



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Epidemiologie der Antineutrophilen Zytoplasmatischen Antikörper
assoziierten Vaskulitiden: klinische und serologische Autoimmun-
phänomene bei Patienten und ihren Familienangehörigen**

Autor: Marcella Bürkner
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. W. H. Schmitt

Die Wegenersche Granulomatose (WG) und die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) werden als ANCA-assoziierte systemische Vaskulitiden (AASV) bezeichnet. Die Ätiologie und Pathogenese der AASV sind - obwohl Gegenstand intensiver Forschung - weitgehend noch unverstanden. Die aktuellen Ergebnisse lassen auf ein komplexes, multifaktorielles Geschehen schließen. Genetische Faktoren sowie äußere, nichtinfektiöse und infektiöse Einflüsse begünstigen die Manifestation der Erkrankung und beeinflussen ihren Verlauf. Mehrfach wurde über eine Koinzidenz der AASV mit anderen Autoimmunerkrankungen berichtet. Vereinzelt wurde ein familiär gehäuftes Auftreten, aber auch eine AASV-Erkrankung bei genetisch nichtverwandten Familienmitgliedern beobachtet.

Im Rahmen des hier vorgestellten epidemiologischen Projektes wurden klinische und serologische Autoimmunphänomene sowie prädisponierende Umweltfaktoren bei WG- und MPA-Patienten sowie überhaupt erstmals bei genetisch verwandten Familienangehörigen und Lebenspartnern der Patienten untersucht. Zielsetzung war zum einen die Identifikation neuer bzw. die Bestätigung vorbeschriebener Umweltfaktoren mit vermuteter pathogenetischer Relevanz, zum anderen die Klärung der Frage, ob die Prävalenz von Auto-Antikörpern, Autoimmunsymptomen und -erkrankungen sowie Allergien bei genetisch verwandten Familienangehörigen signifikant höher als in der Normalbevölkerung ist.

Im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie wurde 56 Patienten, 145 genetisch verwandten Angehörigen und 39 Lebenspartnern nach der Matched-pairs-Technik jeweils eine Kontrollperson aus einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe gegenübergestellt. Alle Probanden wurden mittels eines strukturierten Interviews befragt. Zudem wurden eine umfangreiche autoimmunserologische Diagnostik und mikrobiologische Untersuchung eines Nasenabstrichs auf Staphylokokkus aureus durchgeführt.

Mit den Daten dieser Studie konnten für die Studienpopulation aus einer städtisch geprägten Region Deutschlands die schon zuvor in landwirtschaftlich geprägten Regionen beschriebenen Assoziationen der AASV mit Silikaten, Lösungsmitteln, Schwermetallen und Infektionen bestätigt werden. Landwirtschaftliche Expositionen zeigten erwartungsgemäß nur eine minimale Prävalenz. Nicht reproduziert werden konnte eine Assoziation mit Medikamenten und Impfungen. Auch eine Besiedelung des Nasenrachenraums mit Staph. aureus ist mit den Daten dieser Studie nicht als Risikofaktor zu werten. Eine sichere Identifikation neuer Einflussfaktoren war uns nicht möglich. Als mit der WG und MPA koinzident vorliegende Autoimmunerkrankungen wurden von den Patienten die rheumatoide Arthritis, die Hashimoto-Thyreoiditis sowie die Psoriasis angegeben. Serologisch fand sich eine signifikant erhöhte Prävalenz von CCP-AK (bei 12.5% der Patienten; $p = 0.02$), die bislang noch nicht beschrieben wurde. Aus den Daten bezüglich klinischer und serologischer Autoimmunphänomene lässt sich für die genetisch verwandten Angehörigen von AASV-Patienten kein genetisches Risikoprofil für Autoimmunität postulieren. Insbesondere in der serologischen Diagnostik kamen im Vergleich der genetisch verwandten Familienangehörigen mit einer bevölkerungsbezogenen Kontrollgruppe keine signifikant erhöhten Prävalenzen von Auto-AK zur Darstellung. Auffällig ist allerdings, dass die Prävalenz von Allergien bei den Familienangehörigen im Vergleich mit den Populationskontrollen und Patienten signifikant erhöht war.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse kann die Hypothese einer genetischen Risikokonstellation für eine aberrante Immunantwort aufgestellt werden. Bei einem genetisch prädisponierten Individuum können durch infektiöse oder nichtinfektiöse Triggerfaktoren entweder Allergien oder Autoimmunerkrankungen induziert werden.