30	11/1998	3/2001	n	n	n

Grenzbereich: IgA: 10-14, IgM 13-17, IgG 10-15/ 20-30 (U/ ml)

Die Antikörpertestung erfolgte gegen Mykoplasma pneumoniae.

Tab. 3.16. Mykoplasmen-Serologie der Kontrollgruppe (n=negativ)

Proband	Zeitpunkt der Blutentnahme	Mykoplasmen-IgA	Mykoplasmen-IgM	Mykoplasmen-IgG
1	3/2001	n	n	124
2	10/2001	n	n	n
3	6/2000	n	n	20.6
4	7/2000	n	n	n
5	2/2001	24	n	23
6	4/2001	n	n	n
7	9/2000	n	n	12
8	3/2001	n	n	n
9	9/2000	n	n	30
10	6/2000	n	n	70
11	2/2001	27	14	28
12	3/2001	n	n	23
13	7/2000	n	n	n
14	3/2001	n	n	n
15	3/2001	n	n	n
16	6/2000	n	n	18.7
17	7/2000	n	n	n
18	4/2001	33	n	52
19	7/2000	n	n	n
20	3/2001	n	n	11
21	2/2001	n	n	58
22	11/2000	n	n	n
23	3/2001	n	n	26
24	12/2000	n	n	n
25	5/2001	n	n	25
26	3/2001	n	n	n
27	4/2001	n	n	12
28	4/2001	n	n	n
29	5/2001	n	n	n
30	4/2001	n	n	64

3.6.3. Toxoplasma gondii

Tab.3.17. Toxoplasma-Serologie bei WG-Patienten (n=negativ)

WG-Patient	Erstdiagnose der WG	Zeitpunkt der Blutentnahme	Toxoplasma-IgM	Toxoplasma-IgG
1	7/1995	6/1995	n	21
2	6/1995	1/1999	n	n
3	3/1996	1/1999	n	12
4	2/1998	1/1999 3/1999	n n	13 18
5	1996	1/1999	n	114
6	10/1992	1/1999	n	n
7	2/1999	3/1999	n	48
8	3/1999	4/1999	n	12
9	12/1999	12/1999	n	33
10	1/2000	1/2000	n	26
11	7/1996	6/2000	n	77
12	12/1998	2/1999	n	n
13	5/1998	2/1999	n	267
14	11/1995	9/1999	n	63
15	7/1996	9/1999	n	80
16	5/1994	4/1999	n	41
17	3/1996	4/1999	n	29
18	8/1991	4/1999	n	n
19	2/2000	2/2000	n	51
20	8/1999	6/2000	n	13
21	5/1999	6/2000	n	36
22	7/2000	7/2000	n	n
23	8/2000	8/2000	n	n
24	11/2000	11/2000	n	41
25	12/1998	1/2001	n	12
26	10/2000	1/2001	n	29
27	11/2000	3/2001	n	11
28	3/2000	3/2001	n	73
29	3/1998	3/2001	n	n
30	11/1998	3/2001	n	19

Grenzbereich: IgM Faktor 1.0-1.5, IgG 10-20 IU/ml (ELISA)

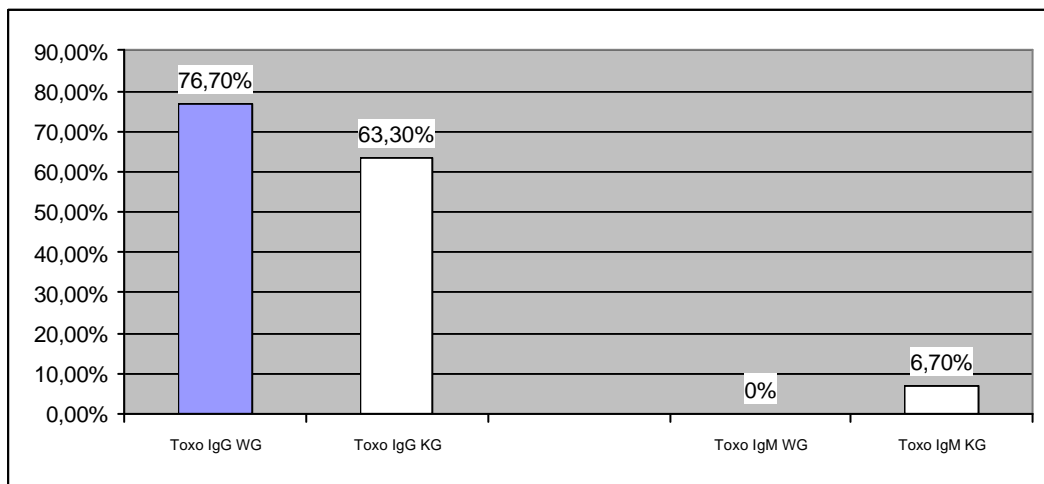
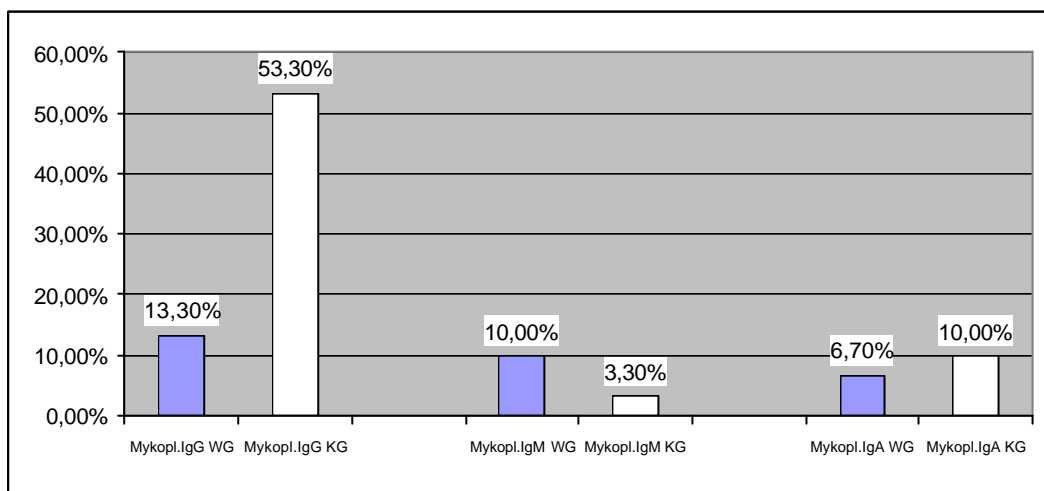
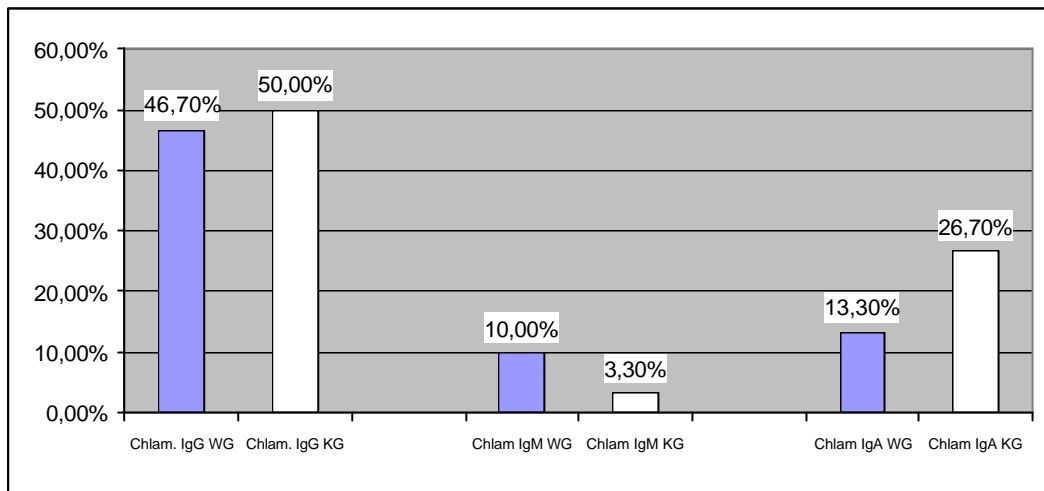
Tab.3.18. Toxoplasma-Serologie der Kontrollgruppe (n=negativ)

Proband	Zeitpunkt der Blutentnahme	Toxoplasma-IgM	Toxoplasma-IgG
1	3/2001	n	n
2	10/2001	n	31
3	6/2000	n	n
4	7/2000	n	24
5	2/2001	n	210
6	4/2001	n	33
7	9/2000	n	118
8	3/2001	n	n
9	9/2000	1.0	43
10	6/2000	n	n
11	2/2001	n	190
12	3/2001	n	16
13	7/2000	n	n
14	3/2001	n	82
15	3/2001	n	34
16	6/2000	n	n
17	7/2000	n	n
18	4/2001	n	38
19	7/2000	n	29
20	3/2001	n	n
21	2/2001	n	28
22	11/2000	n	75
23	3/2001	1.0 KBR<1:20 neg.	n
24	12/2000	n	140
25	5/2001	n	124
26	3/2001	n	n
27	4/2001	n	46
28	4/2001	n	27
29	5/2001	n	n
30	4/2001	n	80

3.6.4. Gesamtdarstellung der weiteren mikrobiologischen Ergebnisse

Bezüglich der Chlamydien- und Toxoplasma- Serologie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Wegener- und Kontrollgruppe. Bei der Mykoplasmen-Serologie zeigten die Kontrollpersonen eine signifikant höhere IgG- Prävalenz (p=0,001). In der Kontrollgruppe übersteigt das IgA jeweils deutlich das IgM, in der Wegener- Gruppe nur unwesentlich (Chlamydien) bzw. ist das Verhältnis sogar umgekehrt (Mykoplasmen).

Abb.3.15.-3.17. Überblick über die Chlamydien-, Mykoplasmen- und Toxoplasma-Antikörperbestimmungen in Seren von Wegener- (n=30) und Kontrollgruppe (n=30)



3.7. Analyse der Cadmiumexposition

Tab.3.19. Cadmiumanalyse im Haupthaar von 15 WG-Patienten

Patient	Entnahmedatum	Verpackung	Einwaage [mg]	Mikrowellendruckaufschluß mit HNO ₃ und H ₂ O ₂ Cadmiumgehalt [mg/kg]
2	November 1998	Kunststoffbeutel	260,5 *	<0,03
3	Dezember 1998	Briefumschlag	499,0	0,14
4	30.11.1998	Kunststoffbeutel	496,0	0,17
5	Dezember 1998	Briefumschlag	498,0	0,069
11	Februar 1999	Kunststoffbehälter	500,2	<0,02
12	Februar 1999	Kunststoffbehälter	307,0 *	0,12
17	18.4.1999	Papier/Kunststoffbeutel	493,8	<0,02
18	18.4.1999	Kunststoffbeutel	497,8	<0,02
20	Juni 2000	Kunststoffbeutel	497,3	<0,02
24	30.11.2000	Briefumschlag	493,0 *	0,055
25	22.1.2001	Briefumschlag	221,0 *	0,16
28	März 2001	Briefumschlag	340,4 *	0,027
30	März 2001	Briefumschlag	501,0	<0,02
26	März 2001	Kunststoffbeutel	91,6 *	<0,08
27	März 2001	Briefumschlag	496,0	<0,02

* gesamtes Probenmaterial

Die Werte liegen im Normalbereich (<0.1-2 mg/kg , aus Dauderer et al, 24).

Somit ergab sich bei den getesteten 15 Haarproben von WG-Patienten keine pathologische Cadmiumbelastung.

4. Diskussion

Zur Diskussion des Konzepts ist folgendes auszuführen:

Aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung ist es in unserer Region ohne Zentralisierung der Patienten mit Wegenerscher Granulomatose (WG) erschwert, eine ausreichend große bzw. repräsentative Anzahl von Patienten zu rekrutieren. Schon allein deshalb ist bei dieser Fragestellung im Raum Mecklenburg/Vorpommern nur eine retrospektive Datenerhebung möglich. Auch der Rekrutierungszeitraum mußte, um die angestrebte Patientenzahl (n=30) zu erzielen, über drei Jahre ausgedehnt werden. Dadurch wurde jeder Patient in einer anderen Phase des Krankheitsverlaufes erfaßt, was die Vergleichbarkeit der Daten erschwerte.

Durch die Dezentralisation und den damit verbundenen erheblichen organisatorischen Aufwand für alle Beteiligten gelang es nur annähernd, alle Fragebögen komplett mit dem Patienten auszufüllen bzw. ihn selbständig vom Patienten ausfüllen zu lassen, sämtliche Labordaten in Erfahrung zu bringen oder ausreichende Serum- und EDTA-Proben von jedem Patienten zu erhalten. Deshalb ist der Datensatz nicht zu 100% vollständig, aber selbst Teildaten einzelner Patienten waren für die Gewinnung gezielter Erkenntnisse nützlich und unverzichtbar. Eine zusätzliche Informationsquelle neben den Fragebögen waren die Patientenakten/ Epikrisen, die zur Verlaufsbeurteilung, Ergänzung der Fragebögen und für spezielle Fragestellungen zu möglichen ätiologischen Infektionen auch in den auswärtigen Kliniken/ Praxen bereitgestellt wurden.

Mit allen erhobenen Daten konnten die Fragestellungen im Vergleich zur Kontrollgruppe beantwortet werden. Einige Ergebnisse oder neu entwickelte Thesen im Zusammenhang mit der Recherche der bereits existierenden Literatur könnten Anregung für Nachfolgestudien mit engerem Spektrum, aber größeren Fallzahlen sein.

Zur Diskussion unserer Ergebnisse:

Im untersuchten Patientenkollektiv traten zum Teil eher selten beschriebene Organmanifestationen der WG auf (Raynaud-Symptomatik und gastrointestinale Beteiligung zu je 17%).

Der hohe Anteil des Nierenbefalls unserer WG- Patienten ist u.a. mit dem Einschließen der asymptomatischen und noch nicht mit einer Funktionseinschränkung einhergehenden Manifestation (nephritisches Sediment, positive Biopsie) sowie durch die Präsenz von nephrologischen Ambulanzen und Dialyseeinrichtungen in der Patientenrekrutierung zu erklären.

Die höheren Relapsequoten unter primärem Austinschema (i.v.-Intervalltherapie) gegenüber dem Fauci-Schema (oral kontinuierlich Cyclophosphamid), die in der Literatur bereits erwähnt wurden (42, 45, 55), zeigten sich auch in unserem Patientenkollektiv (24% versus 33%).

In dieser retrospektiven Arbeit fand kein Kausalzusammenhang einer Infektion mit Parvovirus B19 (**PBV**), Epstein-Barr-Virus (**EBV**), Zytomegalievirus (**CMV**) bzw. Humanem Herpesvirus 6 (**HHV6**) und der WG. Weder die IgG-Prävalenzen noch der Anteil an nachgewiesener DNA der analysierten Viren unterschieden sich signifikant in den beiden Gruppen. Ein Patient erkrankte im Verlauf an einer EBV-Pneumonie. Bei drei WG-Patienten fiel eine positive HHV6-PCR im EDTA-Blut zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der WG auf, was als Frühphase einer HHV6- Infektion zu werten ist. Auch bei einer Kontrollperson wurde HHV6-DNA im EDTA-Blut nachgewiesen, jedoch bei gleichzeitig positivem IgG. Dies entspricht der Konstellation bei intrazellulärer Persistenz nach zurückliegender Infektion. Es ist denkbar, daß eine akute Virusinfektion, z.B. mit HHV6, durch die damit einhergehende Zytokinfreisetzung unter bestimmten Voraussetzungen die WG triggert. Da nur bei wenigen Patienten in der Frühphase der WG Blut entnommen werden konnte, ist ein höherer Anteil von akuten Virusinfektionen zu Beginn der WG nicht auszuschließen. Wenn Viren eine WG induzieren sollten, so erscheint dieser Prozeß eher unspezifisch zu sein.

Vornehmlich die in der Literatur beschriebenen Koinzidenzen von chronischen **Parvovirus B19**- Infektionen und WG (16, 32, 79) ließen einen Zusammenhang erwarten. Über zeitgleiche PBV-Virämie und hohe cANCA-Titer war dabei berichtet worden. Ähnliche Fallberichte gab es zur Assoziation von Polyarteriitis nodosa (32) bzw. Kawasaki-Syndrom (78) und PBV-Infektion. Die Hinweise aus

der Literatur auf einen möglichen direkten Kausalzusammenhang ließen sich an diesem Patientenkollektiv nicht bestätigen.

Eine pathogenetische Bedeutung von **Chlamydien-, Mykoplasmen- oder Toxoplasma gondii- Infektionen** und der Anti-PR3-ANCA- Induktion konnte anhand der ermittelten Daten ebenfalls nicht festgestellt werden. Die IgG-Prävalenz gegen Mykoplasmen war in der Kontrollgruppe sogar signifikant höher als in der Wegener-Gruppe. Ein WG-Patient erkrankte unter der immunsuppressiven Therapie an einer Mykoplasmenpneumonie. Da extrazelluläre Bakterien häufig durch eine rasche Antibiotikagabe eliminiert werden, waren für die serologischen Untersuchungen intrazelluläre Bakterien mit der Fähigkeit zur Persistenz gewählt worden. Für die oben genannten Erreger gibt es in der Literatur bisher keinen konkreten Verdacht. Auffällig bei einem unserer Patienten war eine Koinzidenz von akuter **Legionellose** als intrazelluläres Bakterium und der WG-Erstdiagnose. Bei einem anderen Patienten wurde kurz vor der Diagnosestellung einer WG Legionella-IgG im Serum positiv getestet. Begünstigen die Mukosaschäden im Rahmen der WG atypische Pneumonien mit derartigen Erregern oder sind solche Infektionen unspezifische Auslöser der Vaskulitis? Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die WG-Patienten weniger IgA gegen Chlamydien und Mykoplasmen, jedoch mehr IgM auf (nicht signifikant). Spricht dies für eine geschwächte muköse Abwehr der WG-Patienten?

Für die Gefährdung von Wegener-Patienten durch **Pilzinfektionen** gab es in dieser Arbeit ebenfalls Hinweise. Experimentell bewiesen ist, daß ANCA die Granulozyten um 60-70% in ihrer Funktion einschränken, *Candida albicans* (CA) zu vernichten (5). Damit wären WG-Patienten schlechter in der Lage, Mykosen abzuwehren. Vor Ausbruch der Vaskulitis gab es keinen signifikanten Unterschied in der anamnestischen Angabe von Mykosen. Objektiv nachgewiesen wurde CA im oberen Schleimhautbereich bei 8 Patienten (27%) vor der immunsuppressiven Therapie. Unter der Therapie ließen sich bei 7 Patienten (23%) *Candida*-Infektionen feststellen, jedoch mit zusätzlichem Auftreten resistenter Subtypen vor allem im Respiratiostrakt (u.a. 1x *Candida krusei* im Sputum, bei 2 im Multiorganversagen verstorbenen Patienten *Candida glabrata* in BAL, Rachen, Urin und nasal). Bei den 2 verstorbenen Patienten trat die gleiche respiratorische Mischinfektion aus *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida glabrata* auf. Vorboten

einer schlechten Prognose? Auch in der Literatur gibt es Fallberichte zu respiratorischen Mykosen (Candida bzw. Aspergillus) bei WG, zum Teil ebenfalls mit fatalem Outcome (53, 113). Die WG mit den vorhandenen cANCA scheint eine Prädisposition für klinisch schwerwiegende Pilzinfektionen zu sein.

Zur Abschätzung einer möglicherweise kausalen **Cadmium**belastung wurde die Konzentration absorptionsspektrometrisch in Haarproben untersucht. In keiner der 15 analysierten Haarproben fand sich eine pathologische Cadmiumkonzentration. In der Literatur gab es Anhaltspunkte für die Induktion von antinukleären Antikörpern und Glomerulonephritiden sowie eine Assoziation zur WG (36).

Auch hinsichtlich der **beruflichen Exposition** gegenüber siliziumhaltigen und organischen Stäuben, (Schwer-)Metallstäuben, (zyklischen) Kohlenwasserstoffen, Schimmelsporen und Herbiziden konnte keine signifikante Mehrbelastung der Wegener-Patienten festgestellt werden. Generell und besonders in bezug auf Kohlenwasserstoffe und Herbizide fiel eine höhere Exposition der WG-Gruppe auf. Zugrunde gelegt wurden die per Fragebogen ermittelten Berufe, die mit Hilfe arbeitsmedizinischer Literatur in die oben genannten Kategorien unterteilt wurden. Neben beschriebenen Assoziationen von Quarzstaub und WG (77) bzw. Autoimmunität generell (50) hatten Nuyts et al. (81) ein 7fach erhöhtes Risiko für eine WG durch Inhalation von siliziumhaltigen Stäuben ermittelt, was in dieser Arbeit nicht untermauert werden konnte. Allerdings waren in der Arbeit von Nuyts die Berufszeiten berücksichtigt worden.

Auch die Fragen nach **Wohnverhältnissen und Haustieren** blieben ohne signifikante Bedeutung. Denkbar wären insbesondere Belastungen durch Schimmelsporen als inhalatives Agens oder Antropozoonosen als Trigger einer WG gewesen.

Anamnestisch wurden von beiden Gruppen ähnliche **Infektzahlen** pro Jahr (p jeweils $>0,05$), Infektbeschreibungen (Rhinitis, Bronchitis) und Fieberhäufigkeiten angegeben. Somit scheinen beiden Gruppen immunkompetent zu sein, da sich bei den WG-Patienten keine Infekthäufung oder -persistenz erfragen ließ. Ebenfalls bezüglich der **Kinderkrankheiten**, chronischer **Infektionen** einschließlich Mykosen/ Wurmerkrankungen und Hepatitiden, relevanter Auslandsaufenthalte, Tonsillektomien und anderer früherer Operationen gab es keine signifikanten Unterschiede. Bereits im Rahmen anderer Studien war keine Assoziation der WG zu chronischen Hepatitiden gefunden worden (10), was sich auch in dieser Arbeit

bestätigte. Hintergrund der Frage nach Kinderkrankheiten war, daß durch weniger Kinderkrankheiten im Kindesalter eine Infektion im Erwachsenenalter möglich gewesen wäre und damit eine WG hätte induziert werden können, vor allem im Hinblick auf Parvovirus B19. Eine höhere **Tonsillektomierate** in der WG-Gruppe hätte für die Entwicklung und Prägung des Immunsystems Folgen haben können. Beide Theorien konnten nicht belegt werden. Signifikant mehr Kontrollpersonen als WG-Patienten vor ihrer Diagnosestellung (n=18 versus 4, p=0,0002) hatten jemals **Bluttransfusionen** erhalten. Auch aktueller **Nikotinabusus** war in der Kontrollgruppe häufiger zu verzeichnen (n=7 versus 1). Damit entfallen als WG-Trigger die Infektionsquelle Fremdblut und die inhalative Noxe Nikotin.

Allergien ließen sich signifikant häufiger bei Wegener-Patienten eruieren (n= 10 versus 0, p=0,0011). In der Literatur wird ebenfalls eine Allergiehäufung bei WG-Patienten angegeben (n=20, Allergien bei 17/20, 22). Korrelierend damit wird von erhöhter IL4-Expression in der nasalen Mukosa bei WG-Patienten berichtet (2). Die Allergiehäufung in der WG- Gruppe könnte Ausdruck eines ungünstigen Zytokingleichgewichtes in der Immunantwort und damit verbundener prädisponierender Schwächen in der mukösen Abwehr sein.

Tetanusimpfungen hatten signifikant mehr Wegener- Patienten im Jahr vor Erkrankungsbeginn erhalten (n=4 versus 0, p=0,035), gegen Influenza waren die Impfraten ähnlich. Auch Vakzine wären als WG-Trigger im Sinne einer induzierten Kreuzreaktion denkbar gewesen. Noch wahrscheinlicher erscheint jedoch die durch eine Impfung ausgelöste unspezifische Zytokinfreisetzung als Induktionsfaktor einer WG unter bestimmten Voraussetzungen.

Eine signifikante Unterscheidung zwischen Wegener-und Kontrollgruppe gab es hinsichtlich der **Blutgruppenverteilung**. Im WG-Kollektiv war die Blutgruppeneigenschaft B deutlich überrepräsentiert, wohingegen die Blutgruppe 0 unterrepräsentiert war. Es fiel weiterhin auf, daß von den insgesamt 3 WG-Patienten mit der Blutgruppe 0 zwei junge Frauen einen limitierten Verlauf ohne Generalisationsphase mit anhaltend kompletter Remission boten. Prädisponieren die entwicklungsgeschichtlich jungen Blutgruppen zu Autoimmunität (und/ oder Allergien)?

Es ist bekannt, daß A-, B- und H-ähnliche Antigene (entspricht dem Kohlenhydratanteil) auf Oberflächenstrukturen verschiedener Mikroorganismen/ Bakterien vorkommen. Medizingeschichtliche Beispiele zeigen, daß die

Blutgruppe des befallenen Individuums mit prognoseentscheidend bei Infektionen sein kann. So hatten Wirte der Blutgruppe A eine eingeschränkte Immunantwort gegenüber Pockenviren mit ihrem A-ähnlichen Antigen und damit eine höhere Sterblichkeit. In klassischen Pestregionen fand gar eine Selektion zugunsten der Blutgruppen A/B statt, da bei Individuen der Blutgruppe 0 wegen H-ähnlicher Antigene von *Yersinia pestis* die Immunantwort schwächer ausfiel (29). Wenn man bedenkt, daß es in der Literatur Hinweise auf eine tragende Rolle des nasalen Befalls mit **Staphylococcus aureus** (SA) gibt [höhere Relapsequoten und Durchseuchung im Wegener-Kollektiv (106, 113, 115), Ähnlichkeiten der SA-Proteinasen mit der Proteinase 3 (56)], so könnte auch hier der Schluß naheliegen, daß der chronische Trägerstatus und die unzureichende lokale Abwehr auf der Mukosa mit nachfolgender Generalisation durch die Blutgruppenverteilung im Wegener-Kollektiv begünstigt werden könnte. Ähnliche Denkmodelle zur Autoantikörperinduktion könnten auch für andere Bakterien gelten. So sind u.a. nach **Klebsiellen**-Infekten (respiratorisch oder urogenital) induzierte Anti-DNA-Antikörper beschrieben (99). Übrigens wurden bei 3 unserer WG-Patienten Klebsiellen im Rachenabstrich gefunden.

Hinsichtlich der Pathogenese des Morbus Wegener ist jedoch SA der in der Literatur am häufigsten erwähnte und favorisierte Erreger. Vielleicht ist die hämatologische bzw. histologische **Eosinophilie** bei 12 unserer Patienten einer chronischen Auseinandersetzung mit lokalen Bakterien anzuschuldigen. Balding et al. (2) hatten ebenfalls neben einer histologischen Th2-Dominanz in der nasalen Mukosa von Wegener-Patienten (n=10) eine erhöhte Präsenz von Eosinophilen im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden. Übrigens hatten auch Mayet et al (65) eine signifikant höhere T-Zell-Aktivität bei Wegener-Patienten gegenüber *Staphylococcus aureus* mit vorherrschender Th2-Zytokin-Antwort beobachtet. Ein weiterer Artikel beschreibt anhand eines Casereports die Konstellation aus WG und Eosinophilie (112).

Die **Sekretion der Blutgruppeneigenschaften** im Bereich der oberen Schleimhäute bzw. die lokale Schleimhautprotektion (Lysozym, Antikörperpräsenz) wäre allgemein zu untersuchen, da hier der Morbus Wegener initiiert wird. Möglicherweise zeigen die wenigen Patienten der Blutgruppe 0 hier Schwachpunkte, die einen chronischen SA-Trägerstatus zulassen. Man könnte den Verlauf der WG auch in ein „Mukosastadium“ und ein „hämatogenes

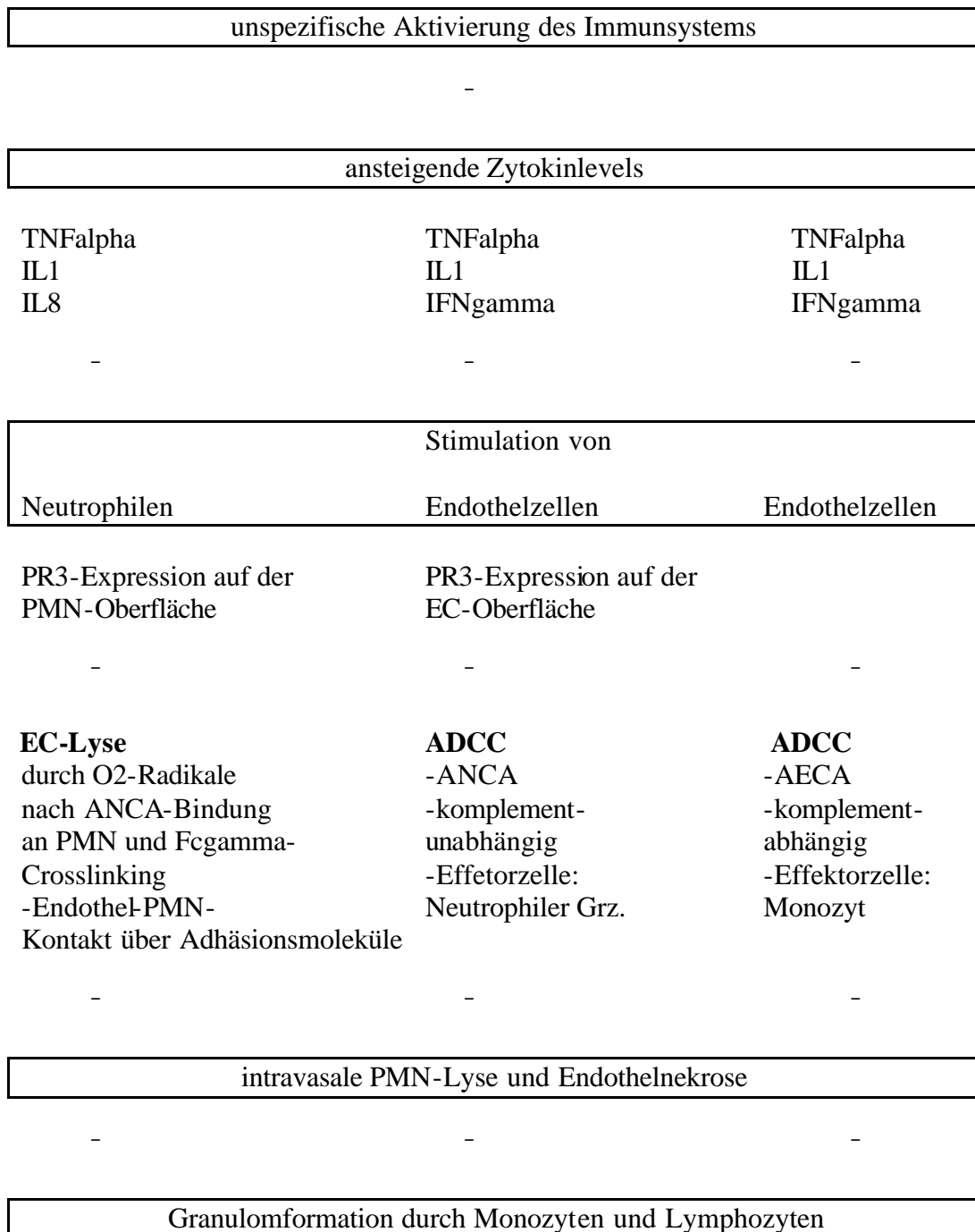
Stadium“ einteilen. Bemerkenswert ist die Nähe der **Genloci der Proteinase 3** und des Sekretorgens (Se-Gen) zur Ausprägung der Blutgruppensekretion (H/h-Se/se-System) auf dem Chromosom 19, wobei diese Genloci sich spiegelbildlich gegenüberliegen (identische Position auf unterschiedlichen Armen). Laut des „Weizmann-Institute of Science“ ist der Genlocus der Proteinase 3 19p13.3 (108) und der Genlocus des Se-Gens 19q13.3. Zu 80% ist in der Gesamtpopulation das Se-Gen auf mindestens einem Genlocus vorhanden, womit die Transglykosidasen zur Herstellung der im Speichel sezernierten Glykoproteine gebildet werden können.

Chronische bzw. unzureichend bekämpfte Staphylokokkeninfekte sind als initialisierender Prozeß für einen Morbus Wegener durchaus denkbar. Stegemann et al (106) berichten über 74% Staphylokokkenträger unter den WG-Patienten.

In unserem Patientengut traten bei 4 Patienten (13%) vor der Therapie und bei 12 Patienten unter der Therapie (40%) Staphylokokkeninfekte auf (wenn SA, dann im oberen Respirationstrakt). Zwei SA-Befunde im Nasenabstrich gingen mit einem Rezidiv der WG einher. Nasale Abstriche waren in den unterschiedlichen Einrichtungen unserer Patientenbetreuung kein Standard in der WG- Diagnostik.

Im Verlauf (möglicherweise im Rahmen einer chronischen SA-Besiedlung) kommt es durch eine unspezifische Akutinfektion zu einer massiven (dann auch systemischen) Freisetzung der Proteinase 3, die nach Neutrophilenstimulation an die Zelloberfläche transloziert wurde. Da bereits basal (und somit erst recht nach Stimulation) das Verhältnis von niedrig zu hoch **PR3-exprimierenden PMN** (polymorphkernigen Neutrophilen) individuell sehr variiert (44), müßte in einer weiteren Studie geprüft werden, ob sich Wegener-Patienten in diesem Punkt signifikant von der Gesamtpopulation unterscheiden. Nach Bindung dieser cytokingesteuerten freigesetzten PR3 an Endothelien, was in mehreren Untersuchungen belegt wurde (4, 64), kommt es dann zu lokalen Interaktionen zwischen PMN und Endothelzellen unter Vermittlung von PR3 und ANCA. Die Endothelnekrose wird aktuell durch die nachfolgend dargestellten drei Mechanismen erklärt:

Abb.4.1. Zur Endothelzell-Lyse führende Anti-PR3-ANCA- und AECA-vermittelte Mechanismen bei der WG (modifiziert nach 39, 41, 58, 67, 68, 94)



ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity

PMN: Polymorphkernige Neutrophile

Moosig et al (71) zeigten experimentell, daß **ANCA-opsonierte** apoptotische Neutrophile verstärkt von Makrophagen phagozytiert werden, woraufhin diese massiv Zytokine, v.a. TNF alpha freisetzen.

Entsprechend der von Gross et al (41) entwickelten **ANCA-Zytokin-Sequenz-Theorie** translozieren zunächst die PMN nach Stimulierung durch TNF alpha und IL8 ihre PR3 an die Zelloberfläche. Zytokinbedingt steigt auch die Expressionsdichte von **Adhäsionsmolekülen** an Endothelzellen (ICAM1) und PMN (LFA1) (19, 39, 41). Es kommt nach ANCA-Bindung an der PMN-Membran sowie **Crosslinking** zum Fcgamma-Rezeptor zur Degranulation von O₂-Radikalen (41, 74).

Daß Anti-PR3-ANCAs in der Pathogenese der WG involviert sind, beweist ein Experiment, in dem Mäuse mit PR3-ANCA von WG-Patienten **immunisiert** wurden (100, 111). Nach zweimaliger Bildung von Antiidiotyp-Antikörpern entsprachen letztendlich die Anti-anti-Antikörpern den applizierten humanen ANCAs mit dem Fc-Fragment der Spezies Maus. Die Mäuse boten klinische Manifestationen einer WG. Somit wurde durch Immunisation mit PR3-ANCA eine WG induziert (111).

Nachdem Mayet et al. eine verstärkte Adhäsion von Neutrophilen an Endothelzellen durch Anti-PR3-ANCA über gesteigerte **ELAM-1-Expression** beschrieben hatten (66), gelang es ihnen erstmals, direkt die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) von PR3-ANCA gegenüber humanen Endothelzellen nachzuweisen (67). TNFalpha induzierte an den Endothelzellen eine PR3-Expression. Nach Inkubation mit PR3-ANCAs und IFNgamma-geprimten Neutrophilen als Effektorzellen trat eine 100%ige Lyse der Endothelzellen innerhalb von vier Stunden ein. Diese **PR3-ANCA-vermittelte zelluläre Zytotoxizität** erwies sich als komplementunabhängig, abhängig von der PR3-ANCA-IgG-Konzentration und als endothelspezifisch (67). Es erfolgte keine Lyse nach Inkubation von ungeprimten Neutrophilen, Effektorzellen ohne PR3-ANCAs sowie bei fehlender Endothelzellstimulation durch TNFalpha (67).

Davon abweichende Resultate ergab ein Experiment von Taekema et al (109). Eine dosis- und zeitabhängige Endothelzellapoptose wurde ohne Zytokin-vorstimulation durch alleinige PR3-Applikation erreicht, wobei die PR3-Bindung an die Endothelzellen über Rezeptoren oder elektrische Anziehung erklärt wird. Nach zusätzlicher Inkubation mit PR3-ANCA-IgG's wurde die Apoptose verstärkt, abgeschwächt oder nicht beeinflusst (109). Daouk et al (23) wiesen eine Inhibition der PR3 durch Anti-PR3-ANCA nach. Diese Ergebnisse sprechen für die Theorie von unterschiedlichen **PR3-Epitopen**. Tatsächlich konnten Sommarin

et al (103) und Williams et al (121) experimentell mehrere PR3- Epitope ausfindig machen. Für die Antigenerkennung durch ANCA scheint die Glykosilierung der PR3 durch Oligosaccharide von Bedeutung zu sein, da rekombinante PR3 als bloßes Protein nicht von ANCA gebunden wird (122). Möglicherweise könnte ein hoher Glykosilierungsgrad der PR3 ähnlich des Blutgruppensystems mit einer erhöhten Antigenität verbunden sein. Eine direkte Assoziation von individueller PR3-Antigenität und Blutgruppenallel B (ausgeprägteste Glykosilierung) wäre bei gemeinsamer Nutzung der Transglykosidasegene gegeben.

Eine pathogenetische Rolle der **Monozyten** wird bisher in der Zytokinproduktion gesehen. TNF alpha-geprimte Monozyten weisen ebenfalls membranständige PR3 auf. Nach Bindung von PR3-ANCA's setzen sie IL8 frei, einen Neutrophilenaktivator (89). Entscheidend dafür ist ein Crosslinking der ANCA's zwischen Fcgamma-Rezeptor und PR3, da Fab-Fragmente keine IL8-Ausschüttung zur Folge hatten. Der Prozeß wurde zu 80 % durch Alpha1 AT inhibiert (89).

Leung et al (58) demonstrierte beim Kawasaki-Syndrom eine komplement-abhängige **AECA-IgG bzw.-IgM-vermittelte Endothelzellyse** nach Zytokinpriming (IL1, TNF) der Endothelzellen. Neben ANCA wurden auch bei ca. 50% der Wegener-Patienten **AECA** nachgewiesen (68), ebenso wie bei anderen Vasculitiden/ Kollagenosen (94). Das Zielantigen ist bisher nicht definiert. Jedoch entwickelten mit **AECA-beimpfte** Mäuse ebenfalls Wegener-Symptome (68), was deren pathogenetische Rolle untermauert. Del Papa et al (26) zeigten experimentell die Stimulation von Adhäsionsmolekülen an Endotheloberflächen durch AECA von WG-Seren, konnten jedoch keine direkte Zytotoxizität der WG-AECA belegen.

Interessanterweise neigen ANCA-negative WG-Patienten bei AECA-Positivität eher zum **Relapse** als bei AECA-Negativität. Hintergrund dessen ist möglicherweise die Induktion von IL1, IL6 und IL8 nach Bindung von AECA an EC. Diese Zytokine regulieren die Expression von Adhäsionsmolekülen an EC und PMN (68).

Eine These zur Entstehung der WG-typischen Granulomformationen lieferte Moins-Teisserence et al mit einem genetischen Defekt der HLA-Klasse I-Molekül-Expression. Bei allen 5 WG-Patienten bestanden Defekte des Antigen

präsentierenden Transporters (**TAP**) mit nachfolgender HLA I Downregulation und der histologischen Präsenz von NK-Zellen (69).

Neben den typischen Granulomformationen fällt auch eine gewisse Thromboseneigung bei WG-Patienten auf (in unserem Kollektiv n=4). Den molekularbiologischen Hintergrund dafür liefern de Bandt et al (25). Experimentell konnte an Umbilikalvenen gezeigt werden, daß Anti-PR3-ANCA die endotheliale Expression von Tissue factor, einem Hauptinitiator der Koagulationskaskade, stimulieren (25).

Zusätzlich zu den humoralen Reaktionen sind auch T-Zellen in die autoimmunen Prozesse involviert (3, 13, 37, 61). Speziell bei WG-Patienten konnte eine Überproduktion von Interferon gamma und TNF alpha durch T-Zellen demonstriert werden (61). In der Gesamtheit aller autoimmunen Geschehnisse, die zur WG führen, stellen jedoch die Anti-PR3-ANCA nicht zuletzt wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität den Schlüssel zur Erkrankung dar.

Doch woher stammen diese hochspezifischen ANCA? Daß sie maßgeblich an der Pathogenese beteiligt sind, ist hinreichend bewiesen. Ist es eine normale Reaktion des Körpers auf die massive PR3-Ausschüttung, die bei Wegener-Patienten nicht ausreichend limitiert wird oder ist schon die Bildung pathologisch, z.B. im Sinne einer Kreuzreaktion zu fremden Antigenen? Patienten mit hepatischem Amöbenabszeß bildeten zu 97,4% cANCA (88). Folge einer Kreuzreaktion oder eines PR3-Überschusses bei Ineffektivität des Immunsystems, die Abszeßformation zu eliminieren? Ist es vielleicht die immunologische Standardstrategie, auf abszedierende Keime mit einer massiven PR3-Ausschüttung zu reagieren? Interessanterweise waren die cANCA-positiven Patienten mit den Amöbenabszessen nicht am Morbus Wegener erkrankt (88), im Gegensatz zu den mit Wegener-Serum beimpften Mäusen (100, 111). So müßte es also verschiedene Epitope für die Anti-PR3-Antikörper geben mit daraus resultierender unterschiedlicher Krankheitswertigkeit. Tatsächlich kam Taekema et al (109) aufgrund einer experimentellen Arbeit mit unterschiedlich ausgeprägten Endothelschädigungen nach Inkubation mit Anti-PR3-ANCA zu dem Schluß, daß vermutlich verschiedene Ziel-Epitope für die Anti-PR3-ANCA existieren. Wenn also rein spekulativ durch Kreuzantigenität zwischen Entamoeba-Epitopen und Staphylococcus-Epitopen [SA-Proteasen sind Proteinase 3-ähnlich, (56)] funktionell Anti-PR3-ANCA induziert würden, so

wären die Entamoeba-cANCA aufgrund eines anderen Epitops harmlos und serologischer Zufallsbefund, wohingegen die SA-cANCA beispielsweise die Inaktivierung von regulär freigesetzter PR3 durch alpha1 AT verhindern könnte. Oder diese präformierten SA-cANCA könnten bei einem unspezifischen Infekt, der in unserem Patientengut bei 78,6% durchschnittlich 3,3 Monate vor Ausbruch der WG beschrieben wurde, bei ansteigenden Zytokinlevels (91) und bei Zunahme der PR3-Expressionsdichte die genannten drei Wege zur PMN- und Endothelzell-Lyse bahnen. Der limitierte Verlauf bei einigen Patienten, z.T. mit endonasalem Staphylokokken- Nachweis, könnte durch einen fehlenden systemischen Akutinfekt nicht generalisiert sein. In diesen Fällen bestand jeweils unmittelbar vor Ausbruch der WG kein Infekt bzw. nur eitriger Schnupfen.

Entsprechend dieser Theorie müßten alle SA-positiven Patienten zumindest passager (und vielleicht nicht immer qualitativ und quantitativ relevante) Anti-PR3-ANCA bilden (was zu prüfen wäre). Wahrscheinlich sind oft die Kontaktzeiten mit dem Immunsystem durch früh einsetzende Antibiosen bei akuten Infektionen zu kurz, bzw. falls doch ANCA gebildet wurden, können sie postakut wegen fehlender Zytokine keinen Morbus Wegener mehr verursachen (in experimentellen Studien konnten die ANCA-aktivierten Effektorzellen nur bei höchster Zytokinkoinkubation die Endothelien lysieren, 67). Alpha1-Antitrypsin inhibiert die Proteinase 3, anschließend werden die Komplexe hepatisch eliminiert. Beispielsweise ist auch bei einer Sepsis die PR3-Expressiondichte auf den Neutrophilenmembranen durch Zytokinstimulation erhöht (20), was aber bei fehlenden disponierenden Faktoren nicht zur WG führt, weil z.B. alpha1-AT gegensteuert und die erst jetzt beginnende ANCA-Bildung limitiert.

Prädisponierend für eine überschießende Reaktion mit Mündung in den Morbus Wegener könnten sein:

- die individuelle bereits basal hohe PR3-Expressionsdichte (44)
- der lange (chronische) Trägerstatus einer subklinischen SA-Besiedlung (106) mit langen Immunkontakten zur Bildung präformierter Anti-PR3-ANCA mit relevanten Epitopspezifitäten und ohne Antibiose
- mit chronischer Bildung einer gewissen „Schwellenanzahl“ von Gedächtniszellen gegen kreuzreagierende SA-Proteasen (56)

- eine akute unspezifische Aktivierung des Immunsystems (die beschriebenen vorausgegangenen Infekte) mit steil ansteigenden Zytokinlevels und massiver PR3-Expression bzw. -freisetzung (67)
- PiZ-Allel-Positivität (in einer schwedischen Studie waren 18% bzw. 23% der getesteten Wegener-Patienten PiZ-Allel-Träger- versus 4,7% der Population), was mit einer Einschränkung der alpha1-AT-Level um 40% verbunden sein könnte (6, 31)
- Anhaltende Inaktivierung von alpha1-AT durch SA- Proteasen (87).

Die Induktion eines Morbus Wegener scheint also eine Frage des Zeitpunktes zu sein- des „richtigen“ Zeitpunktes einer unspezifischen Infektion mit akuter Aktivierung des Immunsystems unter der Voraussetzung einer „Schwellenanzahl“ von Gedächtniszellen mit präformierten Anti-PR3-ANCA. Zur Schaffung dieser Voraussetzung scheinen mir chronische lokale bakterielle Besiedlungen mit Kreuzantigenität zur Proteinase 3 bei lokaler Duldung (z.b. blutgruppenbedingt oder durch Schwächen in der lokalen Abwehr) bestens geeignet.

5. Zusammenfassung

Die Ursache der Wegenerschen Granulomatose (WG) ist ein multifaktorielles Geschehen auf der Basis exogener und endogener Faktoren. Diese retrospektive Case-Control-Studie (jeweils n=30) sollte pathogenetische Faktoren eruieren. Das Faktorenscreening umfaßte anamnestische Daten, die anhand standardisierter Fragebögen erhoben wurden, des weiteren Seroprävalenzen ausgewählter respiratorischer und persistierender Viren (ParvoB19, EBV, CMV, HHV6), intrazellulärer Bakterien (Chlamydien, Mykoplasmen) und Toxoplasmen sowie Haarmineralanalysen hinsichtlich des Cadmiumgehalts.

Berufsanamnestisch war keine signifikante Staubexposition der WG-Patienten nachweisbar. Die Mehrzahl der anamnestischen Daten blieb ohne kausale Bedeutung für die WG (Kinderkrankheiten, chronische Infektionen, Auslandsaufenthalte, Wohnverhältnisse, Haustiere ect.). Hinsichtlich der Immunkompetenz wurden ähnliche Infektzahlen pro Jahr, Infektbeschreibungen und Fieberhäufigkeiten angegeben (p jeweils >0,05). Nikotin als inhalative Noxe und Bluttransfusionen als mögliche Infektionsquelle schieden als WG-Trigger ebenfalls aus (in der Kontrollgruppe signifikant häufiger). In der WG-Gruppe fanden sich mehr Allergien (n= 10 versus 0, p=0,0011). Im Gegensatz zu Influenza-Schutzimpfungen waren kürzliche Tetanusimpfungen signifikant häufiger in der WG-Gruppe (n=4 versus 0, p=0,035). Sämtliche mikrobiologischen Untersuchungen erbrachten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die 15 Haaranalysen ergaben keine pathologische Cadmiumbelastung der WG-Patienten. Eine Neigung zu Mykosen durch zirkulierende ANCA bestätigte sich klinisch (experimentelle Hemmung der Granulozyten gegenüber Candida durch ANCA), was zum Teil das Outcome unserer Patienten verschlechterte. Hervorstechendes Ergebnis war die signifikante Überrepräsentanz der Blutgruppe B (31%) in der WG-Gruppe (Kontrollgruppe: 7%, Gesamtbevölkerung: 9%) zu ungunsten der Blutgruppe 0. Zwei der drei Patienten mit der Blutgruppe 0 zeigten einen limitierten Verlauf. Bekannt ist eine gewisse Immuntoleranz von mikrobiologischen Organismen mit der Wirtsblutgruppe ähnlichen Antigenen. Da bei WG-Patienten chronische nasale Staphylococcus aureus (SA)- Besiedlungen gehäuft auftreten, ist ein

Zusammenhang mit der Blutgruppe denkbar. Die intraindividuelle Verkettung prädisponierender Faktoren kann eine WG induzieren. Bereits die individuell basal hohe PR3 (Proteinase 3)-Expressionsdichte ist eine Prädisposition. Eine chronische SA-Besiedlung mit langen Immunkontakten ohne antibiotische Unterbrechung kann Grundlage zur Bildung präformierter Anti-PR3-ANCA mit relevanten Epitopspezifitäten sein (Kreuzreaktivität zu SA- Proteasen). Nach chronischer Bildung einer ausreichenden „Schwellenanzahl“ von Gedächtniszellen gegen kreuzreagierende SA- Proteasen kann die Endothelzell-Lyse bei akuter unspezifischer Aktivierung des Immunsystems (78,6 % unserer WG- Patienten berichteten im Vorfeld der WG über einen respiratorischen Infekt) mit steil ansteigenden Zytokinlevels und massiver PR3-Expression bzw. – freisetzung eingeleitet werden. Bei gleichzeitig bestehender PiZ-Allel-Positivität (signifikant häufiger bei WG) ergibt sich eine reduzierte PR3- Eliminierung. Hinzu kommt eine Inaktivierung von alpha1-Antitrypsin durch SA- Proteasen. Die Neigung zu Granulomformationen lassen sich durch Defekte des Antigen präsentierenden Transporters (TAP) mit nachfolgender HLA I Downregulation erklären. Die Induktion eines Morbus Wegener scheint also eine Frage des „richtigen“ Zeitpunktes einer unspezifischen Infektion mit akuter Aktivierung des Immunsystems unter der Voraussetzung einer „Schwellenanzahl“ von Gedächtniszellen mit präformierten Anti-PR3-ANCA zu sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Acha Orbea H.
Bacterial and viral superantigens: Role in autoimmunity.
Ann Rheum Dis 1993; **52**: S6-S16
2. Balding CE, Howie AJ, Drake-Lee AB, Savage CO.
Th2 dominance in nasal mucosa in patients with Wegener`s granulomatosis.
Clin Exp Immunol 2001; **125**: 332-9
3. Ballieux BE, van der Burg SH, Hagen EC, van der Woude FJ, Melief CJ, Daha MR.
Cell mediated autoimmunity in patients with Wegener`s granulomatosis.
Clin Exp Immunol 1995; **100**: 186-93
4. Ballieux BE, Zondervan KT, Kievit P, Hagen EC, van Es LA, van der Woude FJ, Daha MR.
Binding of proteinase 3 and myeloperoxidase to endothelial cells : ANCA-mediated endothelial damage through ADCC?
Clin Exp Immunol 1994; **97**: 52-60
5. Bartunkova J, Fucikova T, Tesar V, Janatkova I, Rychlik I, Sulkova S.
Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive sera inhibit candidacidal activity of granulocytes.
Exp Nephrol 1995; **3**: 58-60
6. Baslund B, Szpirt W, Eriksson S, Elzouki AN, Wiik A, Wieslander J, Petersen J.
Complexes between proteinase 3, alpha 1- antitrypsin and proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies : a comparison between alpha 1- antitrypsin PiZ allele carriers and non-carriers with Wegener`s granulomatosis.
Eur J Clin Invest 1996; **26**: 786-92
7. Behar S.M., Porielli S.A.
Mechanisms of autoimmune induction: The role of the immune response to microbial pathogens.
Arthritis Rheum 1995; **38**: 458-476
8. Berg PA.
Autoimmunerkrankungen- Neues zu Ätiologie, Diagnostik und Therapie.
Dt Aertztbl 1999; **96**: 905-9
9. Berger SP, Seelen MA, Hiemstra PS, Gerritsma JS, Heemskerk E, van der Woude FJ, Daha MR.
Proteinase 3, the major autoantigen of Wegener`s granulomatosis, enhances IL-8 production by endothelial cells in vitro.
J Am Soc Nephrol 1996; **7**: 694-701

10. Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, Papasteriades C, Drosos AA, Moutsopoulos HM.
Necrotizing vasculitis in Greece : clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients.
Br J Rheumatol 1997; **36**: 1059-66
11. Brons RH, Bakker HI, Van Wijk RT, Van Dijk NW, Muller Kobold AC, Limburg PC, Manson WL, Kallenberg CG, Cohen Tervaert JW.
Staphylococcal acid phosphatase binds to endothelial cells via charge interaction; a pathogenic role in Wegener`s granulomatosis?
Clin Exp Immunol 2000; **119**: 566-73
12. Brouwer E, Huitema MG, Mulder AH, Heeringa P, van Goor H, Tervaert JW, Weening JJ, Kallenberg CG.
Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener`s granulomatosis.
Kidney Int 1994, **45**: 1120-31
13. Brouwer E, Stegemann CA, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG.
T cell reactivity to proteinase 3 and myeloperoxidase in patients with Wegener`s granulomatosis.
Clin Exp Immunol 1994; **98**: 448-53
14. Carruthers DM, Watts RA, Symmons DP, Scott DG.
Wegener`s granulomatosis- increased incidence or increased recognition?
Br J Rheumatol 1996; **35**: 142-5
15. Chang L, Binos S, Savige J.
Epitope mapping of anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase antibodies.
Clin Exp Immunol 1995; **102**: 112-9
16. Corman LC, Staud R.
Association of Wegener`s granulomatosis with parvovirus B19 infection : comment on the concise communication by Nikkari et al.
Arthritis Rheum 1995; **38**: 1174-5
17. Cotch MF, Fauci AS, Hoffman GS.
HLA typing in patients with Wegener granulomatosis.
Ann Intern Med 1995; **122**: 635
18. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA.
The epidemiology of Wegener`s granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality and geographic disease distribution from population-based data sources.
Arthritis Rheum 1996; **39**: 87-91
19. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL.
Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo.
Clin Exp Immunol 1994; **95**: 244-50

20. Csernok E, Schmitt WH, Ernst M, Bainton DF, Gross WL.
Membrane surface proteinase 3 expression and intracytoplasmic immunoglobulin on neutrophils from patients with ANCA-associated vasculitides.
Adv Exp Med Biol 1993; **336**: 45-50
21. Csernok E, Szymkowiak CH, Mistry N, Daha MR, Gross WL, Kekow J.
Transforming growth factor-beta (TGF-beta) expression and interaction with proteinase 3 (PR3) in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)- associated vasculitis.
Clin Exp Immunol 1996; **105**: 104-11
22. Cuadrado MJ, D`Cruz D, Lloyd M, Mujic F, Khamashta MA, Hughes GR.
Allergic disorders in systemic vasculitis: a case-controlled study.
Br J Rheumatol 1994; **33**: 749-53
23. Daouk GH, Palsson R, Arnaout MA.
Inhibition of proteinase 3 by ANCA and its correlation with disease activity in Wegener`s granulomatosis.
Kidney Int 1995; **47**: 1528-36
24. Dauderer M.
Handbuch der Umweltgifte- Klinische Umwelttoxikologie für die Praxis.
Ecomed (Medizin- und Biowissenschaften) 2001.
25. De Bandt M, Ollivier V, Meyer O, Babin Chevaye C, Khechai F, de Prost D, Hakim J, Pasquier C.
Induction of interleukin-1 and subsequent tissue factor expression by anti-proteinase3- antibodies in human umbilical vein endothelial cells.
Arthritis Rheum 1997; **40**: 2030-8
26. Del Papa N, Guidali L, Sironi M, Shoenfeld Y, Mantovani A, Tincani A, Balestrieri G, Radice A, Sinico RA, Meroni PL.
Anti-endothelial cell IgG antibodies from patients with Wegener`s granulomatosis bind to human endothelial cells in vitro and induce adhesion molecule expression and cytokine secretion.
Arthritis Rheum 1996; **39**: 758-66
27. DeRemee RA.
Wegener`s granulomatosis.
Curr Opin Pulm Med 1995; **1**: 363-7
28. Dolman KM, Stegeman CA, van de Weil BA, Hack CE, von dem Borne AE, Kallenberg CG, Goldschmeding R.
Relevance of classic anti-neutrophil cytoplasm autoantibody (cANCA)- mediated inhibition of proteinase 3- alpha 1- antitrypsin complexation to disease activity in Wegener`s granulomatosis.
Clin Exp Immunol 1993; **93**: 405-10

29. Eckstein R.
Immunhämatologie und Transfusionsmedizin.
Gustav-Fischer-Verlag; 4., erweiterte Auflage 2001
30. Edberg JC, Wainstein E, Wu J, Csernok E, Sneller MC, Hoffman GS, Keystone EC, Gross WL, Kimberly RP.
Analysis of Fc gamma RII gene polymorphisms in Wegener`s granulomatosis.
Exp Clin Immunogenet 1997; **14**: 183-95
31. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander j, Eriksson S.
Strong link between the alpha 1-antitrypsin PiZ allele and Wegener`s granulomatosis.
J Intern Med 1994; **236**: 543-8
32. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, Durigon EL, Zaki SR, Leung DY, Harbeck RJ, Gelfand EW, Saulsbury FT, Hollister JR, et al.
Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent?
Lancet 1994; **343**: 1255-8
33. FriedmannS.M., Tumang J.P., Crow M.K.
Microbial superantigens as etiopathogenic agents in autoimmunity.
Rheum Dis Clin N Am 1993; **19**: 207-21
34. Fujinaga M, Chernaia MM, Halenbeck R, Koths K, James MN.
The crystal structure of PR3, a neutrophil serine proteinase antigen of Wegener`s granulomatosis antibodies.
J Mol Biol 1996; **261**: 267-78
35. Galperin C, Shoenfeld Y, Gilburd B, Esterre P, Meroni PL, Del Papa N, Halpern GM, Andriantsimahavandy A, Gershwin ME.
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chromomycosis.
Cli Exp Rheumatol 1996; **14**: 479-83
36. Gambini G, Leurini D.
Cadmium exposure and Wegener`s granulomatosis: case report.
Med Lav 1992; **83**: 349-51
37. Giscombe R, Grunewald J, Nityanand S, Lefvert AK.
T cell receptor (TCR) V gene usage in patients with systemic necrotizing vasculitis.
Clin Exp Immunol 1995; **101**: 213-9
38. Godeau B, Mainardi JL, Roudot Thoraval F, Hachulla E, Guillevin L, Huong Du LT, Jarrousse B, Remy P, Schaeffer A, Piette JC.
Factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in Wegener`s granulomatosis.
Ann Rheum Dis 1995; **54**: 991-4

39. Gross WL, Csernok E.
Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis.
Curr Opin Rheumatol 1995; **7**: 11-9
40. Gross WL, Hauschild S, Mistry N.
The clinical relevance of ANCA in vasculitis.
Clin Exp Immunol 1993; **93**(suppl 1): 7-11
41. Gross WL, Hauschild S, Schmitt WH.
Immundiagnostische und immunpathogenetische Bedeutung von Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörpern.
Dt Med Wschr 1993; **118**: 191-8
42. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, Lesavre P, Jacquot C, Bindi P, Bielefeld P, Desson JF, Detree F, Dubois A, Hachulla E, Hoen B, Jacomy D, Seigneuric C, Lauque D, Stern M, Lundy Boursier M.
A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener`s granulomatosis.
Arthritis Rheum 1997; **40**: 2187-98
43. Hagen EC, Stegeman CA, D`Amaro J, Schreuder GM, Lems SP, Tervaert JW, de Jong GM, Hene RJ, Kallenberg CG, Daha MR, et al.
Decreased frequency of HLA-DR13DR6 in Wegener`s granulomatosis.
Kidney Int 1995; **48**: 801-5
44. Halbwachs Mecarelli L, Bessou G, Lesavre P, Lopez S, Witko Sarsat V.
Bimodal distribution of proteinase 3 (PR3) surface expression reflects a constitutive heterogeneity in the polymorphonuclear neutrophil pool.
FEBS Lett 1995; **374**: 29-33
45. Hoffman GS.
Treatment of Wegener`s granulomatosis: time to change the standard of care?
Arthritis Rheum 1997; **40**: 2099-104
46. Hoffman GS, Fauci AS.
The vasculitidis. Wegener`s granulomatosis.
Kapitel **19**: 19.1-19.9
in Klippel JH, Dieppe PA.
Rheumatology.
St. Louis Mosby 1994
47. Hofmann T, Kainz J, Koc C, Smolle KH, Brunner G.
Isolierte einseitige Otitis mit Fazialisparese als Erstsymptom bei Wegener-Granulomatose. Ein ungewöhnlicher klinischer Verlauf.
Laryngorhinootologie 1998; **77**: 352-4

48. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, et al.
Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international conference.
Arthritis Rheum 1994; **37**: 187-92
49. Jennings JG, Chang L, Savage JA.
Anti-Proteinase 3 antibodies, their characterization and disease associations.
Clin Exp Immunol 1994; **95**: 251-6.
50. Kallenberg CG.
Renal disease- another effect of silica exposure?
Nephrol Dial Transplant 1995; **10**: 1117-9
51. Kallenberg CG, Stegeman CA, Tervaert JW.
Staphylococcus aureus, trimethoprim- sulfamethoxazole, and Wegener`s granulomatosis.
Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1996; **13**: 253-5
52. King WJ, Adu D, Daha MR, Brooks CJ, Radford DJ, Pall AA, Savage CO.
Endothelial cells and renal epithelial cells do not express the Wegener`s autoantigen, proteinase 3.
Clin Exp Immunol 1995; **102**: 98-105
53. Kirchner J, Raab HP, Langer F, Wigand R, Mitrou P, Jacobi V.
Einschmelzende Lungenherde im Verlauf einer ANCA-assozierten Vaskulitis: differentialdiagnostische Aspekte.
Aktuelle Radiol 1998; **8**: 114-8
54. Klaassen RJL, Goldschmeding R, Dolman KM, Vlekke ABJ, Weigel HM, Eeftink Schattenkerk JKM, Mulder JW, Westedt ML, Kr, Von Dem Borne AEG.
Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection.
Clin Exp Immunol 1992; **87**:24-30
55. Koldingsnes W, Gran JT, Omdal R, Husby G.
Wegener`s granulomatosis : long-term follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide.
Br J Rheumatol 1998; **37**: 659-64
56. Lawyer C, Henkle J, Bakir H.
Nasal carriage of staphylococcal infection in Wegener`s granulomatosis.
Ann Intern Med 1994; **121**: 74-5
57. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al.
The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener`s granulomatosis.
Arthritis Rheum 1990; **33**: 1101-7

58. Leung DYM, Geha RS, Newburger JW, Burns JC, Fiers W, Lapierre LA, Pober JS.
Two monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome.
J Exp Med 1986; **164**: 1958-72
59. Levy Y, Gilburd B, George J, Del Papa N, Mallone R, Damianovich M, Blank M, Radice A, Renaudineau Y, Youinou P, Wiik A, Malavasi F, Meroni PL, Shoenfeld Y.
Characterization of murine monoclonal anti-endothelial cell antibodies (AECA) produced by idiotypic manipulation with human AECA.
Int Immunol 1998; **10**: 861-8
60. Lie JT.
Wegener's granulomatosis : histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients.
Vasa 1997; **26**: 261-70
61. Ludviksson BR, Sneller MC, Chua KS, Talar Williams C, Langford CA, Ehrhardt RO, Fauci AS, Strober W.
Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th1-type T cell cytokine pattern : reversal with IL-10.
J Immunol 1998; **160**: 3602-9
62. Manepalli AN, Rush L.
Disseminated histoplasmosis and Wegener's granulomatosis.
South Med J 1998; **91**: 1156-8
63. Mascher B, Schmitt W, Csernok E, Tatsis E, Reil A, Gross WL, Seyfarth M.
Polymorphism in the tumor necrosis factor genes in Wegener's granulomatosis.
Exp Clin Immunogenet 1997; **14**: 226-33
64. Mayet WJ, Csernok E, Szymkowiak C, Gross WL, Meyer zum Büschenfelde KH.
Human endothelial cells express proteinase 3, the target antigen of anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis.
Blood 1993; **82**: 1221-9
65. Mayet WJ, Marker-Hermann E, Schlaak J, Meyer zum Büschenfelde KH.
Irregular cytokine pattern of CD4+ T lymphocytes in response to Staphylococcus aureus in patients with Wegener's granulomatosis.
Scand J Immunol 1999; **49**: 585-94
66. Mayet WJ, Meyer zum Büschenfelde KH.
Antibodies to proteinase 3 increase adhesion of neutrophils to human endothelial cells.
Clin Exp Immunol 1993; **94**: 440-6

67. Mayet WJ, Schwarting A, Meyer zum Buschenfelde KH.
Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (c-ANCA) on human endothelial cells.
Clin Exp Immunol 1994; **97**: 458-65
68. Meroni PL, Del Papa N, Raschi E, Panzeri P, Borghi MO.
Is there any pathogenic role for the anti-endothelial cell antibodies (AECA) in
autoimmune vasculitis?
J Biol Regul Homeost Agents 1997; **11**: 127-32
69. Moins-Teisserence HT, Gadola SD, Cella M, Dunbar PR, Exley A, Blake N,
Baykal C, Lambert J, Bigliardi P, Willemsen M, Jones M, Buechner S, Colonna M,
Gross WL, Cerundolo V.
Association of a syndrome resembling Wegener`s granulomatosis with low surface
expression of HLA class-I-molecules.
Lancet 1999; **354**: 1598-603
70. Montecucco C.
Role of ANCA in the pathogenesis of Wegener`s granulomatosis : a short review.
Monaldi Arch Chest Dis 1994; **49**: 323-6
71. Moosig F, Csernok E, Kumanovics G, Gross WL.
Opsonization of apoptotic neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
(ANCA) leads to enhanced uptake by macrophages and increased release of tumor
necrosis factor-alpha (TNF-alpha).
Clin Exp Immunol 2000; **122**: 499-503
72. Morcos M, Zimmermann F, Radsak M, Worner I, Kramer MD, Roland J, Hansch
GM, Andrassy K.
Autoantibodies to polymorphonuclear neutrophil elastase do not inhibit but enhance
elastase activity.
Am J Kidney Dis 1998; **31**: 978-85
73. Mukae H, Matsumoto N, Ashitani J, Mashimoto H, Kadota J, Nakazato M,
Kohno S, Matsukura S.
Neutrophil-related cytokines and neutrophil products in bronchoalveolar lavage fluid
of a patient with ANCA negative Wegener`s granulomatosis.
Eur Respir J 1996; **9**: 1950-4
74. Mulder A, Horst G, Limburg P, Kallenberg C.
Activation of neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is FcR
dependent.
Clin Exp Immunol 1993; **93**(suppl 1): 16
75. Muller Kobold AC, Kallenberg CG, Tervaert JW.
Leucocyte membrane expression of proteinase 3 correlates with disease activity in
patients with Wegener`s granulomatosis.
Br J Rheumatol 1998; **37**: 901-7

76. Nassonov E, Samsonov M, Beketova T, Semenkova L, Wachter H, Fuchs D.
Serum neopterin concentrations in Wegener`s granulomatosis correlate with vasculitis activity.
Clin Exp Rheumatol 1995; **13**: 353-6
77. Neyer U, Woss E, Neuweiler J.
Wegener`s granulomatosis associated with silicosis.
Nephrol Dial Transplant 1994; **9**: 559-61
78. Nigro G, Zerbini M, Krzysztofiak A, Gentilomi G, Porcaro MA, Mango T, Musiani M.
Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease.
Lancet 1994; **343**: 1260-1
79. Nikkari S, Mertsola J, Korvenranta H, Vainionpaa R, Toivanen P.
Wegener`s granulomatosis and parvovirus B19 infection.
Arthritis Rheum 1994; **37**: 1707-8
80. Nordmark G, Boquist I, Ronnblom L.
Limited Wegener`s granulomatosis with central nervous system involvement and fatal outcome.
J Intern Med 1997; **242**: 433-6
81. Nuyts GD, van Vlem E, de Vos A, Daelemans RA, Rorive G, Elseviers MM, Schurgers M, Segaert M, D`Haese PC, de Broe Me.
Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds : a cas-control study.
Nephrol Dial Transplant 1995; **10**: 1162-5
82. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffmann GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, Leavitt RY.
Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener`s granulomatosis.
Am J Respir Crit Care Med 1995; **151**: 795-9
83. Ohdama S, Matsubara O, Aoki N.
Plasma thrombomodulin in Wegener`s granulomatosis as an indicator of vascular injuries.
Chest 1994; **106**: 666-71
84. Papiha SS, Murty GE, Ad`Hia A, Mains BT, Venning M.
Association of Wegener`s granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers.
Ann Rheum Dis 1992; **51**: 246-8
85. Pettersson EE, Sundelin B, Heigl Z.
Incidence and outcome of pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in adults.
Cli Nephrol 1995; **43**:141-9

86. Pierpot HA, Heeringa P, Cohen TJW, Stegeman CA, Duits A, Kallenberg CGM. Fc-gamma-RIIa polymorphism and neutrophil activation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Clin Exp Immunol* 1995; **101**: 35
87. Potempa J, Watorek W, Travis J. The inactivation of human plasma alpha1-proteinase inhibitor by proteinases from *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem* 1986; **261**: 14330-4
88. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V, Jackson TF. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Exp Immunol* 1994; **97**: 48-51
89. Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP, Wewers MD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha 1-antitrypsin, and Fc gamma-receptors. *J Clin Invest* 1997; **100**: 1416-24
90. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B, Heller M, Gross WL. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener`s granulomatosis: long term outcome in 155 patients *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 1021-32
91. Reumaux D, Vosseveld PJ, Roos D, Verhoeven AJ. Effect of tumor necrosis factor-induced integrin activation on Fc gamma receptor II-mediated signal transduction : relevance for activation of neutrophils by anti-proteinase 3 or anti-myeloperoxidase antibodies. *Blood* 1995; **86**: 3189-95
92. Robache Gallea S, Morand V, Bruneau JM, Schoot B, Tagat E, Realo E, Chouaib S, Roman S. In vitro processing of human tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1995; **270**: 23688-92
93. Savage CO, Gaskin G, Pusey CD, Pearson JD. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies can recognize vascular endothelial cell-bound anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated autoantigens. *Exp Nephrol* 1993; **1**: 190-5
94. Savage COS, Pottinger BE, Gaskin G, Lockwood M, Pusey D, Pearson JD. Vascular damage in Wegener`s granulomatosis and microscopic polyarteriitis: presence of anti-endothelial cell antibodies and their relation to anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1991; **85**: 14-9
95. Schlesier M, Kaspar T, Gutfleisch J, Wolff Vorbeck G, Peter HH. Activated CD4+ and CD8+ T-cell subsets in Wegener`s granulomatosis. *Rheumatol Int* 1995; **14**: 213-9

96. Schneider A, Menzel J, Gaubitz M, Keller R, Luger N, Domschke W.
Colitis as the initial presentation of Wegener`s granulomatosis.
J Intern Med 1997; **242**: 513-7
97. Scholz JF, Wittgens H.
Arbeitsmedizinische Berufskunde.
Gentner Verlag Stuttgart; 2. Auflage 1992
98. Schwarting A, Schlaak JF, Wandel E, Meyer zum Buschenfelde KH, Mayet WJ.
Human renal tubular epithelial cells as target cells for antibodies to proteinase 3 (c-ANCA).
Nephrol Dial Transplant 1997; **12**: 916-23
99. Shoenfeld Y.
Common infections, idiotypic dysregulation, autoantibody spread and induction of autoimmune diseases.
J Autoimmun 1996; **9**: 235-9
100. Shoenfeld Y.
Idiotypic induction of autoimmunity: a new aspect of the idiotypic network.
FASEB J 1994; **8**: 1296-301
101. Sibelius U, Hattar K, Schenkel A, Noll T, Csernok E, Gross WL, Mayet WJ, Piper HM, Seeger W, Grimminger F.
Wegener`s granulomatosis : anti-proteinase 3 antibodies are potent inducers of human endothelial cells signaling and leakage response.
J Exp Med 1998; **187**: 497-503
102. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS.
An analysis of forty-two Wegener`s granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone.
Arthritis Rheum 1995; **38**: 608-13
103. Sommarin Y, Rasmussen N, Wieslander J.
Characterization of monoclonal antibodies to proteinase-3 and application in the study of epitopes for classical anti-neutrophil cytoplasm antibodies.
Exp Nephrol 1995; **3**: 249-56
104. Soto A, Jorgensen C, Oksman F, Noel LH, Sany J.
Endocarditis associated with ANCA.
Clin Exp Rheumatol 1994; **12**: 203-204
105. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM.
Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener`s granulomatosis.
N Engl J Med 1996; **335**: 16-20

106. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG.
Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis.
Ann Intern Med 1994; **120**: 12-7
107. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS.
Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety.
Arthritis Rheum 2001; **44**: 1149-54
108. Sturrock AB, Espinosa R 3d, Hoidal JR, Le Beau MM.
Localization of the gene encoding proteinase 3 (the Wegener's granulomatosis autoantigen) to human chromosome band 19p13.3.
Cytogenet Cell Genet 1993; **64**: 33-4
109. Taekema Roelvink ME, van Kooten C, Janssens MC, Heemskerk E, Daha MR.
Effect of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies on proteinase 3-induced apoptosis of human endothelial cells.
Scand J Immunol 1998; **48**: 37-43
110. Testa A, Audrain M, Baranger T, Sesboue R, Martin J, Esnault VLM.
Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and alpha 1- antitrypsin phenotype.
Clin Exp Immunol 1993; **93**(suppl 1): 16
111. Tomer Y, Gilburd B, Blank M, Lider O, Hershkovich R, Fishman P, Zigelman R, Meroni PL, Wiik A, Shoenfeld Y.
Characterization of biologically active antineutrophil cytoplasmic antibodies induced in mice. Pathogenetic role in experimental vasculitis.
Arthritis Rheum 1995; **38**: 1375-81
112. Tsushima K, Tanaka H, Urushihata K, Ogasawara H, Gono H, Takashi S, Tsukadaira A, Yamamoto H, Kaneki T, Yamaguchi S, Koizumi T, Fujimoto K, Ohkubo Y, Miyahara T, Kubo K.
A case of limited Wegener granulomatosis with hypereosinophilia.
Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000; **38**: 937-42
113. Valenti S, Vignolo C, Benevolo E, Braido F.
Mixed infection by *Staphylococcus* and *Candida*, and Wegener's granulomatosis.
Monaldi Arch Chest Dis 1996; **51**: 387-90
114. van der Pol W, van de Winkel JG.
IgG receptor polymorphism: risk factors for disease.
Immunogenetics 1998; **48**: 222-32
115. van Putten JW, van Haren EH, Lammers JW.
Association between Wegener's granulomatosis and *Staphylococcus aureus* infection?
Eur Respir J 1996; **9**: 1955-7

116. Varela JM, Fernandez Alonso J, Wichmann I, Calderon EJ.
Pneumocystis carinii investigation in patients with Wegener's granulomatosis.
Br J Rheumatol 1998; **37**: 349-50
117. Wang G, Hansen H, Tatsis E, Csernok E, Lemke H, Gross WL
High plasma levels of the soluble form of CD30 activation molecule reflect disease activity in patients with Wegener's granulomatosis.
Am J Med 1997; **102**: 517-23
118. West DC, Yaqoob M.
Serum hyaluronan levels follow disease activity in vasculitis.
Clin Nephrol 1997; **48**: 9-15
119. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J.
Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement.
J Am Soc Nephrol 1998; **9**: 842-52
120. Westman KW, Selga D, Bygren P, Segelmark M, Baslund B, Wiik A, Wieslander J.
Clinical evaluation of a capture ELISA for detection of proteinase-3 antineutrophil cytoplasmic antibody.
Kidney Int 1998; **53**: 1230-6
121. Williams RC jr, Staud R, Malone CC, Payabyab J, Byres L, Underwood D.
Epitopes on proteinase 3 recognized by antibodies from patients with Wegener's granulomatosis.
J Immunol 1994; **152**: 4722-32
122. Witko Sarsat V, Halbwachs Mearceli L, Almeida RP, Nusbaum P, Melchior M, Jamaledine G, Lesavre P, Descamps Latscha B, Gabay JE.
Characterization of a recombinant proteinase 3, the autoantigen in Wegener's granulomatosis and its reactivity with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies.
FEBS Lett 1996; **382**: 130-6
123. Zhang L, Jayne DR, Zhao MH, Lockwood CM, Oliveira DB.
Distribution of MHC class II alleles in primary systemic vasculitis.
Kidney Int 1995; **47**: 294-8

7. Thesen

1. Als Ursache der Wegenerschen Granulomatose (WG) wird ein multifaktorielles Geschehen auf der Basis eines exogenen, evtl. inhalativen Antigens und endogener, prädisponierender Faktoren vermutet.
2. Einen Anhalt für einen Kausalzusammenhang zwischen persistierenden Viren (Parvovirus B19, Epstein-Barr-Virus, Cytomegalie-Virus, Humanes Herpesvirus 6) bzw. Chlamydien-, Mykoplasmen- und Toxoplasma gondii-Infektionen und der Wegenerschen Granulomatose ergab diese Arbeit durch den Vergleich der Seroprävalenzen und PCR-Bestimmungen nicht.
3. Eine pathologische Cadmiumbelastung spielt in der Pathogenese der WG keine Rolle. Alle 15 analysierten Haarproben wiesen einen im Normbereich liegenden Cadmiumgehalt auf.
4. Es ist keine signifikante Mehrbelastung der WG-Patienten bezüglich der beruflichen Staubexposition (siliziumhaltige und organische Stäube, Schwer-/Metalle, Kohlenwasserstoffe, Schimmelsporen, Herbizide) festzustellen.
5. Ohne signifikante Bedeutung bleiben die Fragen zu Wohnverhältnissen, Haustieren, Kinderkrankheiten, jährlichen Infektzahlen und -beschreibungen, chronischen Infektionen einschließlich Mykosen/ Wurmerkrankungen, Fieberhäufigkeiten, Auslandsaufenthalten, Tonsillektomien und anderen Operationen.
6. Für die WG und Allergien, die in der Wegener-Gruppe signifikant häufiger angegeben wurden, gibt es möglicherweise die gleichen Prädispositionen (IL4 in nasaler Mukosa erhöht, Blutgruppenaffinität).
7. Bei der Entstehung des Morbus Wegener spielen die lokalen Interaktionen zwischen polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) und Endothelzellen unter Vermittlung von Proteinase 3 (PR3) und Anti-PR3-antinukleären

cytoplasmatischen Antikörpern (Anti-PR3-ANCA) eine zentrale Rolle. Erklärungsmodelle sind hierbei die ANCA-Zytokin-Sequenz-Theorie mit Crosslinking der ANCA und die ANCA-vermittelte, komplementunabhängige antibody-dependent cellular cytotoxicity.

8. Neben der ANCA-vermittelten gibt es auch eine Anti-Endothelialzell-Antikörper (AECA)-vermittelte komplementabhängige antibody-dependent cellular cytotoxicity, die mit Morbus-Wegener-typischen Symptomen einhergeht. Das Zielantigen der AECA ist bisher nicht definiert.
9. Das immunologische Geschehen mündet in der Bildung von Granulomformationen, die Neigung dazu läßt sich mit dem Major Histocompatibility Complex (MHC) I-Defekt bei WG-Patienten (n=5) erklären.
10. Endogen zum Morbus Wegener prädisponierend ist die native PR3-Expressionsdichte sein. Das Verhältnis von PR3-exprimierenden zu PR3 negativen PMN variiert individuell sehr stark (0 bis 95 % in der Normalpopulation), ist zeitlich konstant und steigt proportional nach Stimulation.
11. Eine weitere endogene Prädisposition ist das PiZ- Allel. Bei Wegener-Patienten ist der Anteil von PiZ- Allel- Trägern erhöht, was mit einem reduzierten alpha 1-Antitrypsin-Level einhergehen kann.
12. Innerhalb unserer Patientengruppe zeigte sich eine signifikante Überrepräsentanz der Blutgruppe B zu ungunsten der Blutgruppe O. Medizingeschichtlich bekannt ist die abgeschwächte Immunabwehr von mikrobiologischen Organismen mit der Wirtsblutgruppe ähnlichen Antigenen. Da bei WG-Patienten eine Neigung zu chronischen Staphylococcus-aureus-Besiedlungen in der Nasenschleimhaut besteht, kann dieser Fakt mit der Blutgruppenverteilung zusammenhängen.

13. Da die Erkrankung im nasopharyngealen Bereich initiiert wird, sollte die Schleimhautprotektion (IgA, Lysozym) bei WG-Patienten generell untersucht werden. Bei den Patienten der Blutgruppe 0 können andere Schwächen in der lokalen Abwehr der Mukosa zur Staphylococcus-aureus-Persistenz führen.
14. Auffällig in unserem Patientengut war eine serologische oder Gewebs-Eosinophilie bei 40% (n=12) im Vorfeld oder kurz nach Diagnosestellung, was auch in der Literatur beschrieben ist. Das kann Hinweis auf die Rekonvaleszenzphase einer bakteriellen Infektion sein (oder gar eines chronischen Trägerstatus von Staphylococcus aureus).
15. Chronische Staphylococcus aureus-Besiedlungen im nasopharyngealen Bereich, die in Wegener-Kollektiven häufiger sind und höhere Relapsequoten verursachen, können aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen Staphylokokken-Proteasen und der Proteinase 3 funktionelle Anti-PR3-ANCA induzieren.
16. Möglicherweise kommen auch Klebsiellen als Wegener-Trigger in Betracht. Bei 3 Patienten ließen sich Klebsiellen im Rachenabstrich nachweisen.
17. Die Induktion einer WG kann sich so erklären, daß auf der Basis dieser „präformierten Antikörper“ (initial gegen Staphylococcus aureus mit Kreuzreaktivität zur PR3) bei einer massiven PR3- und Zytokinfreisetzung im Rahmen einer akuten, unspezifischen Infektion die ANCA-vermittelte zytotoxische Endothelzell-Lyse eingeleitet wird. Experimentell wurde gezeigt, daß für die Effektivität der EC-Lyse hohe Zytokinlevel notwendig sind. Solch ein „auslösender“, zumeist respiratorischer Infekt wurde auch von 79% dieser Wegener-Patienten durchschnittlich 3 Monate vor der WG beschrieben. Voraussetzung für die Induktion der WG erscheint eine „Schwellendosis“ von Gedächtniszellen bzw. Anti-PR3-ANCA zum Zeitpunkt der akuten Immunstimulation.
18. Der Aufrechterhaltung der ANCA-vermittelten zytotoxischen Endothel-Lyse dient bei noch bestehender Staphylokokkenbesiedlung die alpha1-AT-Inaktivierung durch Staphylokokken-Proteasen.

19. ANCA ohne Krankheitswert werden auch bei hepatischen Amöbenabszessen (hier mit hohem Anteil PR3-Spezifität) und Chromomykosen gebildet. Entscheidend für die (fehlende) Krankheitswertigkeit sind unterschiedliche Zielepitope der PR3, wofür experimentelle Studien sprechen.

20. Die Wegener-Patienten sind hinsichtlich mykologischer Infektionen risikobehaftet, insbesondere mit *Candida spec.*. Neben dramatischen klinischen Verläufen mit *Candida*-Beteiligung in unserem Patientengut wurde *in vitro* nachgewiesen, daß ANCA die Granulozyten um 60-70% in ihrer Funktion einschränken, *Candida albicans* zu vernichten

21. Zur serologischen Rezidiverkennung eignet sich bei noch fehlendem ANCA-Anstieg die Serumhyaluronsäure, die als interstitielles Polysaccharid ein sensitiver Marker für die Gewebszerstörung ist.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Kraatz für die Bereitstellung des Themas und für die Betreuung und Förderung der Arbeit.

Die serologische bzw. mikrobiologische Diagnostik wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt. Insbesondere Frau Prof. Dr. Mentel möchte ich für die wertvollen Hinweise und Frau Dr. Wegener sowie Frau Slotke und Frau Delakowitz für die beständige Unterstützung danken.

Dem Industrie-und Umweltlaboratorium Vorpommern, insbesondere Herrn Dipl.-Chem. Dr. H. Roßberg, danke ich für die qualitätsgesicherte Haaranalytik.

Mein besonderer Dank gilt allen, die mir bei der Patientenrekrutierung in ambulanten und stationären Einrichtungen behilflich waren wie Frau Dipl. med. S. Ahrendt, Herrn Dr. Brietzke, Frau Dr. Mitzner, Frau Dr. Benkenstein, Herrn Dr. Brachwitz, Herrn Dr. Kröger, Herrn Dr. Bahlmann und Herrn Dr. Middelstädt.

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt zu haben.

Die eingereichte Dissertation wurde bisher an keiner anderen Fakultät vorgelegt. Es liegt weder eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vor, noch wurde ein Promotionsverfahren erfolglos beendet.

Grimmen, den 22.05.2002

10. Tabellarischer Lebenslauf

Geburtsdatum	17.03.1974
Geburtsort	Rostock
Eltern	Margret Matthies, Lehrerin
Kinder	1 Tochter (5 Jahre)
1980 - 1990	Polytechnische Oberschule Grimmen
1990 - 1992	Gymnasium Grimmen -Ablegen des Abiturs-
1992 - 1994	Vorklinik und Physikum an der Ernst-Moritz- Arndt-Universität Greifswald
1994 - 1997	Klinische Ausbildung an der Ernst-Moritz-Arndt- Universität Greifswald -Ablegen des 1. und 2. Staatsexamens-
1997 - 1998	Praktisches Jahr an der Klinik für Innere Medizin, der Klinik für Chirurgie und der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Ernst- Moritz-Arndt-Universität Greifswald
1999 - 2000	Ärztin im Praktikum an der Klinik für Innere Medizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
seit Oktober 2000	Assistenzärztin an der Klinik für Innere Medizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald