

Aus der Transfusionszentrale  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur autoimmunen Genese  
der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin

der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt von

Marie-Luise Bärbel John  
aus Wiesbaden

Mainz, 2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>1.1. Thrombotisch thrombozytopenische Purpura</b> .....	1
1.1.1. Historischer Hintergrund .....	1
1.1.2. Pathophysiologie .....	1
1.1.3. Klinik .....	2
1.1.4. Therapie .....	3
<b>1.2. Humane Leukozytenantigene</b> .....	4
1.2.1. Funktion .....	4
1.2.2. Nomenklatur .....	5
<b>1.3. Zielsetzung</b> .....	5
<b>2. Material und Methoden</b> .....	8
<b>2.1. Material</b> .....	8
2.1.1. Serologische Bestimmung der HLA-Klasse I .....	8
2.1.1.1. Lymphozytenisolierung .....	8
2.1.1.2. Lymphozytotoxischer Test .....	8
2.1.2. Molekularbiologische Bestimmung der HLA-Klasse I und II .....	8
2.1.2.1. DNA-Isolierung .....	8
2.1.2.2. SSP-PCR .....	9
2.1.2.3. SSO-PCR .....	9
2.1.2.4. Gelelektrophorese .....	10
<b>2.2. Methoden</b> .....	10
2.2.1. Serologische Bestimmung der HLA-Klasse I .....	10
2.2.1.1. Testprinzip .....	10
2.2.1.2. Testdurchführung .....	10
2.2.2. Molekularbiologische Bestimmung der HLA-Klasse I und II .....	12
2.2.1.1. Testprinzip .....	12
2.2.1.2. DNA-Isolierung .....	12
2.2.1.3. SSP-PCR .....	13

2.2.1.4. SSO-PCR .....	15
<b>2.3. Spender und Proben</b> .....	<b>17</b>
2.3.1. Patientenkollektiv .....	17
2.3.2. Probengewinnung .....	17
<b>2.4. Fragebogen</b> .....	<b>18</b>
2.4.1. Rekrutierung des Patientenkollektivs .....	18
2.4.2. Beschreibung des Fragebogens .....	18
<b>2.5. Statistik</b> .....	<b>19</b>
2.5.1. Studiendesign .....	19
2.5.2. HLA-Bestimmung .....	20
2.5.2.1. Referenzwerte .....	20
2.5.2.2. Statistische Auswertung .....	20
2.5.3. Fragebogen .....	21
2.5.3.1. Statistische Auswertung .....	21
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1. HLA-Typisierung</b> .....	<b>22</b>
3.1.1. Patientenkollektiv .....	22
3.1.2. Datenanalyse .....	24
<b>3.2. Fragebogen</b> .....	<b>31</b>
3.2.1. Patientenkollektiv .....	32
3.2.2. Schubanzahl und schubassoziierte Faktoren .....	35
3.2.3. Krankheitsprävalenzen bei Patienten und Angehörigen .....	38
3.2.4. Infektionen und Allergien .....	46
3.2.5. Impfungen .....	48
3.2.6. Prävalenzvergleich ausgewählter Erkrankungen zwischen Patientenkollektiv und der Allgemeinbevölkerung .....	49
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>52</b>
<b>4.1. Patientenkollektiv</b> .....	<b>52</b>
<b>4.2. HLA-Typisierung</b> .....	<b>53</b>

---

<b>4.3. Fragebogen</b> .....	58
4.3.1. Schubanzahl und schubassoziierte Faktoren .....	58
4.3.1.1. Infektionen .....	59
4.3.1.2. Schwangerschaft .....	61
4.3.1.3. Medikamente .....	62
4.3.1.4. Psychische Belastung .....	63
4.3.1.5. Impfungen .....	63
4.3.1.6. Niereninsuffizienz .....	66
4.3.2. TTP im Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen .....	66
4.3.2.1. Hashimoto Thyreoiditis .....	67
4.3.2.2. Systemischer Lupus erythematodes .....	70
4.3.2.3. Immunthrombozytopenie .....	72
4.3.2.4. Psoriasis vulgaris .....	74
4.3.2.5. Glutensensitive Enteropathie .....	75
4.3.2.6. Weitere Autoimmunkrankheiten .....	76
4.3.2.7. Herz-Kreislauf-Erkrankungen .....	77
4.3.2.8. Maligne Tumore .....	77
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	79
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	81
<b>7. Anhang</b> .....	102

## Abkürzungsverzeichnis

ADAMTS13	a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains 13
ANA	Antinukleäre Antikörper
APC	Antigenpräsentierende Zellen
APS	Antiphospholipidsyndrom
dest	destilliert
CD	Cluster of differentiation
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSP	Downstream processing
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EHEC	Enterohämorrhagischer Escherichia coli
et al	und andere
Fa	Firma
GSE	Glutensensitive Enteropathie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
Ig	Immunglobulin
ITP	Immunthrombozytopenie
NaCl	Natriumchlorid
MHC	Major Histocompatibility Complex
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Plasmaaustauschtherapie
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SA-HRP	Streptavidin-Meerrettichperoxidase
SDS	20% Natriumdodecylsulfat-Lösung mit 1,0% ProClin® 150
SLE	Systemischer Lupus erythematoses

SSO	Sequenzspezifische Oligonukleotide
SSP	Sequenzspezifische Primer
SSPE	Natriumphosphat-Lösung mit NaCl, EDTA, 1,0% ProClin® 150
Taq	Thermus aquaticus
TBE	Tris-Borat-EDTA
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TMB	Tetramethyl-Benzidin
TTP	Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
UV	Ultraviolett
vWF	von Willenbrand Faktor
WHO	World Health Organisation

## Tabellenverzeichnis

2.1	Einteilung des Anteils positiver Lymphozyten nach Scorewerten .....	11
2.2	Amplifikationsprotokoll der SSP-PCR .....	14
2.3	Schema zur Vorbereitung der PCR-Reagenzien .....	15
2.4	Amplifikationsprotokoll für HLA-A/-B/-C/-DRB .....	15
2.5	Amplifikationsprotokoll für HLA-DRB1/-DQB1 .....	16
3.1	Statistischer Vergleich der Frequenzen bestimmter HLA-Allele zwischen TTP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung .....	24
3.2	Prävalenz verschiedener Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie thrombembolischer Ereignisse im Patientenkollektiv .....	45
3.3	Verteilung der restlichen Allergene im Patientenkollektiv .....	47
7.1	Statistischer Vergleich der Phänotypfrequenzen bestimmter HLA-Allele zwischen TTP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung .....	102
7.2	Prävalenzvergleich ausgewählter Erkrankungen zwischen TTP-Patienten und der Allgemeinbevölkerung .....	106
7.3	Häufigkeiten verschiedener Erkrankungen im Patientenkollektiv sowie Anteil der Patienten mit erkrankten Familienangehörigen .....	107

# 1. Einleitung

## 1.1. Thrombotisch thrombozytopenische Purpura

### 1.1.1. Historischer Hintergrund

Erstmals beschrieben im Jahr 1925 durch Eli Moschcowitz (1) in New York, stellt das Krankheitsbild der thrombozytisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) noch heute eine lebensbedrohliche Diagnose dar. Moschcowitz beschrieb den Fall eines 16-jährigen Mädchens mit Anämie, petechialen Hauteinblutungen und schnellem, letalem Krankheitsverlauf. Histologisch zeigten sich disseminierte mikrovaskuläre Thromben. Zunächst unter dem Namen Moschcowitz-Syndrom bekannt, war dieses Krankheitsbild für viele Jahrzehnte mit einer sehr schlechten Prognose und einer hohen Mortalität von 80-90% der betroffenen Patienten verbunden. Durch Einführung der Plasmaaustauschtherapie als Therapiestandard Ende der 1970er Jahre konnte die Prognose dieser lebensbedrohlichen Krankheit deutlich verbessert werden. Die Überlebensraten stiegen von ursprünglich 10-20% auf 80-90% an (2,3). Im Jahr 1982 wurde erstmals das Auftreten von ungewöhnlich großen von Willebrand Faktor-Multimeren (vWF-Multimere) im Blutplasma betroffener Patienten beschrieben und in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild gebracht (4). 1998 konnte schließlich das Fehlen der heute unter dem Namen ADAMTS13 („a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains 13“) bekannten Protease als pathophysiologische Ursache der TTP identifiziert werden (5).

### 1.1.2. Pathophysiologie

Der vWF ist ein in den Endothelzellen der Gefäße gebildetes Glykoprotein, welches als ultralanges Multimer ins Blut abgegeben wird. Seine physiologische Aufgabe besteht neben dem Transport des Komplementfaktors VIII in der Vermittlung von Thrombozytenadhäsion und -aggregation im Rahmen einer Gefäßwandschädigung. Unter den hohen Scherkräften in der Endstrombahn der Gefäße kommt es zur Entfaltung des vWF und somit zu einer Steigerung seiner Thrombozytenaggregationskapazität (6). Unter normalen Bedingungen spaltet ADAMTS13 diese ultralangen vWF-Multimere und verhindert so die Bildung multipler Mikrothromben in den terminalen Arteriolen und Kapillaren. Ist die Aktivität dieser

Protease vermindert oder nicht nachweisbar erfolgt eine Aggregation der ultralangen vWF-Multimere mit Thrombozyten. Dies führt zu einer netzartigen Verlegung des Gefäßlumens und durchfließende Erythrozyten werden mechanisch zerstört. Eine Thrombozytopenie, hämolytische Anämie und Ischämie der betroffenen Organe ist die Folge.

Das vielfältige klinische Erscheinungsbild sowie die häufigen Symptomüberschneidungen machen die Abgrenzung der TTP zu anderen thrombotischen Mikroangiopathien denkbar schwer. In der aktuellen Literatur (7,8) wird zwischen primärer und sekundärer TTP unterschieden. Die primäre Form wird ihrer Genese nach weiter unterteilt in eine idiopathische und eine hereditäre Form (Upshaw-Shulman-Syndrom (9)). Den weit größeren Anteil bildet die idiopathische TTP. Die häufig stark verminderte ADAMTS13-Aktivität beruht auf inhibitorischen Antikörpern gegen die Protease. Diese Autoantikörper binden an die cysteinreiche Region der ADAMTS13 und bewirken so den Verlust ihrer proteolytischen Aktivität. Hauptsächlich handelt es sich um IgG-Autoantikörper, aber auch IgM- und IgA-Autoantikörper wurden bereits beschrieben (10).

Sekundäre Formen der TTP sind in der Regel durch eine normale oder nur leicht verminderte ADAMTS13-Aktivität von der primären Form abzugrenzen (11). Von stark verminderter ADAMTS13-Aktivität spricht man bei Werten  $<5-10\%$ . Normalwerte für ADAMTS13 werden mit  $65-150\%$  angegeben (8). Die sekundäre TTP tritt im Rahmen verschiedener Erkrankungen auf und kann durch bestimmte Medikamente, Gravidität oder Infektionen ausgelöst werden (12–14).

### **1.1.3. Klinik**

Bei einer Inzidenz der thrombotischen Mikroangiopathien von annähernd 4-7 Fällen pro eine Millionen Einwohner pro Jahr, stellt die TTP als eine unter diesen ein äußerst seltenes, bzw. selten richtig diagnostiziertes Krankheitsbild dar. Die autoimmune Form der TTP betrifft vor allem junge Erwachsene und tritt besonders häufig zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auf. Frauen und Dunkelhäutige sind dabei deutlich häufiger betroffen (15–17).

Aufgrund der Vielfalt der klinischen Symptome ist die korrekte Diagnose der TTP auch heute noch eine Herausforderung für Ärztinnen und Ärzte. Bedingt durch die

Ischämie verschiedenster Organe gestaltet sich das klinische Bild der TTP sehr bunt. Besonders häufig betroffen sind Gehirn und Herz, aber auch Niere, Pankreas und Mesenterium können Ischämie-bedingte Beschwerden verursachen (18). Patienten präsentieren sich mit neurologischen Defiziten, Nierenfunktionsstörungen, abdominalen und kardialen Beschwerden, aber auch allgemeinem Unwohlsein, grippeähnlichen Symptomen, Fieber und petechialen Blutungen (19). Hämatologisch lässt sich eine Coombs-negative hämolytische Anämie mit Thrombozytopenie nachweisen. Im Blutausstrich finden sich zusätzlich geschädigte Erythrozyten, sogenannte Fragmentozyten.

Aufgrund der schlechten Prognose bei verzögerter Therapieeinleitung sollte die Therapie bereits bei klinisch begründetem Verdacht auf einen akuten TTP-Schub begonnen werden.

#### **1.1.4. Therapie**

Seit ihrer Einführung Ende der 1970er Jahre gilt die Plasmaaustauschtherapie (PE) bis heute als Therapiestandard zur Behandlung der TTP (20–22). Der therapeutische Nutzen dieses Verfahrens erklärt sich zum einen durch Substitution der fehlenden ADAMTS13-Aktivität mit dem Spenderplasma, zum anderen durch Entfernung etwaiger Autoantikörper und ultralanger vWF-Multimere mittels Plasmapherese (23). Bei therapierefraktärem Verlauf und autoimmuner Genese können zusätzlich Immunsuppressiva, Splenektomie oder Immunglobuline (Ig) zum Einsatz kommen. Seit einigen Jahren wird vermehrt Rituximab, ein monoklonaler anti-CD20 Antikörper gegen B-Lymphozyten, als Mittel bei refraktären oder rezidivierenden Verläufen bei autoimmun-vermittelter TTP eingesetzt. Hier konnten bereits in mehr als 50% der berichteten Fälle Therapieerfolge verzeichnet werden, statistisch signifikante Ergebnisse stehen jedoch noch aus (24).

## 1.2. Humane Leukozytenantigene

### 1.2.1. Funktion

Besondere Bedeutung als prädisponierende Faktoren in der Genese autoimmuner Störungen wird der Gruppe der humanen Leukozytenantigene (HLA) zugesprochen. Diese Oberflächenmarker vermitteln innerhalb des Immunsystems die Unterscheidung zwischen eigen und fremd. Anhand ihrer Funktion lassen sich die HLA in drei Klassen einteilen, wobei nur die ersten zwei als Oberflächenmarker an der Antigenpräsentation im Immunsystem beteiligt sind. Die HLA-Klasse-I-Moleküle sitzen auf allen kernhaltigen Zellen und präsentieren dem Immunsystem Antigene, welche aus dem Zellinneren stammen. HLA-Klasse-II-Moleküle werden nur von spezialisierten Zellen des Abwehrsystems, den antigenpräsentierenden Zellen (APC) exprimiert und dienen der Präsentation exogen aufgenommener Antigene. HLA-Klasse-III-Moleküle kodieren für Proteine des Komplementsystems und sind in ihrer Funktion von den ersten beiden Klassen abzugrenzen. Um möglichst viele Antigene präsentieren zu können, werden die HLA-Merkmale durch mehrere Gene kodiert. Diese werden als Haupthistokompatibilitätskomplex („Major Histocompatibility Complex“, MHC) bezeichnet und liegen größtenteils auf Chromosom 6. Die HLA-Klasse-I-Gene werden weiter in die Isotypen HLA-A, -B und -C unterteilt. Bei den HLA-Klasse-II-Genen unterscheidet man die Isotypen HLA-DR, -DQ und -DP (25). Die starke Assoziation, die zwischen bestimmten Allelen verschiedener Genorte besteht, wird als Kopplungsungleichgewicht (englisch „Linkage Disequilibrium“) bezeichnet. Dieses Phänomen führt zu einer Differenz zwischen beobachteter und erwarteter Allelfrequenz: Die vorliegende Frequenz übersteigt die anzunehmende je nach Ausmaß der Assoziation deutlich. Solch ein Kopplungsungleichgewicht besteht beispielsweise zwischen HLA-DRB1\*11 und HLA-DQB1\*03, was dazu führt, dass beide Antigene besonders häufig gemeinsam in einem Haplotyp vorliegen (25). Da autoimmune Störungen auf einer Reaktion der körpereigenen Immunabwehr gegen körpereigene Zellen beruhen, liegt die Vermutung nahe, dass an diesem Vorgang eine Fehlregulation der Immunantwort durch die HLA maßgeblich beteiligt ist. Die genaue Bedeutung der HLA-Merkmale im Rahmen eines autoimmunen Geschehens ist bis heute nicht geklärt. Allerdings konnte für eine Reihe verschiedener Autoimmunkrankheiten ein gehäuftes Auftreten bestimmter HLA-Merkmale gezeigt werden (26).

## 1.2.2. Nomenklatur

Der MHC-Komplex gehört zu den polymorphsten Genen des Menschen. Die Notwendigkeit einer systematischen Nomenklatur führte bereits früh zur Einrichtung eines zentralen Ausschusses. Die Benennung neuer HLA-Gene/Allele und die Qualitätskontrolle der bereits bestehenden Nomenklatur unterliegt der Verantwortlichkeit der World Health Organisation (WHO). Die durch das WHO-Komitee vorgegebene HLA-Bezeichnung setzt sich aus folgenden Hauptteilen zusammen (27):

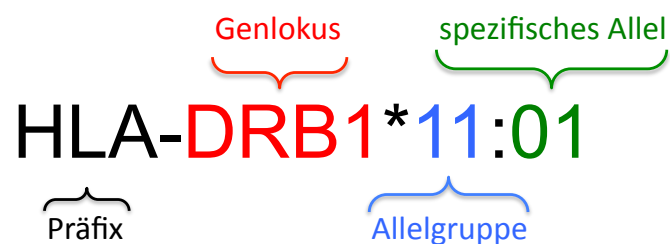


Abbildung 1.1: HLA-Nomenklatur laut WHO

Bis zur Entwicklung molekularbiologischer Methoden zur Sequenzierung der HLA-Merkmale auf DNA-Ebene wurden die verschiedenen Antigene serologisch durch immunologische Methoden definiert. In der Nomenklatur entspricht daher beispielsweise dem genetischen Merkmal HLA-DRB1\*11 das serologische Antigen HLA-DR11 (27).

## 1.3. Zielsetzung

Durch die Entdeckung inhibitorischer Autoantikörper als auslösende Faktoren der idiopathischen TTP (5,28) wurde der Grundstein zur Anerkennung dieser als eigenständige Autoimmunkrankheit gelegt. Oft treten Autoimmunkrankheiten gehäuft in ein und demselben Individuum auf (29,30), was eine genetische Prädisposition zur Entwicklung autoimmuner Störungen vermuten lässt. Auch die idiopathische TTP wurde bereits in Assoziation mit anderen autoimmunen Erkrankungen erwähnt (31–38). Eine Studie aus dem Jahr 2004 von Coppo et al. (39) beschreibt ein gehäuftes Vorkommen immunologischer Störungen bei TTP-Patienten mit stark verminderter ADAMTS13-Aktivität. So zeigte gut ein Drittel der untersuchten Patienten Anzeichen eines zweiten immunologischen Geschehens. Bei Patienten mit stark verminderter

ADAMTS13-Aktivität konnten zudem auffällig häufig antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen werden. Diese entstehen als Folge eines vermehrten Zellzerfalls, zum Beispiel im Rahmen verschiedener Autoimmunkrankheiten. Die genaue Stellung der TTP innerhalb der Vielzahl verschiedener autoimmuner Störungen ist bis dato noch nicht ausreichend erforscht. Groß angelegte Studien, welche die Bedeutung der TTP als immunologische Dysregulation näher beleuchten, fehlen bisher. Ein Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Zusammenhänge zwischen der autoimmunen TTP und weiteren immunologischen Störungen, wie Autoimmunkrankheiten, Allergien und vermehrter Infektneigung darzustellen. Dadurch könnte eine bessere und schnellere Identifizierung von Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko aufgrund prädisponierender Begleiterkrankungen erfolgen.

Auch die Bedeutung von Impfungen in der Genese der TTP soll näher untersucht werden. So finden sich in der aktuellen Literatur einige Fallberichte (40–45), die eine Influenza-Impfung als möglichen Auslöser einer TTP vermuten lassen.

Mit der Veröffentlichung eines Fallberichts über erworbene idiopathische TTP in eineiigen Zwillingen im Jahr 2004, wurde erneut Interesse an der Erforschung einer möglichen genetischen Prädisposition zur Ausbildung dieser thrombotischen Mikroangiopathie geweckt. Studt et al. (46) beschrieb den Fall von eineiigen Zwillingsschwestern, die beide im jungen Erwachsenenalter Autoantikörper gegen ADAMTS13 und in Folge dessen das klinische Bild einer idiopathischen TTP entwickelten. Eine angeborene Ursache (Genmutation) konnte ausgeschlossen werden. Bei beiden Schwestern trat die Krankheit aus völliger Gesundheit und ohne ersichtlichen Auslöser (Schwangerschaft, Medikamente, Infektion) auf, sodass Studt et al. noch zu identifizierende, genetische Faktoren als krankheitsinduzierend vermuteten.

Besondere Bedeutung als prädisponierende Faktoren vieler autoimmuner Störungen wird der Gruppe der HLA-Merkmale zugesprochen. Bereits 1994 wurde erstmals eine HLA-Typisierung bei Patienten mit autoimmuner TTP durchgeführt (47). In den folgenden Jahren wurde dieser Fragestellung jedoch wenig Aufmerksamkeit gewidmet, bis schließlich im Frühjahr 2010 fast zeitgleich zwei unabhängige Arbeiten zur Rolle der HLA im Krankheitsgeschehen der idiopathischen TTP veröffentlicht wurden (48,49). In beiden Studien konnte sowohl gehäuftes, wie auch vermindertes Auftreten bestimmter HLA-Allele im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgezeigt werden,

was auf einen prädisponierenden wie auch protektiven Effekt verschiedener HLA-Merkmale schließen ließ. Aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz der TTP weltweit (15–17), sind weitere Studien zur Bekräftigung dieser Zusammenhänge wünschenswert. Die Aufdeckung krankheitsassoziiertes HLA-Merkmale stellt daher ein Ziel der vorliegenden Arbeit dar. Dies soll mögliche Zusammenhänge zwischen TTP, HLA-Merkmalen und der Ausbildung weiterer Autoimmunkrankheiten aufzeigen und somit die Hypothese einer genetischen Prädisposition zur Ausbildung autoimmuner Störungen bekräftigen. Gegebenenfalls könnten prädisponierende HLA-Merkmale als weiteres Kriterium zur Diagnose einer autoimmunen TTP dienen und für den Kliniker die Abgrenzung zu anderen thrombotischen Mikroangiopathien vereinfachen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Material

#### 2.1.1. Serologische Bestimmung der HLA-Klasse I

##### 2.1.1.1. Lymphozytenisolierung aus heparinisiertem Blut

Zellkulturmedium RPMI 1640	<i>Fa. Invitrogen</i>
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS)	<i>Fa. Invitrogen</i>
Ficoll (Medium zur Dichtegradiententrennung)	<i>Fa. Greiner Bio-One</i>
Terasaki-Park-Medium	<i>Fa. BAG Health Care</i>
Pasteurpipette	<i>Fa. Ratiolab</i>
Zentrifugenröhrchen	<i>Fa. Greiner Bio-One</i>
Zentrifuge	<i>Fa. HettichLab</i>

##### 2.1.1.2. Lymphozytotoxischer Test

HISTO TRAY Typisierungsplatten	<i>Fa. BAG Health Care</i>
Kaninchenkomplement	<i>Fa. BAG Health Care</i>
Farbstoffgemisch Ethidiumbromid/Acridinorange	<i>Fa. Merck</i>
Feinsprüh-Pigmentfarbe	<i>Fa. Schmincke</i>
Inverses Fluoreszenzmikroskop	<i>Fa. Olympus</i>

#### 2.1.2. Molekularbiologische Bestimmung der HLA

##### 2.1.2.1. DNA-Isolierung aus Vollblut

QIAamp DNA Blood Mini Kit	<i>Fa. Quiagen</i>
Ethanol (96-100%)	<i>Fa. AppliChem</i>

---

Heizblock zur Lyse der Proben bei 56°C	<i>Fa. Kleinfeld</i>
Mikrozentrifuge	<i>Fa. Hettich</i>
Messzylinder (50ml)	<i>Fa. BRAND</i>
Vortex-Mischer	<i>Fa. Scientific Industries</i>

#### **2.1.2.2. SSP (Sequenzspezifische Primer)-PCR**

HISTO TYPE SSP-Kit	<i>Fa. BAG Health Care</i>
Taq-Polymerase 5U/μl (Nukleotidyltransferase, EC 2.7.7.7)	<i>Fa. Applied Biosystems</i>
Kolbenhubpipetten (0,5-1000 μl)	<i>Fa. Eppendorf</i>
Thermocycler	<i>Fa. PEQLAB</i>

#### **2.1.2.3. SSO (Sequenzspezifische Oligonukleotid)-PCR**

RELI™ SSO HLA-Typisierungskit	<i>Fa. Invitrogen</i>
Reagenzienkit zur Streifendetektion	<i>Fa. Invitrogen</i>
AutoRELI™ 48: Instrument zur automatischen Streifenbearbeitung	<i>Fa. Invitrogen</i>
AutoRELI™-Platte – Zwei-Streifen-Format	<i>Fa. Invitrogen</i>
Thermocycler	<i>Fa. PEQLAB</i>
Wasserbad 50 °C ± 1 °C	<i>Fa. Memmert</i>
De-ionisiertes Wasser	<i>Fa. B. Braun</i>
70% Ethanol	<i>Fa. BrüggemannChemical</i>

#### 2.1.2.4. Gelelektrophorese

DNA-Agarose (Gelstärke 2 - 2,5%)	<i>Fa. STARLAB</i>
0,5 x TBE-Puffer (45mM Tris, 45 mM Borat, 0,5 mM EDTA)	<i>Fa. Carl Roth</i>
Ethidiumbromid	<i>Fa. Merck</i>
Flachgelkammer mit Kämmen (mind. 25 Taschen)	<i>Fa. MWG-Biotech</i>
Spannungsgeber (200-300 V, 200 mA)	<i>Fa. MWG-Biotech</i>
DNA Längenstandard	<i>Fa. Inno-Train</i>
UV-Transilluminator (220-310 nm)	<i>Fa. Intas</i>
Videodokumentationssystem Gel iX Imager	<i>Fa. Intas</i>

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Serologische Bestimmung der HLA-Klasse I

#### 2.2.1.1. Testprinzip

Anti-HLA-Seren reagieren mit korrespondierenden, membrangebundenen Antigenen von humanen Lymphozyten. Der Zusatz von Kaninchenkomplement führt zu Strukturveränderungen der Zellmembran, sodass Ethidiumbromid in die Lymphozyten eindringen kann und den Zellkern anfärbt (positive Reaktion). Findet keine Antigen-Antikörper-Reaktion statt, bleibt die Zellmembran intakt. Die Zellen werden mit Acridinorange angefärbt (negative Reaktion).

#### 2.2.1.2. Testdurchführung

a) Lymphozytenisolierung:

Zunächst wurden 4 ml heparinisieretes (50 IE/ml) Blut mit 4 ml RPMI 1640 zur Steigerung der Zellausbeute verdünnt. Anschließend wurden ca. 6 ml dieses verdünnten Blutes in einem Zentrifugenröhrchen auf 4-5 ml Ficoll geschichtet. Nun wurde für 10 Minuten bei 3000 U/min (1550 x g) ohne Bremse zentrifugiert. Der

verbleibende Lymphozytenring wurde dann mit einer Pasteurpipette vorsichtig abgezogen und in ein beschriftetes Röhrchen mit 5-8 ml vorgelegter PBS überführt. Zum Waschen der Lymphozyten wurden diese für 5 Minuten bei 1200 U/min (248 x g) zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand abgeschüttet und die Restflüssigkeit mit einem Papiertuch vom Rand des Röhrchens abgesaugt. Nun wurden die Zellpellets mit Terasaki-Park-Medium resuspendiert und die optimale Zellzahl unter visueller Kontrolle eingestellt. Die Zellzahl betrug ca. 2000-3000 Zellen pro  $\mu\text{l}$ .

b) Lymphozytotoxischer Test:

In jede Kavität der auf Raumtemperatur (18-22°C) gebrachten HISTO TRAY-Platten wurde zunächst 1  $\mu\text{l}$  Lymphozytensuspension gegeben. Hierbei war darauf zu achten, dass sich Zellen und Antiseren gut verbinden. Dieser Ansatz wurde nun 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Kurz vor Gebrauch wurde das lyophilisierte Kaninchenkomplement mit 1-5 ml Aqua dest. rehydriert und 3,3  $\mu\text{l}$  dieser Lösung dem Reaktionsansatz zugegeben. Anschließend erfolgte erneut eine Inkubation bei Raumtemperatur für 60 Minuten. Nun wurden 3,3  $\mu\text{l}$  Acridinorange/Ethidiumbromid und anschließend 3,3  $\mu\text{l}$  Tusche hinzugefügt und 5-10 Minuten gewartet. Die Auswertung des Ansatzes erfolgte im inversen Fluoreszenzmikroskop. Der Anteil der positiven Lymphozyten an den Gesamtlymphozyten wurde als Scorewert angegeben:

**Tabelle 2.1: Einteilung des Anteils positiver Lymphozyten nach Scorewerten.**

<b>Score</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
% letale Zellen	0 – 10	11 – 20	21 -40	41 – 70	71 -100	nicht ablesbar

## **2.2.2. Molekularbiologische Bestimmung der HLA-Klasse I+II**

### **2.2.2.1. Testprinzip**

Grundlage beider Testverfahren ist die Amplifikation der Patienten-DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Bei der sequenzspezifischen Primer (SSP)-PCR wurden die für HLA-Merkmale kodierenden DNA-Abschnitte durch Nutzung sequenzspezifischer Primer in der PCR amplifiziert. Durch anschließende Auftrennung mittels Gelelektrophorese konnten die vorliegenden Amplikone nachgewiesen und anhand ihrer Länge bestimmten HLA-Merkmalen zugewiesen werden.

In der sequenzspezifischen Oligonukleotidsonden (SSO) -PCR erfolgte nach DNA-Amplifikation eine Hybridisierung der Biotin-markierten Proben-DNA mit sequenzspezifischen Oligonukleotidsonden. Anschließend wurden diese Komplexe in einer Farbreaktion sichtbar gemacht und bestimmten HLA-Merkmalen zugeordnet.

Das Testprinzip beruht auf einer Hybridisierungsreaktion zwischen immobilisierten, sequenzspezifischen Oligonukleotidsonden und chemisch denaturierten DNA-Einzelsträngen. Diese Biotin-markierten Amplikone binden an die SSO-Sonden, die eine komplementäre Zielsequenz enthalten und können so auf der Detektionsmembran erfasst werden. Um alle ungebundenen Amplikone zu entfernen, wird die Detektionsmembran nach der Hybridisierungsreaktion gründlich mit Waschpuffer gewaschen. Zur Auswertung wird der Membran Streptavidin-Meerrettichperoxidase (SA-HRP)-Konjugat beigefügt, welches an den Biotin-markierten Amplikonen bindet. Mittels Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) und Tetramethyl-Benzidin (TMB)-Substrat entsteht ein blauer Farbkomplex in Gegenwart von SA-HRP. Die sich ergebenden SONDENSIGNALE werden nun zur Auswertung mit der Kontrollsondenintensität und dem Reaktionsmuster aufgezeichnet.

### **2.2.2.2. DNA-Isolierung aus Vollblut**

Die DNA-Isolierung erfolgte unter Zuhilfenahme des QIAamp® DSP DNA Blood Mini Kit. Das Verfahren bestand aus vier Schritten:

- Lyse der Zellen in der Blutprobe:  
Die Proben wurden unter denaturierenden Bedingungen bei erhöhter Temperatur lysiert. Die Lyse erfolgte in Gegenwart des Lysepuffers und der QIAGEN Protease.
- Adsorption genomischer DNA an die QIAamp Mini Spinsäulen-Membran:  
Um die Adsorption der genomischen DNA an die QIAamp Mini Spinsäulen-Membran zu optimieren, wurden die Lysate zuerst mit Ethanol versetzt. Jedes Lysat wurde dann auf eine QIAamp Mini Spinsäule aufgetragen und mittels Zentrifugalkraft durch die Silicagel-Membran gesaugt, wobei die genomische DNA an die Membran gebunden wurde.
- Entfernen verbliebener Kontaminationen:  
Verbleibende Verunreinigungen wurden zuerst mit Waschpuffer 1 und anschließend mit Waschpuffer 2 wirksam entfernt, ohne die Bindung der genomischen DNA an die Membran der QIAamp Mini Spinsäulen zu beeinflussen.
- Elution reiner genomischer DNA:  
Die genomische DNA wurde mit 50-200 µl Elutionspuffer von der QIAamp Mini Spinsäule eluiert. Die eluierte DNA konnte nun direkt eingesetzt werden.

### 2.2.2.3. SSP-PCR

Dieser Test diente der Bestimmung von HLA Klasse I- und HLA Klasse II-Antigenen. Mit der schwach auflösenden (low resolution) SSP-PCR konnten die HLA-Merkmale A, -B, -C, -DR und -DQ bestimmt werden. Die hochauflösende (high resolution) SSP-PCR wurde zur Identifizierung der HLA-DRB1 und -DQB1-Allele genutzt.

#### a) DNA-Amplifikation:

Da die HISTO TYPE-Platten bereits die allelspezifischen Primer, Nukleotide sowie die Primer der internen Amplifikationskontrolle enthalten, wurde zunächst der im Kit enthaltene Master-Mix zusammengemischt und gründlich gevortext. Dieser bestand in Abhängigkeit von der Anzahl der Reaktionsmische aus 10 x PCR-Puffer, DNA-Lösung, Taq-Polymerase und Aqua dest. Anschließend wurden von diesem umgehend 10 µl auf die vorgefertigten Reaktionsansätze verteilt und die Gefäße mit den dafür vorgesehenen Deckeln dicht verschlossen. Nun wurden die

Reaktionsgefäße in den Cyclor gestellt und das PCR-Programm mit folgendem Amplifikationsprotokoll gestartet:

**Tabelle 2.2: Amplifikationsprotokoll der SSP-PCR.**

<b>Programm-Schritt</b>	<b>Temperatur</b>	<b>Zeit</b>	<b>Anzahl Zyklen</b>
Erste Denaturierung	96°C	5 Minuten	1 Zyklus
Denaturierung	96°C	20 Sekunden	5 Zyklen
Annealing+Extension	68°C	1 Minute	
Denaturierung	96°C	20 Sekunden	10 Zyklen
Annealing	64°C	50 Sekunden	
Extension	72°C	45 Sekunden	
Denaturierung	96°C	20 Sekunden	15 Zyklen
Annealing	61°C	50 Sekunden	
Extension	72°C	45 Sekunden	
Letzte Extension	72°C	5 Minuten	1 Zyklus

b) Gelelektrophorese:

Die Auftrennung und Auswertung erfolgte durch Elektrophorese über ein Agarose-Gel. Nach Beendigung der Amplifikation wurden die Proben dem Cyclor entnommen und die kompletten Reaktionsansätze vorsichtig in jeweils eine Tasche des Gels pipettiert. Für den späteren Größenvergleich wurde zusätzlich eine Tasche mit einem DNA-Längenstandard beladen. Die elektrophoretische Auftrennung erfolgte bei 10-12 V/cm für 20-40 Minuten. Nach abgeschlossenem Lauf wurde das komplette Gel 30-45 Minuten in einer Ethidiumbromid-Lösung angefärbt.

c) Dokumentation und Auswertung:

Zur Dokumentation wurde das Gel auf den UV-Transilluminator gelegt, mit dem Videodokumentationssystem fotografiert und ein Thermoprint angefertigt. Die Auswertung und Dokumentation der Ergebnisse erfolgte mit der Auswert-Software „SCORE“.

### 2.2.2.4. SSO-PCR

Mit diesem DNA-basierten Typisierungstest konnten die HLA Klasse I-Loci HLA-A, -B, -C, sowie die HLA Klasse II-Loci HLA-DRB1, -DRB-3, -4 und -5, und -DQB1 mit niedriger bis mittlerer Auflösung bestimmt werden.

a) DNA-Amplifikation:

Die Vorbereitung dieses Verfahrens erfolgte im Prä-PCR-Bereich. Die Reagenzien wurden nach folgendem Schema in die PCR-Röhrchen pipettiert und anschließend mit Deckeln verschlossen:

**Tabelle 2.3: Schema zur Vorbereitung der PCR-Reagenzien.**

<b>Kit-Größe</b>	<b>6,0 MgCl<sub>2</sub>-Lösung</b>	<b>Master-Mix</b>	<b>DNA; Positive Kontroll-DNA</b>
50 Test-Kit	15 µl	30 µl	15 µl
100/500/1000 Test-Kit	7,5 µl	15 µl	7,5 µl

Nun waren die Proben bereit zur Amplifikation und wurden im Post-PCR-Bereich in den Thermocycler gestellt. Dieser wurde wie folgt programmiert:

**Tabelle 2.4: Amplifikationsprotokoll für HLA-A/-B/-C/-DRB.**

<b>Schritt</b>	<b>Anzahl Zyklen</b>	<b>Temperatur</b>	<b>Zeit</b>
Zyklus	35	95°C	15 Sekunden
		60°C	45 Sekunden
		72°C	15 Sekunden
Verlängerung	1	72°C	5 Minuten
Einweichen	1	15°C	unendlich

Tabelle 2.5: Amplifikationsprotokoll für HLA-DRB1/-DQB1.

Schritt	Anzahl Zyklen	Temperatur	Zeit
Zyklus	35	95°C	15 Sekunden
		58°C	45 Sekunden
		72°C	15 Sekunden
Verlängerung	1	72°C	5 Minuten
Einweichen	1	15°C	unendlich

Nach korrekter Programmierung lief das Programm ca. 1,6 Stunden. Hiernach wurden die Proben dem Gerät entnommen und die Deckel vorsichtig abgelöst. In jeden Reaktionsansatz wurden nun 15 (100/500/1000 Test-Kit) - 30 µl (50 Test-Kit) Denaturierungslösung gegeben und durch mehrmaliges Auf- und Abpipettieren gemischt. Zur vollständigen Denaturierung wurde die Platte nun 10 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen.

b) Sondenhybridisierung und Streifendetektion:

Für die automatisierte Methode zur Sondenhybridisierung und Streifendetektion wurde das AutoRELI™ 48 Instrument verwendet. Zunächst mussten die verschiedenen Puffer vorbereitet werden. Für den Hybridisierungs- und Waschpuffer wurden de-ionisiertes Wasser, SSPE-Konzentrat und SDS-Konzentrat in genannter Reihenfolge gemischt. Der Citratpuffer entstand durch Mischung von de-ionisiertem Wasser mit Citrat-Konzentrat. Die zur Herstellung der Puffer nötigen Mengenangaben sind der Gebrauchsanweisung der Firma Invitrogen zu entnehmen.

Als nächstes wurde die Konjugat- und Substrat-Arbeitslösung vorbereitet. Die Mengenangaben hierfür, sowie das Nutzungsvolumen des AutoRELI™ für die jeweiligen Reagenzien sind der Gebrauchsanweisung der Firma Invitrogen zu entnehmen.

Schließlich wurde das Gerät AutoRELI™ vorbereitet. Dazu wurden die Teststreifen gemäß der Anleitung des Herstellers in das Gerät eingelegt und anschließend die Anweisung des Tastaturfelds beachtet. Bei entsprechender Aufforderung wurden 60 µl des denaturierten Amplikons in die entsprechende Vertiefung gegeben und der Test gestartet. Das AutoRELI™ führte nun den Test selbstständig durch.

c) Auswertung der Resultate:

Zur Auswertung wurden die vom Hersteller beigefügten Auswertungstabellen verwendet. Der HLA-Typ wurde durch das Lesen des Musters der positiven Signale (blaue Streifen) auf dem Typisierungstreifen zugeordnet.

## **2.3. Spender und Proben**

### **2.3.1. Patientenkollektiv**

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden 54 Patienten kaukasischer Abstammung auf HLA-Klasse I und II untersucht. Einschlusskriterium war die klinisch und laborchemisch gesicherte Diagnose einer idiopathischen TTP. Die Patienten zeigten die typische Trias aus Thrombozytopenie, hämolytischer Anämie und ZNS-Symptomatik. Der Nachweis von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 und einer Protease-Aktivität <5% sicherte die Diagnose. Klinisch zeigten die Patienten schwere Krankheitsverläufe mit vorwiegend neurologischen Symptomen. Eine Patientin erlitt im Krankheitsverlauf einen Herzinfarkt. Bei einer weiteren Patientin wurde zusätzlich ein hoher Titer antinukleärer Antikörper in Zusammenhang mit einem Sjögren-Syndrom nachgewiesen.

### **2.3.2. Probengewinnung**

Von jedem Patienten wurden 10 ml Heparin- und 2,5 ml EDTA-Blut zur HLA-Typisierung entnommen. Die serologische Analyse der HLA-Klasse I erfolgte durch Nutzung des lymphozytotoxischen Tests. Zur molekularbiologischen Bestimmung der HLA-Klasse II wurden die SSO-PCR und die SSP-PCR genutzt. Untersucht wurden die HLA-Klasse I-Loci A, B und C, sowie die HLA-Klasse II-Loci DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 und DQB1.

## **2.4. Fragebogen**

### **2.4.1. Rekrutierung des Patientenkollektivs**

In die Umfrage eingeschlossen wurden Patienten mit klinisch und laborchemisch gesicherter Diagnose einer erworbenen TTP, die sich zum Großteil zur Behandlung ihrer Erkrankung in der hämatologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz vorstellten. Diesen Patienten wurde der Fragebogen (Anhang 7.4) direkt zugesandt. Um auch Patienten zu erreichen, die nicht vor Ort in Behandlung waren, wurde das Studiendesign zusätzlich an dem jährlich stattfindenden TTP-Tag der Selbsthilfegruppe vorgestellt und der Fragebogen ausgeteilt. Zudem erklärte sich die Leitung der Selbsthilfegruppe freundlicherweise bereit, den Fragebogen auch online auf der Homepage zum Download bereitzustellen. Ein kleiner Teil der Fragebögen wurde durch Analyse von Patientenakten beantwortet. So konnten letztendlich insgesamt 76 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Da einige Patienten die Fragebögen nicht komplett ausgefüllt hatten, variierte die Fallzahl für die Beantwortung der einzelnen Fragestellungen.

### **2.4.2. Beschreibung des Fragebogens**

Die Erhebung der Daten erfolgte durch einen standardisierten Fragebogen. Als demografische Daten wurden Alter und Geschlecht der Patienten erhoben. Um eine Aussage über den Krankheitsbeginn und -verlauf geben zu können, wurde nach dem Datum der Erstdiagnose, der Schubhäufigkeit und schubassoziierten Faktoren (Variable „Ereignis vor Schub“) gefragt.

Zur Feststellung der Prävalenzen verschiedener immunologischer Störungen wurden die Patienten nach Vorkommen von Infekten, Allergien und in folgenden Themenkomplexen nach weiteren Erkrankungen gefragt:

1. Erkrankungen der Schilddrüse
2. Rheumatische bzw. Bindegewebserkrankungen
3. Systemischer Lupus erythematodes
4. Idiopathische thrombozytopenische Purpura oder andere thrombozytopenische Erkrankungen außer TTP

5. Diabetes mellitus Typ I oder Typ II
6. Morbus Bechterew
7. Multiple Sklerose
8. Psoriasis vulgaris oder andere Erkrankungen der Haut
9. Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse
10. Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)
11. Erbkrankheiten
12. Herz-Kreislauf-Erkrankungen
13. Sonstige, bisher nicht aufgeführte Erkrankungen

Alle Fragen wurden so konzipiert, dass sowohl die Erkrankung der eigenen Person, als auch die Erkrankung von Familienangehörigen bejaht/verneint werden konnte. Zudem wurde im Falle einer Zustimmung nach der genauen Diagnose gefragt und Platz für die eigenhändige Beantwortung gegeben.

Zur Untersuchung der Rolle von Impfungen als Krankheitsauslöser sollten die Patienten zudem Angaben bezüglich Datum und Art der bisher erhaltenen Impfungen machen.

## **2.5. Statistik**

### **2.5.1. Studiendesign**

Es handelt sich um eine zweiteilige Querschnittsstudie. Die Untersuchungen erfolgten an Individuen, welche an der autoimmunen Form einer TTP litten. Im ersten Teil wurden Frequenzen verschiedener HLA-Merkmale im Patientenkollektiv mit den Prävalenzen der entsprechenden Merkmale in der Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Fragestellung wurde confirmatorisch untersucht. Im zweiten Teil wurden anhand eines Fragebogens Prävalenzen verschiedener Erkrankungen im Patientenkollektiv ermittelt und ausgewählte Ergebnisse im Vergleich mit den zugehörigen Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung betrachtet. Die verschiedenen Fragestellungen wurden nur deskriptiv behandelt, weshalb die berechneten p-Werte nicht nach multiplem Testen adjustiert wurden und nur beschreibend zu verstehen sind. Bei der Beantwortung der einzelnen Punkte kann somit nicht von Signifikanzen, sondern nur von Tendenzen gesprochen werden.

## 2.5.2. HLA-Bestimmung

### 2.5.2.1. Referenzwerte

Als Referenz dienten die Werte deutscher Knochenmark- und Blutspender, erlangt über [www.allelefreqencies.net](http://www.allelefreqencies.net) (50). Diese wurden durch Mitarbeiter des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main sowie durch Mitarbeiter des Instituts für Immunologie des Universitätsklinikums Essen eingereicht.

### 2.5.2.2. Statistische Auswertung

Zur Datenerhebung wurde das Programm IBM® SPSS® Statistics Version 19 genutzt. Die Diagramme und Tabellen wurden sowohl mit IBM® SPSS® Statistics Version 19, als auch mit Microsoft® Excel® 2008 Version 12.0 erstellt. Die Altersverteilung im Patientenkollektiv wurde insgesamt sowie geschlechterspezifisch in Box-Plots aufgezeigt. Die Darstellung der Geschlechterverteilung erfolgte durch ein Balkendiagramm. Zur Identifizierung eines möglichen Unterschieds zwischen HLA-Frequenzen innerhalb des Patientenkollektivs und der Allgemeinbevölkerung wurden die Daten mit dem zweiseitigen Binomialtest verglichen und p-Werte bestimmt. Die Berechnung erfolgte durch das Statistik-Programm R Version 2.13.0. Die resultierenden p-Werte wurden nach multiplem Testen adjustiert. Hierzu wurde die Benjamini-Hochberg-Prozedur angewandt. Bei einem globalen Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  wurden adjustierte p-Werte  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angenommen. In solchen Fällen wurde die Nullhypothese „Es gibt keinen Unterschied in der Frequenz des untersuchten HLA-Allels zwischen Patientenkollektiv und Allgemeinbevölkerung“ verworfen. Bei auffälligen Ergebnissen wurden die Frequenzen der jeweiligen HLA-Allele sowohl im Patientenkollektiv als auch in der Allgemeinbevölkerung in einem vergleichenden Balkendiagramm dargestellt. Eine vollständige Auflistung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 7.1 im Anhang.

## 2.5.3. Fragebogen

### 2.5.3.1. Statistische Auswertung

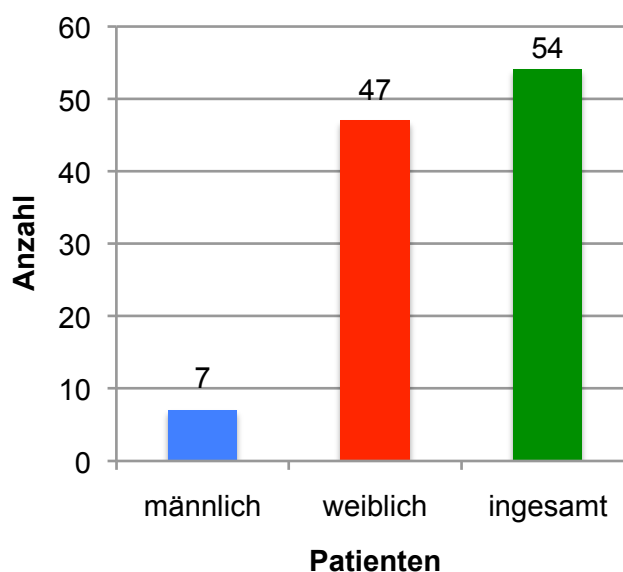
Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte unter Nutzung von IBM® SPSS® Statistics Version 19. Tabellen und Grafiken wurden sowohl mit SPSS® Statistics Version 19, als auch mit Microsoft® Excel® 2008 Version 12.0 erstellt. Zur Darstellung der Altersverteilung im Patientenkollektiv wurden die Messwerte Median, Minimum und Maximum sowohl insgesamt als auch geschlechterspezifisch berechnet. Auf diese Weise wurden auch die Variablen „Alter bei Erstdiagnose“ und „Schubanzahl“ untersucht und grafisch mittels Box-Plots verdeutlicht. Die Geschlechterverteilung wurde anhand eines Balkendiagramms aufgezeigt. Eine Analyse möglicher schubauslösender Faktoren, sowie häufig vorkommender Infekte erfolgte durch Darstellung der angegebenen Antworten nach Häufigkeiten in einem Balkendiagramm. Um eine Aussage über einen möglichen Unterschied in der Prävalenz verschiedener Erkrankungen zwischen Patientenkollektiv und Allgemeinbevölkerung geben zu können, wurden die Prävalenzen im Patientenkollektiv mit der entsprechenden Prävalenz innerhalb der Allgemeinbevölkerung verglichen. Als Referenzen dienten hauptsächlich Werte des Robert-Koch-Instituts. Auf die einzelnen Literaturangaben wird im Ergebnisteil genau verwiesen. Zur Auswertung wurde unter Verwendung des Statistikprogramms R Version 2.13.0 der zweiseitige Binomialtest genutzt. Die errechneten p-Werte wurden nicht nach multiplen Testen adjustiert und sind nur deskriptiv zu verstehen. Bei einem p-Wert  $\leq 0,05$  wurde eine Tendenz zum Verwerfen der Nullhypothese „Es gibt keinen Prävalenzunterschied der untersuchten Erkrankung zwischen Allgemeinbevölkerung und Patientenkollektiv“ angenommen. Die Ergebnisse wurden mit einem vergleichenden Balkendiagramm dargestellt. Bei Krankheitsgruppen, die zusammengefasst ausgewertet wurden, wurden die Häufigkeiten der einzelnen Kategorien zudem in Balkendiagrammen abgebildet. Vereinzelt wurden auch Tabellen zur deskriptiven Darstellung genutzt. Familiär vorkommende Erkrankungen wurden nur deskriptiv untersucht und die Häufigkeiten im Vergleich mit dem Patientenkollektiv in einem Balkendiagramm verdeutlicht. Um Impfungen als mögliche TTP-auslösende Faktoren identifizieren zu können, wurde der Zeitpunkt der Impfung mit dem der Erstdiagnose verglichen. Die Häufigkeiten der verschiedenen Impfungen im Patientenkollektiv wurden mit einem Balkendiagramm dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. HLA-Typisierung

##### 3.1.1. Patientenkollektiv

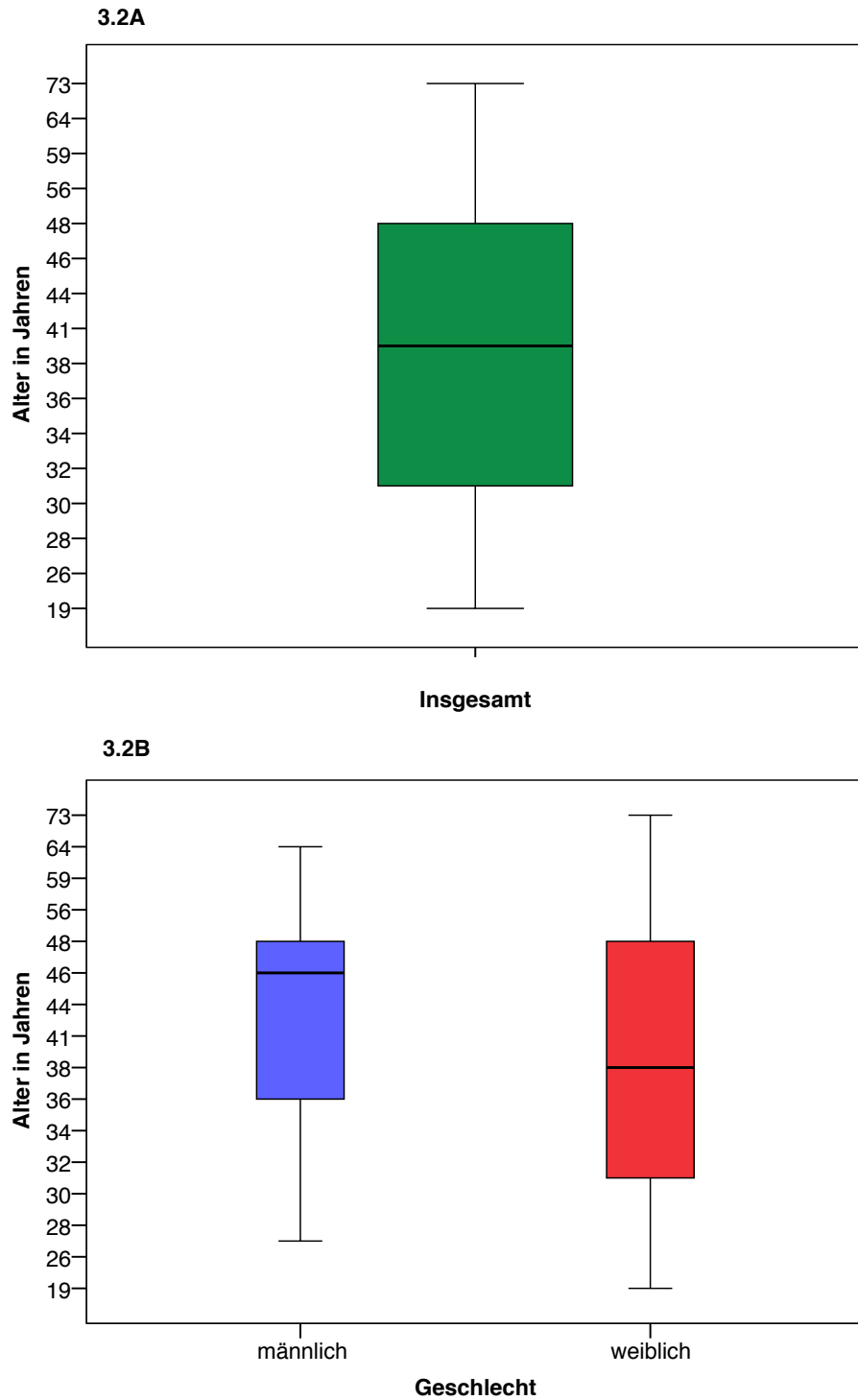
Das Patientenkollektiv umfasste 54 Patienten mit klinisch und laborchemisch gesicherter Diagnose einer idiopathischen thrombotisch thrombozytopenischen Purpura. Darunter waren 47 Frauen (87%) und 7 Männer (13%):



**Abbildung 3.1: Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs.**

Die Gesamtzahl aller in die Studie eingeschlossen Patienten wird durch den grünen Balken verdeutlicht. Der blaue Balken stellt die Anzahl männlicher Patienten, der rote Balken die der weiblichen Patienten dar.

Insgesamt ergab sich eine Altersspanne von 19 bis 73 Jahren mit einem medianen Alter von 38,5 und einem mittleren Alter von 42 Jahren. Innerhalb des weiblichen Patientenkollektivs lag das mediane Alter bei 38 Jahren bei gleicher Altersspanne. Im Mittel waren die Frauen 41 Jahre alt. Das mediane Alter der Männer betrug 46, das mittlere Alter 44 Jahre. Der jüngste Patient war 27, der älteste 64 Jahre alt (Abbildung 3.2):



**Abbildung 3.2: Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs.**

In Abbildung 3.2A ist die Altersverteilung in Jahren für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt (grüner Boxplot). Abbildung 3.2B gibt die nach Geschlechtern aufgetrennte Altersverteilung an. Der rote Boxplot zeigt die Altersverteilung der Frauen. Im blau unterlegten Boxplot ist die Altersverteilung der Männer dargestellt.

### 3.1.2. Datenanalyse

Zur Untersuchung der Rolle bestimmter HLA-Allele als prädisponierende oder protektive Faktoren in der autoimmunen Genese der TTP wurde bei 54 Patienten mit idiopathischer TTP eine HLA-Typisierung durchgeführt. Die Frequenzen der HLA-Allele im Patientenkollektiv wurden mit den entsprechenden Frequenzen innerhalb der Allgemeinbevölkerung verglichen, sodass eine von den zu erwartenden Werten abweichende Prävalenz bestimmter HLA-Allele innerhalb des Patientenkollektivs identifiziert werden konnte.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 7.1 im Anhang zu finden. Ein Auszug der Ergebnisse ist in Tabelle 3.1 dargestellt:

**Tabelle 3.1: Statistischer Vergleich der Frequenzen bestimmter HLA-Allele zwischen TTP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung (50).**

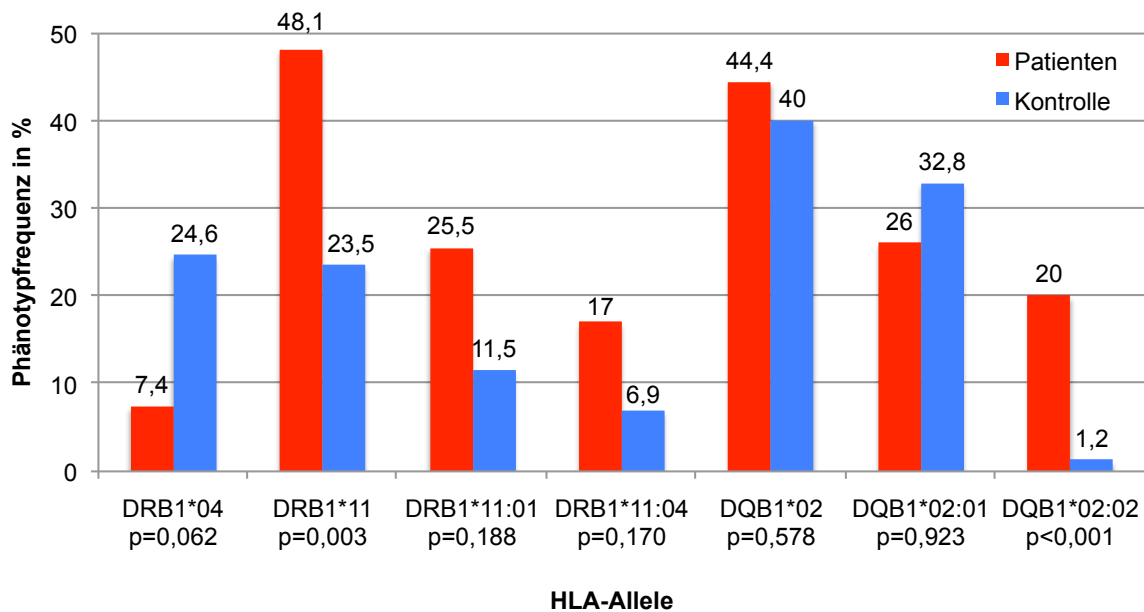
HLA-Allel	Frequenz der Patienten		Frequenz der Kontrolle		p <sub>corr</sub>
	Patientenzahl <sup>1</sup> N	% (n)	N	%	
<b>DRB1*04</b>	<b>54</b>	<b>7,4 (4)</b>	<b>11407</b>	<b>24,6</b>	<b>0,062</b>
<b>DRB1*11</b>	<b>54</b>	<b>48,1 (26)</b>	<b>11407</b>	<b>23,5</b>	<b>0,003</b>
DRB1*11:01	47	25,5 (12)	174	11,5	0,188
DRB1*11:04	47	17 (8)	174	6,9	0,170
DQB1*02	54	44,4 (24)	99-537 <sup>2</sup>	40 <sup>3</sup>	0,578
DQB1*02:01	50	26 (13)	174	32,8	0,923
<b>DQB1*02:02</b>	<b>50</b>	<b>20 (10)</b>	<b>174</b>	<b>1,2</b>	<b>&lt;0,001</b>

<sup>1</sup>Nicht alle Proben konnten hochauflösend typisiert werden. Daher variiert die Größe des Patientenkollektivs für bestimmte Allele.

<sup>2</sup>Stichprobengröße in den europäischen Nachbarländern Frankreich, Belgien, Österreich und den Niederlanden.

<sup>3</sup>Gemittelte Prävalenz in den europäischen Nachbarländern Frankreich, Belgien, Österreich und den Niederlanden.

Zur Verdeutlichung sind die Ergebnisse auch grafisch in Abbildung 3.3 dargestellt:



**Abbildung 3.3: Phänotypfrequenzen bestimmter HLA-Merkmale bei Patienten mit idiopathischer TTP im Vergleich mit den zu erwartenden Frequenzen in der Allgemeinbevölkerung (50).**

Die roten Balken repräsentieren die Frequenzen der untersuchten Antigene innerhalb des Patientenkollektivs. Zum Vergleich finden sich die Frequenzen der entsprechenden Merkmale innerhalb der deutschen Allgemeinbevölkerung und den europäischen Nachbarländern (DQB1\*02) in blau dargestellt. Die berechneten p-Werte sind der Vollständigkeit halber der Antigenbezeichnung unterstellt.

Wie aus Abbildung 3.3 hervorgeht, konnte für die HLA-Klasse-II-Allele DRB1\*11 und DQB1\*02:02 ein signifikant gehäuftes Auftreten innerhalb der Patientengruppe nachgewiesen werden. So wurden 20% (n=10) der Patienten als HLA-DQB1\*02:02-positiv identifiziert, wohingegen dieses Allel im Vergleichskollektiv nur zu 1,2% vorlag (p<0,001). Insgesamt konnte das aus HLA-DQB1\*02:02 resultierende Antigen DQB1\*02 bei 44,4% der 54 Patienten (n=24) nachgewiesen werden. Die statistische Analyse dieses Merkmals erfolgte aufgrund fehlender Referenzwerte für die deutsche Allgemeinbevölkerung nur im Vergleich mit der Prävalenz dieses Merkmals in europäischen Nachbarländern (Belgien, Frankreich, Österreich und den Niederlanden). Diese beträgt in den genannten Ländern etwa 40%. Da dies kaum von der beobachteten Frequenz des HLA-DQB1\*02 im Patientenkollektiv abweicht,

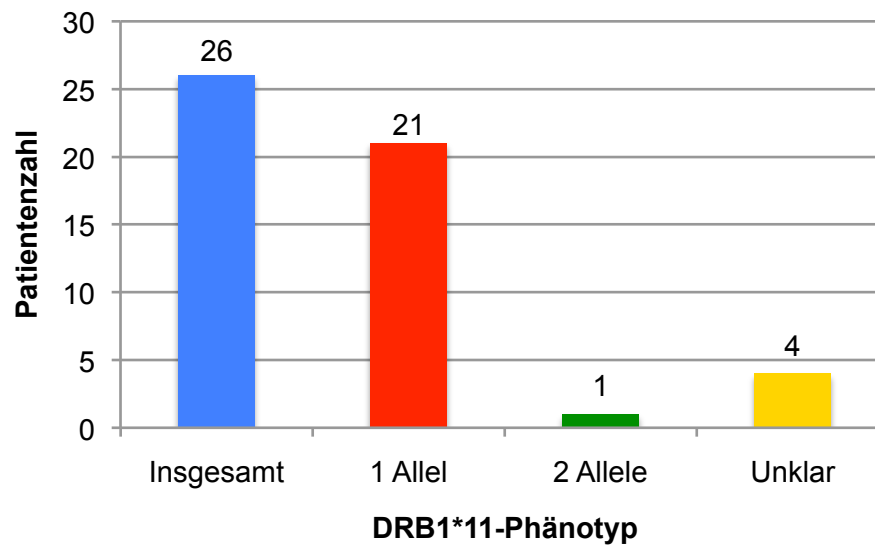
erbrachte der statistische Vergleich kein signifikantes Resultat ( $p=0,578$ ). Die hochauflösende Analyse identifizierte HLA-DQB1\*02:01 ( $n=13$  von 26, 54,2%) und HLA-DQB1\*02:02 ( $n=10$  von 24, 41,7%) als einzig vertretene Allele. Bei einem Patienten erzielte die hochauflösende Typisierung des HLA-DQB1\*02-Locus kein verwertbares Ergebnis. Da für HLA-DQB1\*02:01 im Prävalenzvergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung kein signifikantes Ergebnis erreicht wurde ( $p=0,923$ ), blieb HLA-DQB1\*02:02 das einzige signifikant häufig vorkommende DQB1\*02-Allel.

HLA-DRB1\*11 wurde bei 48,1% ( $n=26$  von 54) der Patienten nachgewiesen. Im Vergleichskollektiv lag dieser Wert bei nur 23,5% ( $p=0,003$ ). Nach hochauflösender Analyse von 19 der 26 DRB1\*11-positiven Patienten wurden DRB1\*11:01 ( $n=12$ ) und DRB1\*11:04 ( $n=8$ ) als hauptsächlich vertretene Subtypen identifiziert, wobei ein Patient Träger beider Allele war. Insgesamt exprimierten 25,5% ( $n=12$  von 47) der Patienten HLA-DRB1\*11:01 und 17% ( $n=8$  von 47) HLA-DRB1\*11:04. Verglichen mit den zu erwartenden Prävalenzen von 11,5% für DRB1\*11:01 und 6,9% für DRB1\*11:04 in der deutschen Allgemeinbevölkerung sind die beobachteten Werte erhöht. Dieser Häufigkeitsunterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p>0,1$  für beide).

Für HLA-DRB1\*04 zeigte sich mit einer Frequenz von 7,4% ( $n=4$  von 54) innerhalb des Patientenkollektivs im Vergleich zu 24,6% in der Kontrollkohorte ein vermindertes Vorkommen. Dieses Ergebnis war im statistischen Vergleich allerdings nicht signifikant ( $p=0,062$ ).

Alle weiteren HLA-Klasse-I und -Klasse-II-Allele zeigten keine auffälligen Häufigkeitsunterschiede ( $p>0,1$  für alle untersuchten Allele, Tabelle 7.1).

Die Analyse des DRB1\*11 Phänotyps der für dieses Antigen positiven Patienten ergab folgendes Resultat (Abbildung 3.4):

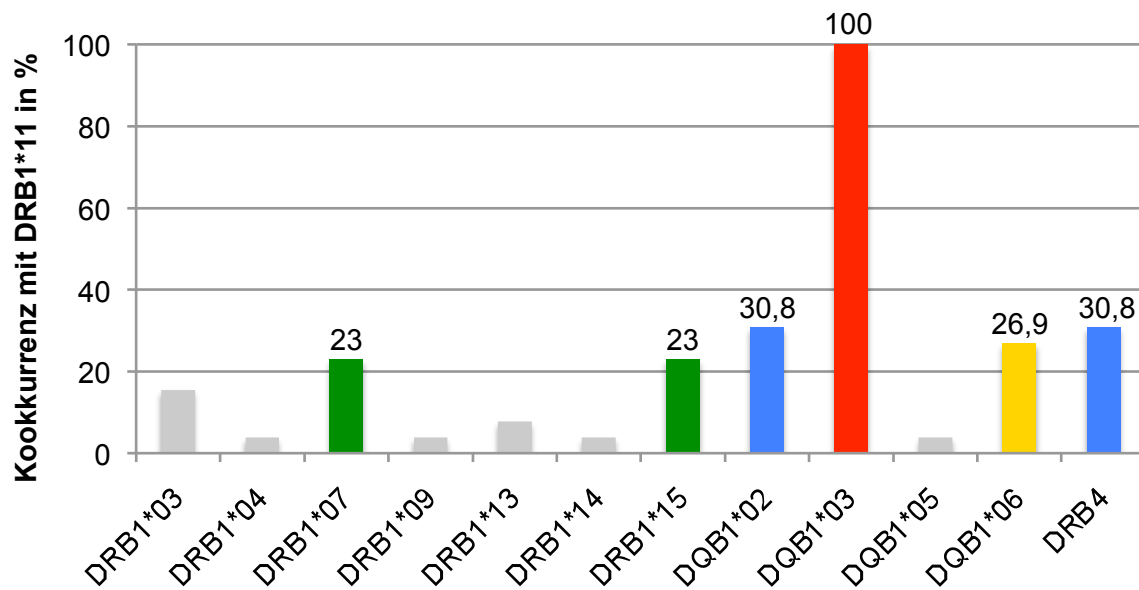


**Abbildung 3.4: Phänotypische Konstellation von DRB1\*11 innerhalb des Patientenkollektivs.**

Die Anzahl aller Patienten mit DRB1\*11 ist in blau abgebildet. Der rote Balken stellt die Anzahl der Patienten mit nur einem, der grüne Balken die mit zwei DRB1\*11-Allelen dar. Die Anzahl der Patienten, bei denen nur ein DR-Antigen (DRB1\*11) nachgewiesen werden konnte, ist in gelb dargestellt.

Insgesamt exprimierten 26 der 54 Patienten (48,1%) HLA-DRB1\*11. Bei 21 dieser 26 Patienten (80,8%) fand sich DRB1\*11 in Kombination mit einem zweiten, abweichenden DR-Antigen. Ein Patient exprimiert sowohl DRB1\*11:01 als auch DRB1\*11:04 und war somit heterozygot für HLA-DRB1\*11. In vier Fällen konnte nur ein DR-Merkmal (DRB1\*11) nachgewiesen werden. Durch das Fehlen der hochauflösenden Typisierung bleibt unklar, in welcher Konstellation die DRB1\*11-Allele vorlagen.

Die Zusammenstellung der phänotypisch gemeinsam mit DRB1\*11 auftretenden HLA-Merkmale zeigt Abbildung 3.5:



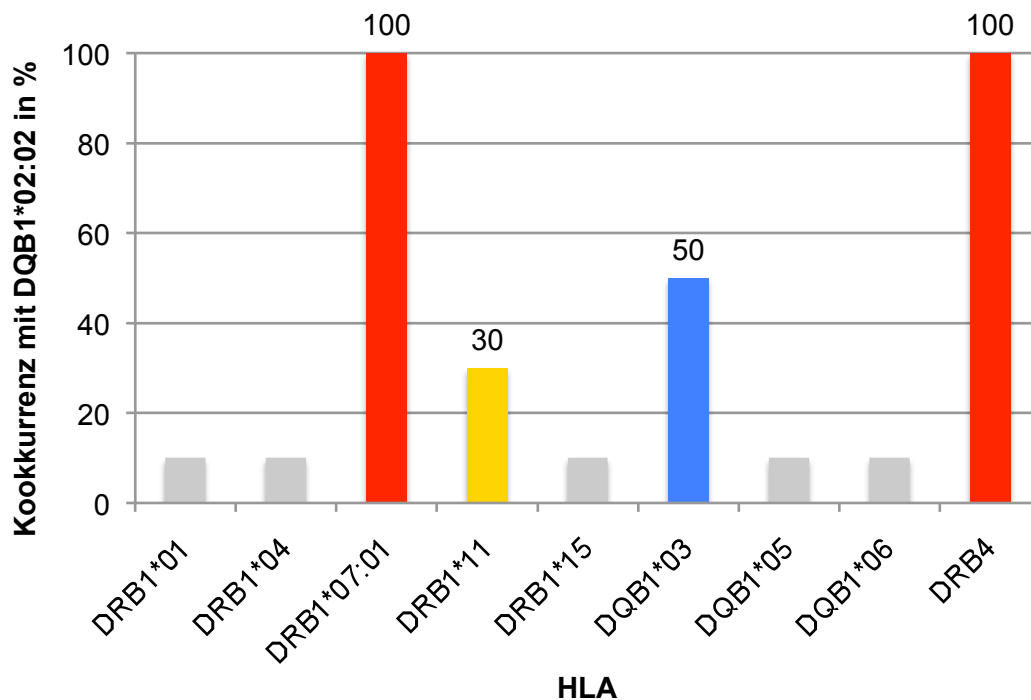
**Abbildung 3.5: Phänotypisch auftretende HLA-Allele bei DRB1\*11-positiven Patienten.**

Die verschiedenfarbigen Balken zeigen den Prozentsatz an Patienten, bei dem ein gemeinsames Vorkommen von HLA-DRB1\*11 und dem jeweiligen, dem Balken zugeordneten Allel festgestellt wurde. So exprimierten zum Beispiel alle DRB1\*11-positiven Patienten auch DQB1\*03 (roter Balken).

Auffällig war, dass alle DRB1\*11 positiven Patienten (n=26) zusätzlich das HLA-Merkmal DQB1\*03 aufwiesen. Die hochauflösende HLA-Analyse von 19 dieser 26 Patienten identifizierte HLA-DQB1\*03:01 als einzig auftretendes Allel. Im statistischen Vergleich konnte für HLA-DQB1\*03:01 jedoch keine signifikante Häufung festgestellt werden (n=22 von 47; 46,8% im Patientenkollektiv zu 36,8% in der Allgemeinbevölkerung;  $p > 0,6$ ).

Zudem zeigte sich HLA-DRB1\*11 vermehrt in Assoziation mit DQB1\*02 (30,8%, n=8 von 26). Auch DRB4 wurde bei 30,8% der DRB1\*11-positiven Patienten gefunden. Etwa 1/4 der DRB1\*11-positiven Patienten (26,9%, n=7) exprimierte auch DQB1\*06 und etwa 1/5 (23%, n=6) die Merkmale DRB1\*07, sowie DRB1\*15. Die restlichen Allele (DRB1\*03, -04, -09, -13, -14 und DQB1\*05) traten zu weniger als 20% (n=1-4) gemeinsam mit DRB1\*11 auf.

Für HLA-DQB1\*02:02 als zweites, signifikant häufig vorkommendes HLA-Merkmal ergab die Untersuchung der gemeinsam auftretenden Merkmale folgendes Bild (Abbildung 3.6):

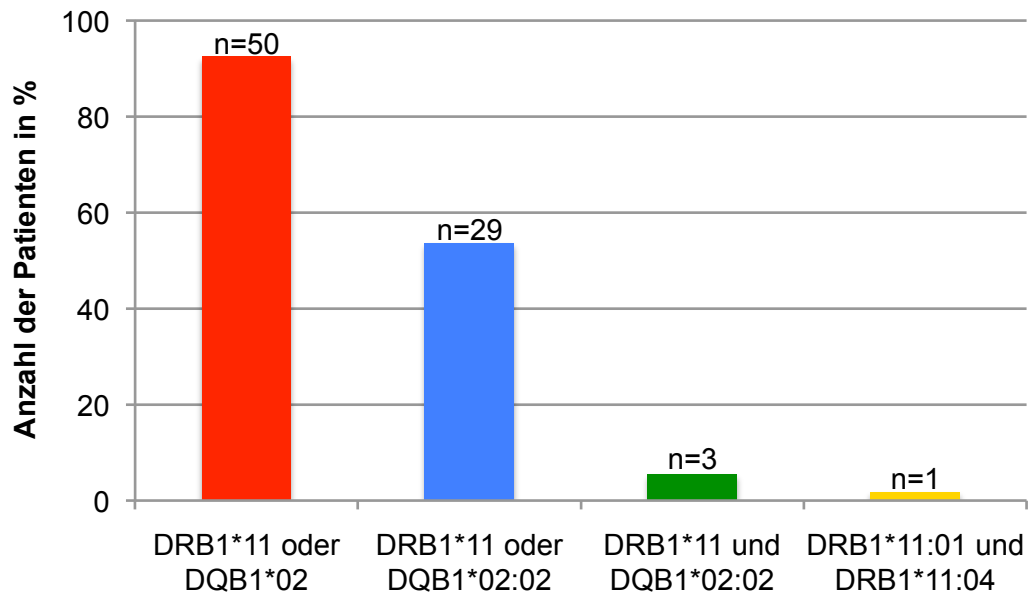


**Abbildung 3.6: Phänotypisch auftretende HLA-Merkmale bei DQB1\*02:02-positiven Patienten.**

Die verschiedenfarbigen Balken zeigen den Prozentsatz an Patienten, bei dem ein gemeinsames Vorkommen von HLA-DQB1\*02:02 und dem jeweiligen, dem Balken zugeordneten Allel festgestellt wurde. So exprimierten zum Beispiel alle DQB1\*02:02-positiven Patienten auch DRB1\*07:01 und DRB4 (rote Balken).

Bei allen DQB1\*02:02-positiven Patienten konnten auch die HLA-Merkmale DRB1\*07:01 und DRB4 nachgewiesen werden. Der statistische Vergleich der Prävalenz des HLA-DRB1\*07:01 zwischen Patientenkollektiv und Allgemeinbevölkerung führte zu keinem signifikanten Ergebnis ( $p > 0,5$ ). Eine statistische Analyse des HLA-DRB4 konnte bei fehlenden Referenzwerten nicht durchgeführt werden. 50% der DQB1\*02:02-positiven Patienten ( $n=5$  von 10) exprimierten DQB1\*03 und bei drei Patienten lagen DRB1\*11 und DQB1\*02:02 gemeinsam vor.

Insgesamt stellte sich die Verteilung der potentiellen Risikomerkmale innerhalb des Patientenkollektivs wie folgt dar (Abbildung 3.7):

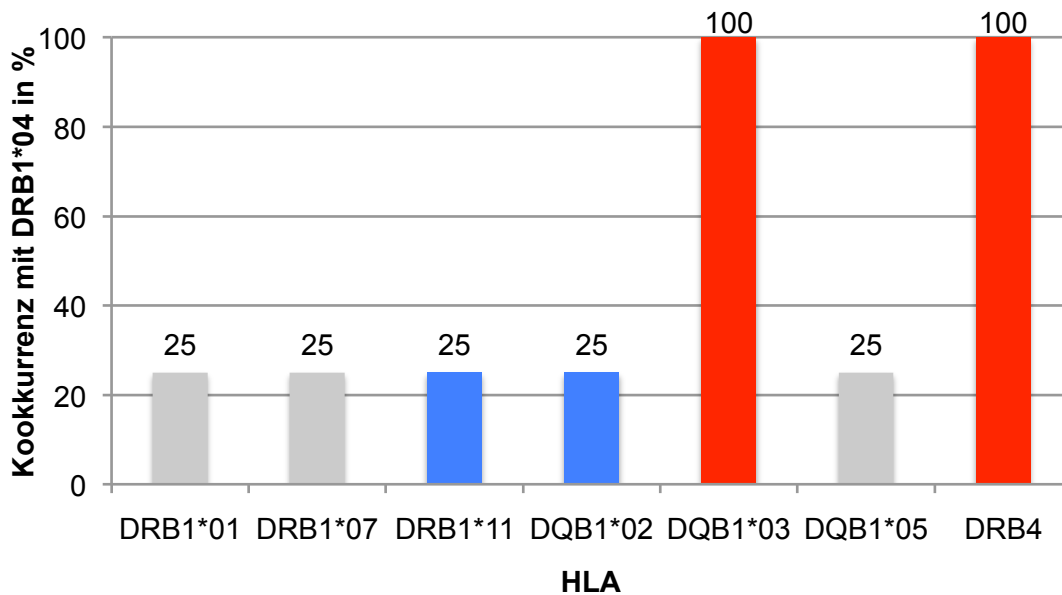


**Abbildung 3.7: Verteilung der potentiellen Risikomerkmale im Patientenkollektiv.**

Die Gesamtheit aller Patienten, welche eines der serologischen Merkmale DRB1\*11 oder DQB1\*02 exprimierten, ist in rot abgebildet. Der blaue Balken zeigt den Anteil an Patienten mit mindestens einem Risikoallel (DRB1\*11 oder DQB1\*02:02). Der Anteil an Patienten, der Träger beider Merkmale war, ist in grün abgebildet. Der gelbe Balken zeigt den Prozentsatz an Patienten, der zwei DRB1\*11-Allele vorwies.

Insgesamt konnten die Antigene DRB1\*11 oder DQB1\*02 bei 50 der 54 Patienten (92,5%) nachgewiesen werden. Bei 33 der 54 HLA-typisierten Patienten (61%) wurde mindestens ein potentielles Risikomerkmale (DRB1\*11 oder DQB1\*02:02) gefunden. 29 Patienten (53,7%) exprimierten entweder DQB1\*02:02 (n=7) oder DRB1\*11 (n=22) und drei Patienten wiesen sowohl HLA-DRB1\*11 als auch HLA-DQB1\*02:02 auf. Ein Patient exprimierte DRB1\*11:01 gemeinsam mit DRB1\*11:04. Diese Allele kodieren beide für das serologische Merkmal DR11.

Für das vermindert vorkommende HLA-DRB1\*04 ergab die Phänotypanalyse der für dieses Antigen positiven Patienten folgendes Ergebnis (Abbildung 3.8):



**Abbildung 3.8: Phänotypisch auftretende HLA-Merkmale bei DRB1\*04-positiven Patienten.**

Die verschiedenfarbigen Balken zeigen den Prozentsatz an Patienten, bei dem ein gemeinsames Vorkommen von HLA-DRB1\*04 und dem jeweiligen, dem Balken zugeordneten Allel festgestellt wurde. So exprimierten zum Beispiel alle DRB1\*04-positiven Patienten auch DQB1\*03 und DRB4 (rote Balken).

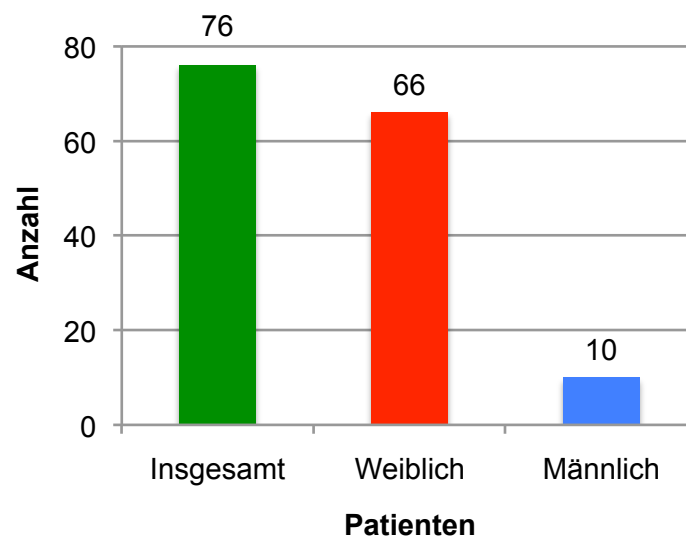
Bei allen DRB1\*04-positiven Patienten (n=4) konnten auch die Merkmale DRB4 und DQB1\*03 nachgewiesen werden. Die restlichen Merkmale wurden von jeweils einem Patienten gemeinsam mit HLA-DRB1\*04 exprimiert. Zwei der vier Patienten exprimierten eines der möglichen Risikomerkmale.

### 3.2. Fragebogen

Zur Analyse verschiedener Faktoren in der autoimmunen Genese der TTP wurde ein Fragebogen mit mehreren Themenkomplexen entworfen (siehe Anhang 7.4). Die Patienten wurden unter anderem nach dem Alter bei Erstdiagnose, der Anzahl bereits erlittener Krankheitsschübe, erhaltenen Impfungen, schubassoziierten Faktoren, Begleiterkrankungen und Allergien befragt. Die Ergebnisse der einzelnen Punkte werden im Folgenden dargestellt.

### 3.2.1. Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 76 Patienten mit erworbener TTP in die Studie eingeschlossen werden. Die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv gestaltete sich wie folgt:

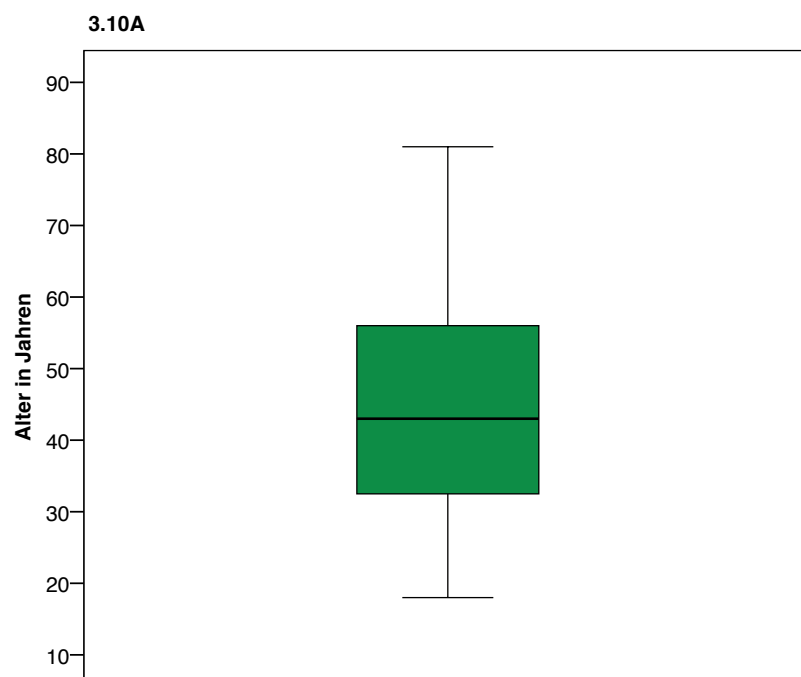


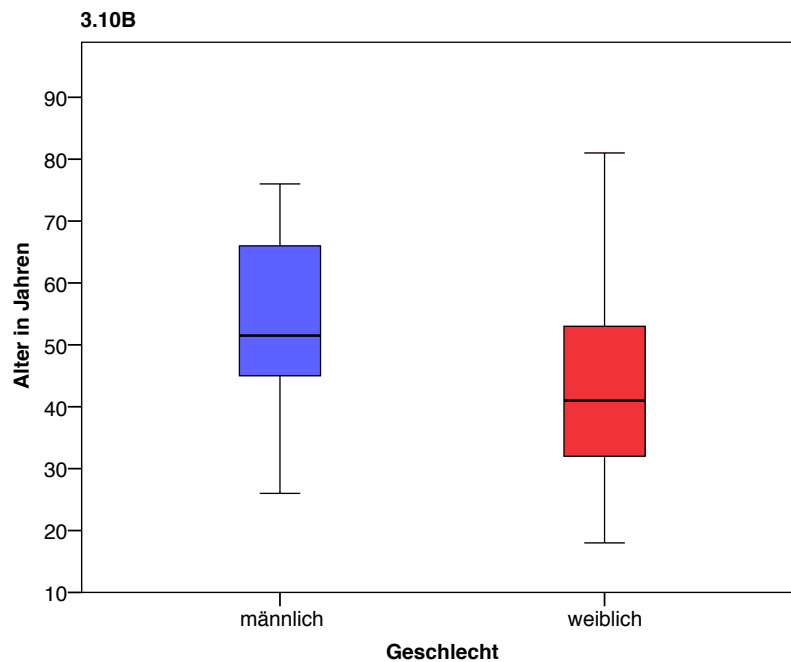
**Abbildung 3.9: Geschlechterspezifische Aufteilung des Patientenkollektivs.**

Die Gesamtzahl aller Patienten, welche den Fragebogen beantwortet haben, ist in grün abgebildet. Der rote Balken stellt den Anteil der weiblichen Patienten, der blaue den der männlichen Patienten dar.

Es nahmen 66 Frauen (86,8%) und zehn Männer (13,2%) an der Studie teil.

Auch die Altersverteilung wurde analysiert und ist in Abbildung 3.10 dargestellt:



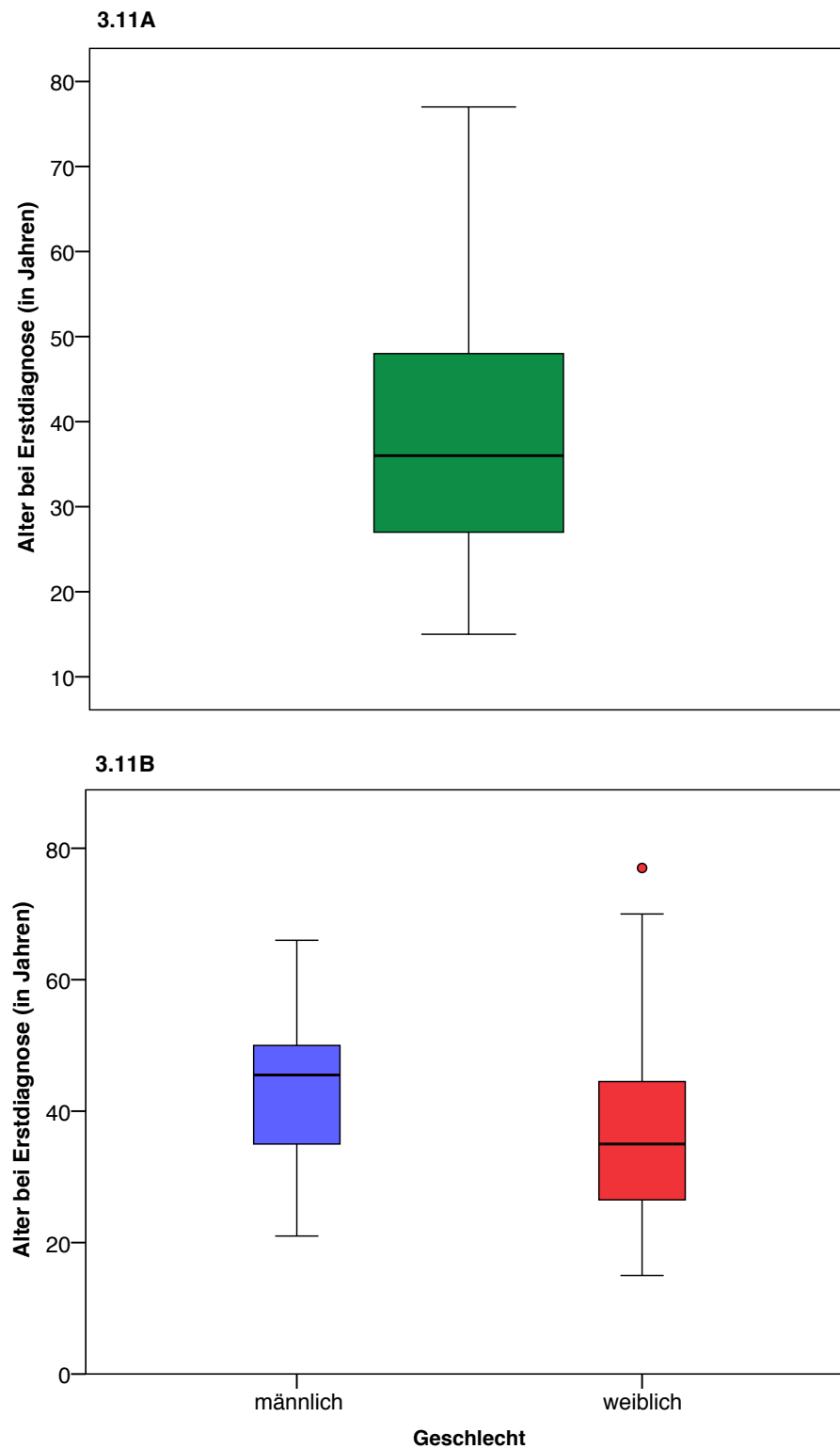


**Abbildung 3.10: Altersverteilung im befragten Patientenkollektiv.**

Abbildung 3.10A zeigt die Altersverteilung im gesamten Patientenkollektiv (grüner Boxplot). In Abbildung 3.10B ist das Alter geschlechterspezifisch aufgeteilt. Die Altersverteilung der weiblichen Patienten ist in rot, die der männlichen Patienten in blau dargestellt.

Die Altersspanne reichte insgesamt von 18 bis 81 mit einem medianen Alter von 43 Jahren. Im Mittel waren die Patienten 44 Jahre alt. Das mediane Alter der Frauen lag bei 41, das mittlere Alter bei 43 Jahren (18-81 Jahre). Die Männer waren im Mittel 53 Jahre alt und das mediane Alter lag bei 51,5 Jahren (26-76 Jahre).

40 Frauen und 6 Männer gaben ihr Alter bei Erstdiagnose an. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.11 zu finden:



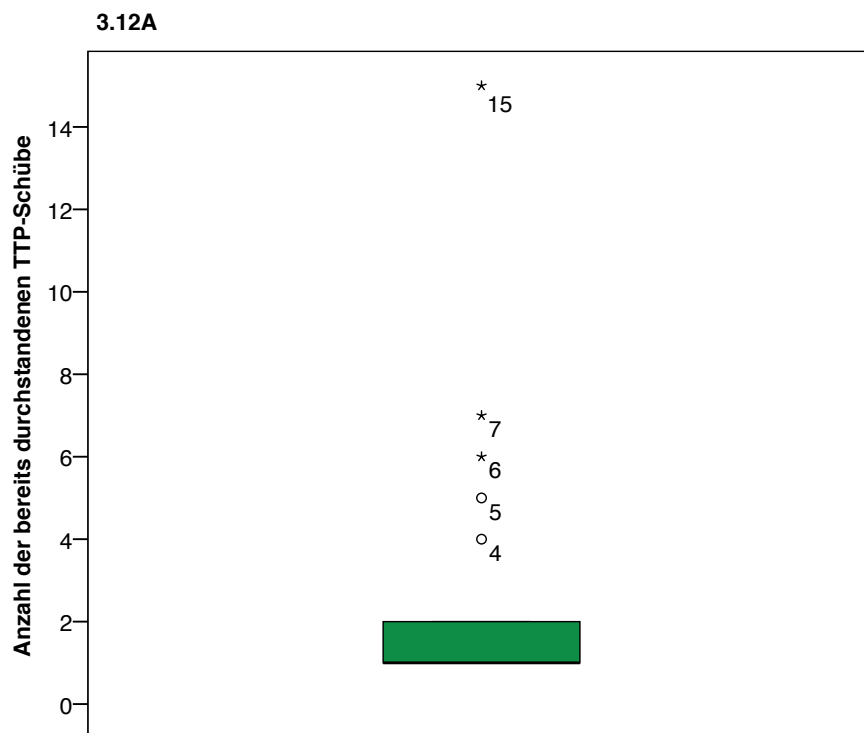
**Abbildung 3.11: Alter bei Erstdiagnose.**

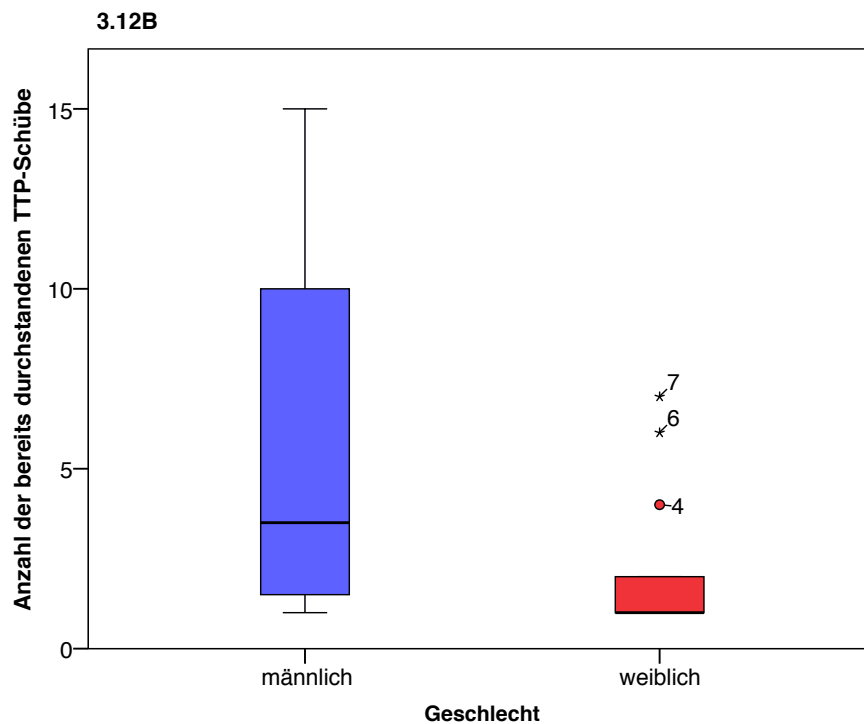
Der grüne Boxplot in Abbildung 3.11A stellt die Altersverteilung bei Erstdiagnose im gesamten Patientenkollektiv dar. Abbildung 3.11B zeigt die nach Geschlechtern aufgetrennte Altersverteilung bei Erstdiagnose. Der rote Boxplot bildet die Werte der weiblichen Patienten, der blaue Boxplot die der männlichen Patienten ab.

Die früheste Erstdiagnose wurde bei einer 15-jährigen Patientin gestellt, die späteste bei einer Patientin mit 77 Jahren. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 36 Jahre. Im Mittel waren die Patienten bei Erstdiagnose 38 Jahre alt (Abbildung 3.11A). Nach Geschlecht aufgeteilt zeigte sich für die Frauen eine gleichbleibende Altersspanne von 15 bis 77 Jahren bei Erstdiagnose (Median von 35, Mittelwert von 37). Für die Männer lag das mediane Alter (45,5 Jahre) sowie das mittlere Alter (44 Jahre) bei kleinerer Altersspanne (21 bis 66 Jahre) etwas höher (Abbildung 3.11B).

### 3.2.2. Schubanzahl und schubassoziierte Faktoren

In die Auswertung dieser Fragestellung konnten aufgrund lückenhafter Beantwortung der Fragebögen nur 26 (Schubanzahl) bzw. 22 (schubassoziierte Faktoren) Patienten eingeschlossen werden. Die Anzahl der bereits erlittenen Krankheitsschübe variierte von 1 bis 15 und ist in Abbildung 3.12 dargestellt:



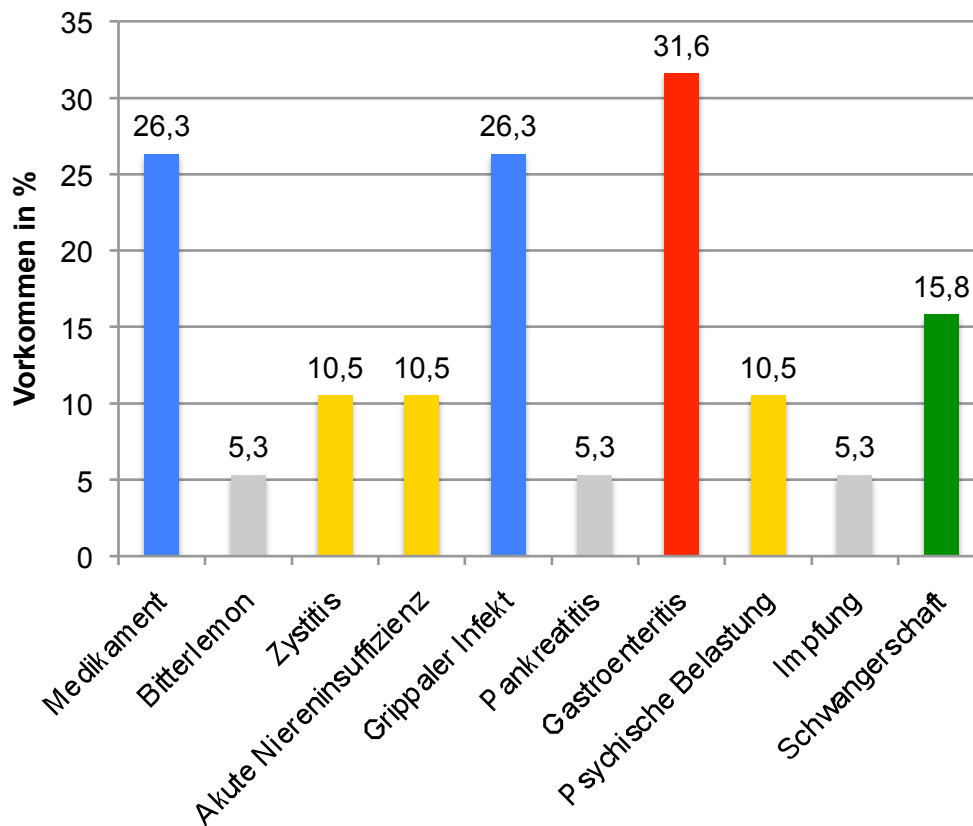


**Abbildung 3.12: Schubanzahl im Patientenkollektiv.**

Der grüne Boxplot stellt die Verteilung der Schubanzahl im gesamten Patientenkollektiv dar (Abbildung 3.12A). Die geschlechterspezifische Verteilung der Schubanzahl zeigt Abbildung 3.12B. Die Streuwerte sind als Punkte abgebildet. Die zugeordnete Zahl entspricht der Schubanzahl.

Die Mehrheit (80,8%, n=21 von 26) der befragten Patienten hatte nach eigenen Angaben bisher nur einen (57,7%, n=15), bzw. zwei (23,1%, n=6) Krankheitsschübe erlitten. Im Mittel lag die Anzahl bei 2,5 Schüben pro Patient (Abbildung 3.11A). Die geschlechterspezifische Auftrennung der Schubanzahl ist in Abbildung 11B dargestellt. So erlitten die Patientinnen (n=23) mindestens einen, maximal sieben und im Mittel 1,9 Schübe. Bei den drei Männern variierte die Schubanzahl stark. So hatte der erste Patient bisher nur einen, der zweite sieben und der dritte bereits 15 Krankheitsschübe überstanden.

Auf die Frage nach schubassoziierten Faktoren gaben 86,4% (n=19) der 22 Patienten an, ein potentiell schubauslösendes Ereignis kurz vor einem Krankheitsschub bemerkt zu haben (Abbildung 3.13):



**Abbildung 3.13: Häufigkeitsverteilung der schubassoziierten Faktoren.**

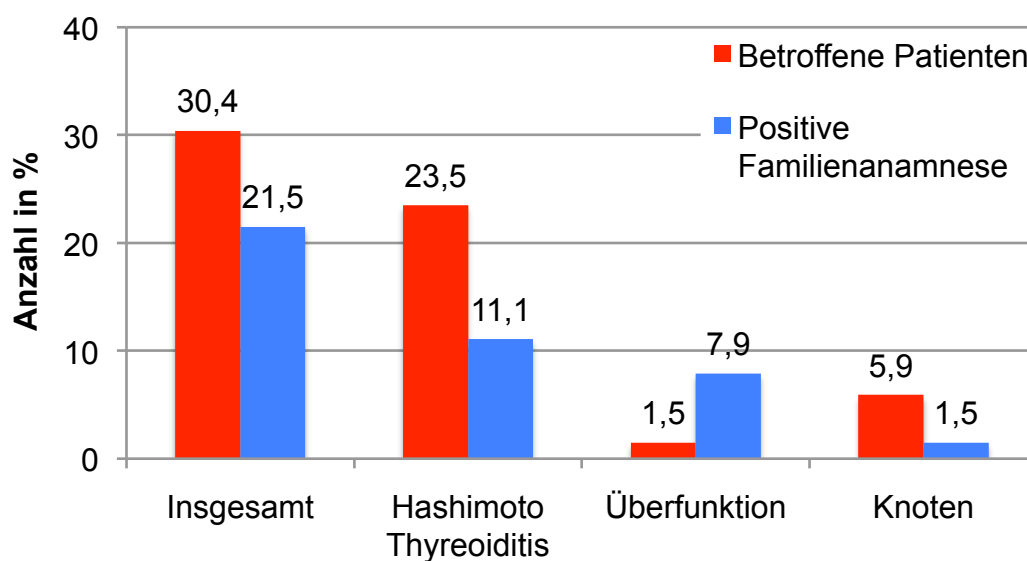
Die verschiedenfarbigen Balken geben die Auftretenshäufigkeiten diverser schubassoziierten Faktoren im Patientenkollektiv an. Als Grundlage der Berechnung der Prozentwerte dienten die 19 Patienten, welche sich an ein schubassoziiertes Ereignis erinnerten.

TTP-Schübe folgten vor allem auf Gastroenteritiden (31,6%, n=6 von 19), grippale Infekte (26,3%, n=5), Medikamenteneinnahme (26,3%, n=5) und Schwangerschaften (15,8%, n=3). Aber auch psychische Belastung, Zystitiden und eine akute Niereninsuffizienz (jeweils 10,5%, n=2) schienen zum erstmaligen oder erneuten Krankheitsausbruch zu führen. Des Weiteren wurden in diesem Zusammenhang zu jeweils 5,3% (n=1) auch Pankreatitiden, Impfungen und Nahrungsmittel (Bitter Lemon) genannt.

### 3.2.3. Krankheitsprävalenzen bei Patienten und Angehörigen

Die Auswertung der einzelnen Krankheitsprävalenzen innerhalb des Patientenkollektivs und deren Angehöriger beruht auf unterschiedlichen Fallzahlen, da der Fragebogen von einem Teil der Patienten nicht vollständig beantwortet wurde. Einige Fallzahlen werden im Text genannt, die restlichen sind zur besseren Übersicht Tabelle 7.3 im Anhang zu entnehmen. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden alle Fragen, die nicht oder nur unklar beantwortet wurden.

Die Frage nach Erkrankungen der Schilddrüse wurde von 69 Patienten beantwortet (90,8%). Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.14 zusammengefasst:

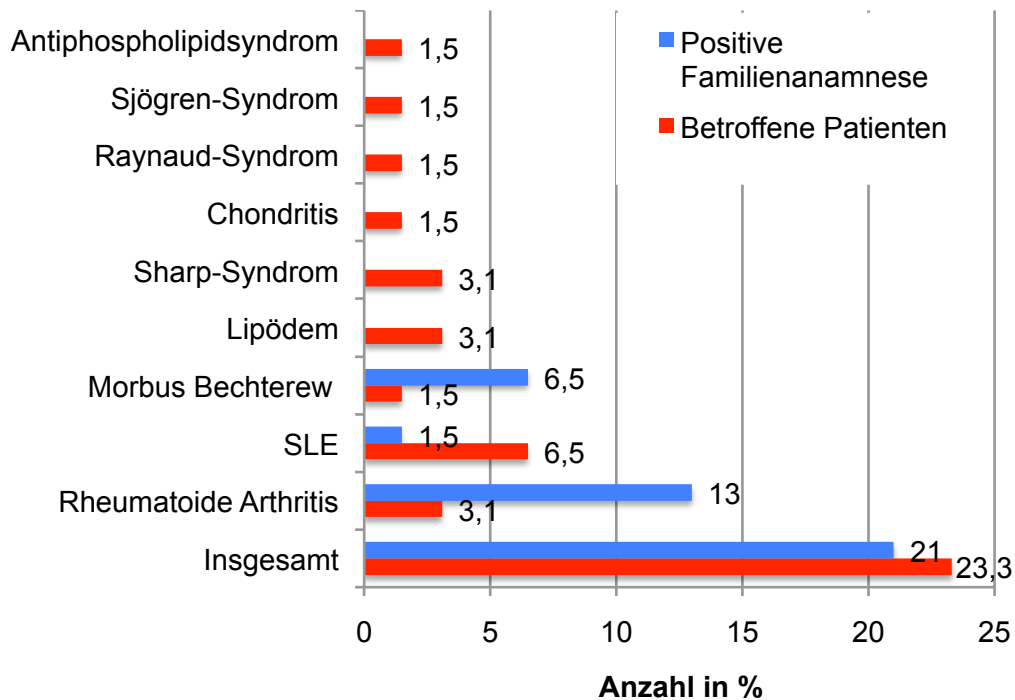


**Abbildung 3.14: Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten sowie Prozentsatz der Patienten mit positiver Familienanamnese.**

Die roten Balken repräsentieren die Prävalenzen der einzelnen Kategorien innerhalb des Patientenkollektivs. Die blauen Balken geben den Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese an.

30,4% der Patienten (n=21 von 69) gaben an, an einer Schilddrüsenerkrankung zu leiden. Das Vorhandensein familiärer Schilddrüsenerkrankungen bejahten 21,5% der Patienten (n=14 von 65). Es handelte sich hierbei um Hashimoto Thyreoiditiden (23,5%, n=16 betroffene Patienten; 11,1%, n=7 mit positiver Familienanamnese), Hyperthyreosen (1,5%, n=1 betroffener Patient; 7,6%, n=5 mit positiver Familienanamnese) und Schilddrüsenknoten (5,9%, n=4 betroffene Patienten; 1,5%, n=1 mit positiver Familienanamnese).

Die Frage nach rheumatischen und Bindegewebserkrankungen wurde von insgesamt 66 Patienten beantwortet (86,8%) und ist in Abbildung 3.14 dargestellt:

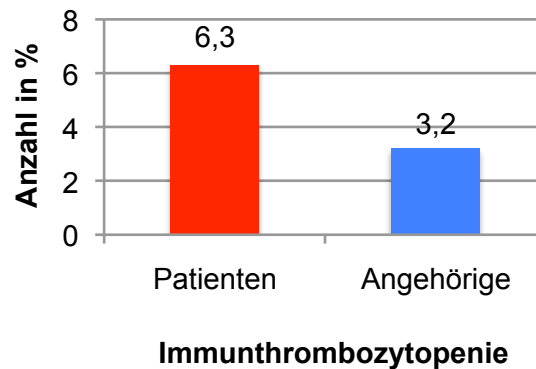


**Abbildung 3.15: Prävalenz rheumatischer Erkrankungen bei Patienten sowie Prozentsatz der Patienten mit positiver Familienanamnese.**

Die Prävalenzen der einzelnen Kategorien innerhalb des Patientenkollektivs sind in rot dargestellt. Der Anteil der Patienten mit Angehörigen, die eine der genannten Erkrankungen aufweisen, ist in blau abgebildet.

23,3% (n=15) der 66 Patienten bejahten das Vorliegen einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. 21% (n=14 von 67) der Patienten gaben ein familiäres Vorliegen rheumatischer Erkrankungen an. Vier Patienten (6,5%) litten an einem systemischen Lupus erythematoses (SLE), jeweils zwei Patienten (3,1%) an einem Sharp-Syndrom, einer rheumathoiden Arthritis oder einem Lipödem. Jeweils ein Patient war an Morbus Bechterew, einem Phospholipid-, Sjögren- oder Raynaud-Syndrom, oder einer Chondritis erkrankt. 13% (n=9) der Patienten hatten Angehörige, die an rheumatoider Arthritis erkrankt waren, vier Patienten (6,5%) Angehörige mit Morbus Bechterew. Ein Patient gab systemischen Lupus erythematoses als familiär vorkommend an.

Zu der Frage nach einer Immunthrombozytopenie als mögliche Begleiterkrankung machten 64 Patienten (84,2%) Angaben. In Abbildung 3.16 sind die Ergebnisse zusammengefasst:

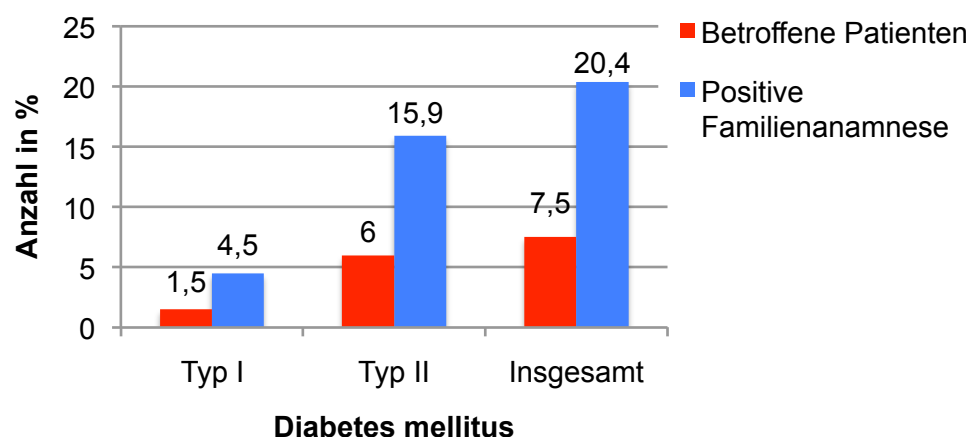


**Abbildung 3.16: Prävalenz der Immunthrombozytopenie bei Patienten sowie Anzahl der Patienten mit positiver Familienanamnese.**

Der rote Balken stellt die Prävalenz der Immunthrombozytopenie im befragten Patientenkollektiv dar. Der Anteil der Patienten mit Angehörigen, die diese Diagnose aufweisen, ist in blau abgebildet.

6,3% der Patienten (n=4 von 64) gaben an, neben der TTP auch an einer Immunthrombozytopenie zu leiden. Zwei Patienten (n=2 von 63) hatten Familienangehörige mit dieser Diagnose.

67 Patienten (87%) beantworteten die Frage nach einer Erkrankung an Diabetes mellitus. Die Häufigkeitsverteilung des Diabetestyps bei Patienten und Angehörigen ist in Abbildung 3.17 dargestellt:



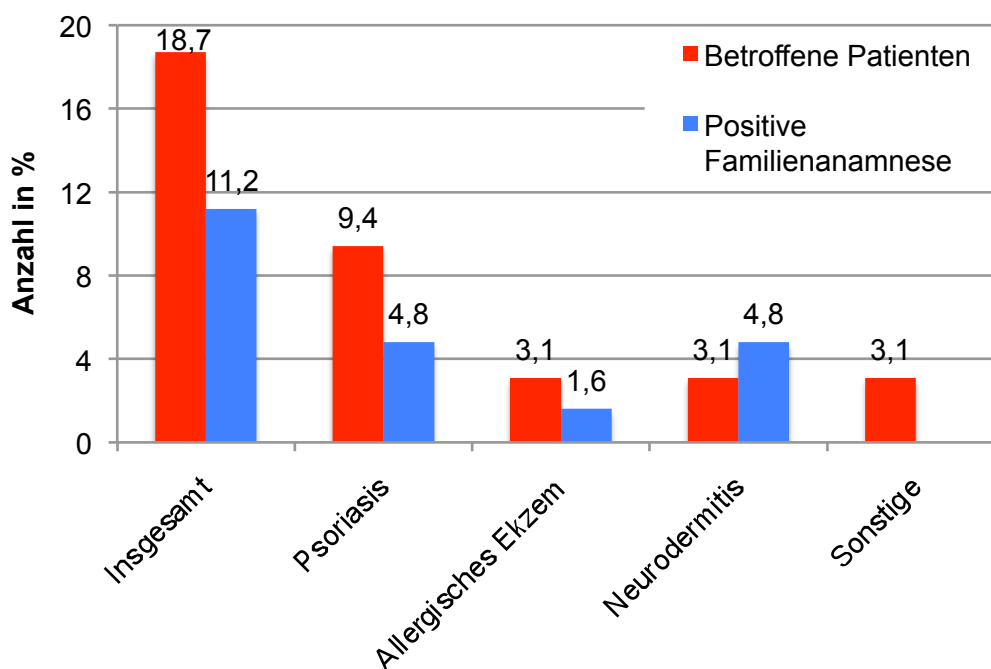
**Abbildung 3.17: Häufigkeitsverteilung des Diabetes mellitus im Patientenkollektiv sowie Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese.**

Die roten Balken stellen die Prävalenz des Diabetes mellitus im befragten Patientenkollektiv dar. Der Prozentsatz der Patienten mit Angehörigen, welche an einem Diabetes leiden, ist in blau dargestellt.

Insgesamt waren 7,5% (n=5 von 67) der Patienten an Diabetes mellitus erkrankt. Bei einem Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 1 vor, die restlichen vier Patienten (6%) litten an Diabetes mellitus Typ 2. Deutlich mehr Patienten hatten Familienangehörige mit dieser Diagnose: 20,4% (n=9 von 44) gaben an, mindestens ein Familienmitglied zu haben, welches an Diabetes erkrankt sei. Zwei Patienten hatten Angehörige mit Diabetes mellitus Typ 1, sieben Patienten hatten Angehörige mit Typ 2.

Multiple Sklerose kam bei keinem der Patienten vor. Zwei Patienten hatten jedoch Angehörige mit dieser Diagnose.

An Hauterkrankungen litten 18,7% (n=12 von 64) der Patienten. Die Häufigkeiten der genannten Diagnosen zeigt Abbildung 3.18:



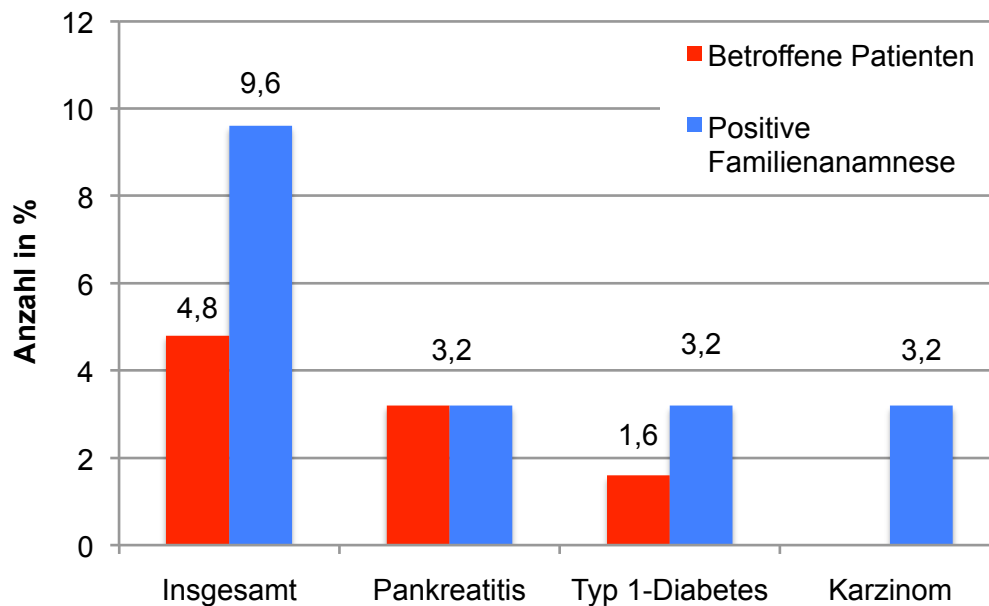
**Abbildung 3.18: Verteilung dermatologischer Erkrankungen innerhalb des Patientenkollektivs sowie Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese.**

Die roten Balken repräsentieren die Krankheitshäufigkeit im Patientenkollektiv. Hauterkrankungen, die nur einmalig vorkamen sind unter „Sonstige“ zusammengefasst. Die Anzahl der Patienten mit Angehörigen, die an einer Hauterkrankung litten, ist in blau abgebildet.

Bei sechs der 64 Patienten (9,4%) war die Diagnose einer Psoriasis gestellt worden. Zwei Patienten litten an einem allergischen Ekzem, sowie an Neurodermitis. Ein Patient litt an Akne vulgaris, ein anderer an Granuloma anulare. 11,3% der Patienten

(n=7 von 62) hatten Angehörige mit einer Hauterkrankung. Hiervon waren jeweils drei an Psoriasis und Neurodermitis erkrankt, und ein Patient hatte einen Angehörigen mit einem allergischen Ekzem.

Die Frage nach Erkrankungen des Pankreas wurde von 63 Patienten (81,8%) wie folgt beantwortet (Abbildung 3.19):

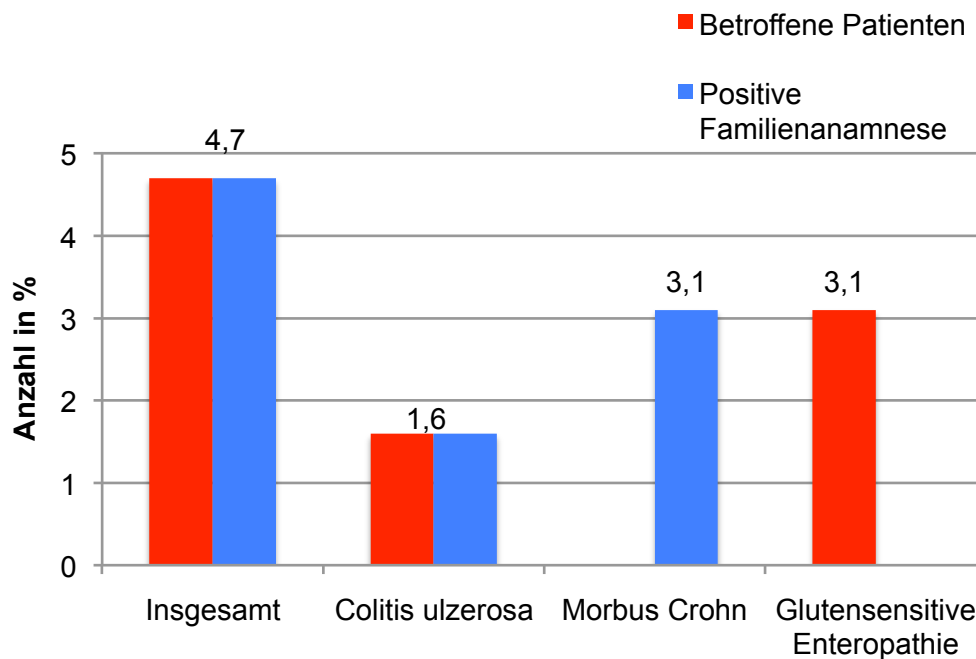


**Abbildung 3.19: Prävalenz pankreatischer Erkrankungen im Patientenkollektiv sowie Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese.**

Die roten Balken stellen die Prävalenzen verschiedener pankreatischer Erkrankungen im befragten Patientenkollektiv dar. Die Anzahl der Patienten mit Angehörigen, welche an einer Erkrankung des Pankreas litten, ist in blau dargestellt.

Drei Patienten gaben an, an einer Erkrankung des Pankreas zu leiden. Zwei dieser drei Patienten litten an rezidivierenden Pankreatitiden. Eine nähere Bezeichnung, um welche Art von Pankreatitis (z.B. Autoimmunpankreatitis) es sich hierbei handelte, erfolgte nicht. Ein Patient war an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt. Sechs Patienten (n=6 von 62) bejahten die Frage nach kranken Familienangehörigen: So hatten jeweils zwei Patienten Angehörige mit chronischer Pankreatitis, Diabetes mellitus Typ 1 und einem Pankreaskarzinom.

Die Darstellung der Häufigkeiten bestimmter Magen-Darm-Erkrankungen bei Patienten und Angehörigen zeigt Abbildung 3.20:

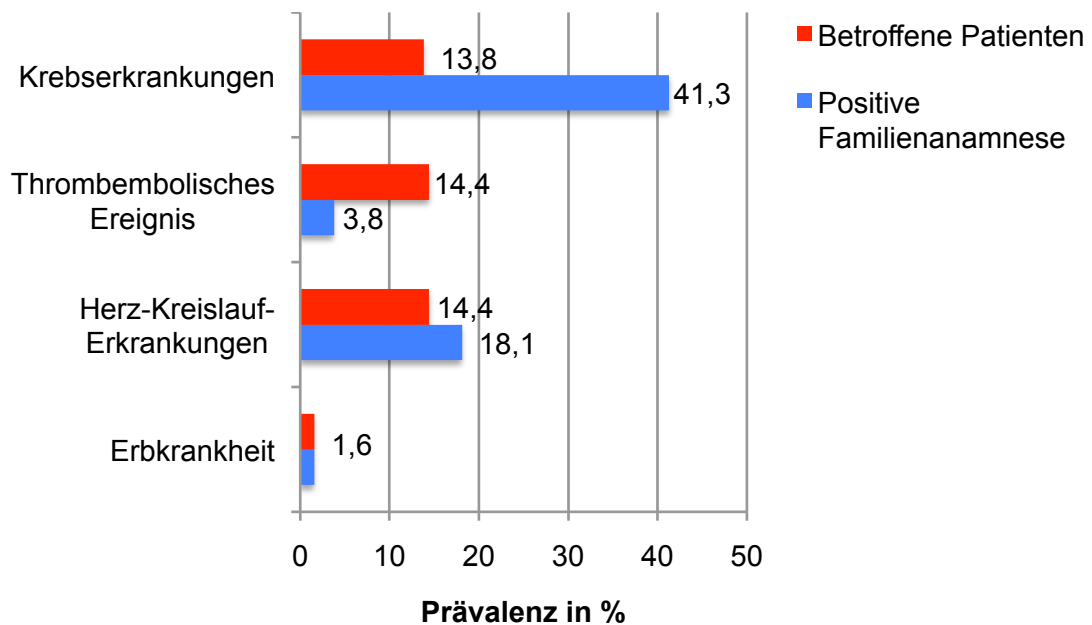


**Abbildung 3.20: Prävalenz bestimmter Magen-Darm-Erkrankungen im Patientenkollektiv sowie Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese für die genannten Erkrankungen.**

Die Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen im Patientenkollektiv sind in rot dargestellt. Den Anteil der Patienten mit mindestens einem Angehörigen mit einer Magen-Darm-Erkrankung zeigen die blauen Balken.

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts kamen bei drei von 64 Patienten (4,7%) vor. Zwei Patienten waren an glutensensitiver Enteropathie und einer an Colitis ulcerosa erkrankt. Morbus Crohn kam im Patientenkollektiv nicht vor. Auch in der Familienanamnese gaben drei Patienten an (n=3 von 61), Angehörige mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu haben. Bei zwei Patienten kam Morbus Crohn familiär vor, ein Patient hatte Angehörige mit Colitis ulcerosa.

Die Prävalenz von Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Erbkrankheiten im Patientenkollektiv ist in Abbildung 3.21 dargestellt:



**Abbildung 3.21: Prävalenz von Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Erbkrankheiten bei Patienten sowie in der Familienanamnese.**

Die Prävalenzraten der genannten Erkrankungen im Patientenkollektiv sind in rot dargestellt. Der Anteil der Patienten mit Angehörigen, die eine der genannten Erkrankungen aufweisen, wird durch die blauen Balken repräsentiert.

Ein Patient litt an hereditärer Hypakusis (n=1 von 61). Da es sich um eine erbliche Erkrankung handelt, wurde für diesen Fall auch eine positive Familienanamnese angenommen.

Krebserkrankungen traten im Patientenkollektiv zu 13,8% (n=9 von 65) auf. Jeweils zwei Patienten litten an einem Hirntumor, Uterus- oder Mammakarzinom. Jeweils ein Patient war an einem Hoden-, Parotis- oder Prostatakarzinom erkrankt. Deutlich mehr Patienten hatten Angehörige mit einer Krebserkrankung (41,3%, n=26 von 63). Vermehrt erkrankten die Angehörigen an Mammakarzinomen (9,7%, n=6), Colonkarzinomen (8,1%, n=5), Hirntumoren (6,5%, n=4) und Prostatakarzinomen (6,5%, n=4).

14,4% (n=10 von 69) der Patienten litten an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Genauso viele hatten bereits mindestens ein thrombembolisches Ereignis erlebt.

Eine Auflistung der im Patientenkollektiv aufgetretenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie der thrombembolischen Ereignisse zeigt Tabelle 3.2:

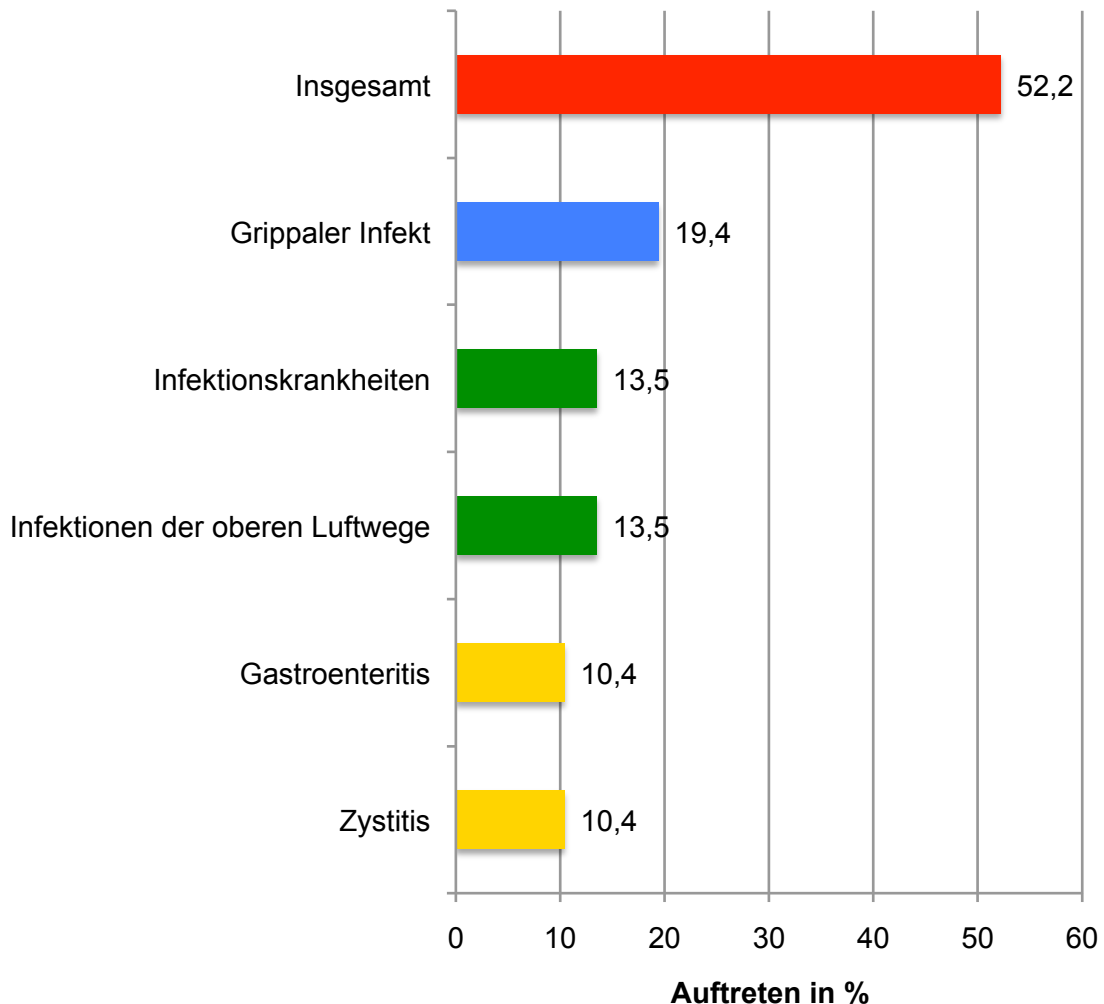
**Tabelle 3.2: Prävalenz verschiedener Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie thrombembolischer Ereignisse im Patientenkollektiv.**

Erkrankung/Ereignis	Prävalenz im Patientenkollektiv % (n)
Arterielle Hypertonie	11,6% (8)
Koronare Herzkrankheit	1,4% (1)
Vorhofflimmern	1,4% (1)
Apoplex	4,3% (3)
Tiefe Venenthrombose	4,3% (3)
Herzinfarkt	2,9% (2)
Lungenembolie	2,9% (2)

Acht Patienten gaben an, an einer arteriellen Hypertonie zu leiden. Jeweils drei Patienten hatten bereits einen Apoplex oder eine Thrombose erlitten. Einen Herzinfarkt oder eine Lungenembolie hatten bereits jeweils zwei der Patienten überstanden. An einer koronaren Herzkrankheit oder Vorhofflimmern litt jeweils nur ein Patient. Familiär vorkommende Herz-Kreislauf-Erkrankungen gaben 18,1% der Patienten an. Drei Patienten hatte Angehörige, die ein thrombembolisches Ereignis erlebt hatten.

### 3.2.4. Infektionen und Allergien

52,2% der Patienten (n=35 von 67) gaben an, gehäuft an Infektionen zu leiden. Eine Darstellung der genannten Infekte zeigt Abbildung 3.22:

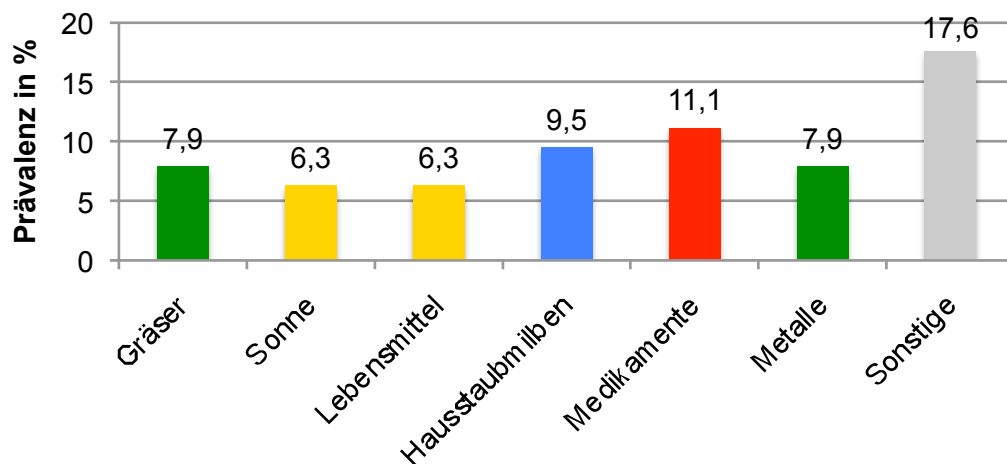


**Abbildung 3.22: Infektanfälligkeit im Patientenkollektiv.**

Die Gesamtzahl aller Patienten, die über häufige Infektionen klagten, ist in rot dargestellt. Die verschiedenfarbigen Balken repräsentieren die Häufigkeiten der genannten Infektionen.

Besonders häufig litten die Patienten an grippalen Infekten (19,4%, n=13 von 67), Zystitiden (10,4%, n=7) und Gastroenteritiden (10,4%, n=7). Gehäuftes Vorkommen von Infektionen der oberen Atemwege wie Sinusitis, Rhinitis, Bronchitis und eitriger Angina beklagten 13,5% der Patienten (n=9). Infektionskrankheiten wie Scharlach, Mumps, Masern, Windpocken und Mononukleose traten ebenfalls bei neun Patienten auf.

47,6% der Patienten (n=30 von 63) gaben an, an einer Allergie zu leiden. Die häufigsten Substanzgruppen, gegen die Patienten eine Allergie angaben, zeigt Abbildung 3.23:



**Abbildung 3.23: Prävalenz verschiedener Allergien im Patientenkollektiv.**

Die verschiedenfarbigen Balken repräsentieren die Häufigkeiten der genannten Allergien. Allergene, welche zu weniger als 4% (n=1-3) vertreten waren, sind in dem grau unterlegten Balken unter „Sonstige“ zusammengefasst und finden sich in Tabelle 3.3 im Detail aufgeführt.

Es bestanden vor allem Allergien gegen Medikamente (11,1%, n=7 von 63), Hausstaubmilben (9,5%, n=6), Metalle (7,9%, n=5), Gräser (7,9%, n=5), Lebensmittel (6,3%, n=4) und Sonneneinstrahlung (6,3%, n=4). Gegen alle übrigen Allergene bestand bei weniger als 4% (n<=3) der Patienten eine Intoleranz. Diese Allergene wurden in Abbildung 3.22 unter der Variable „Sonstige“ (17,6%, n=11) zusammengefasst, sind aber in Tabelle 3.3 nochmals einzeln aufgeführt:

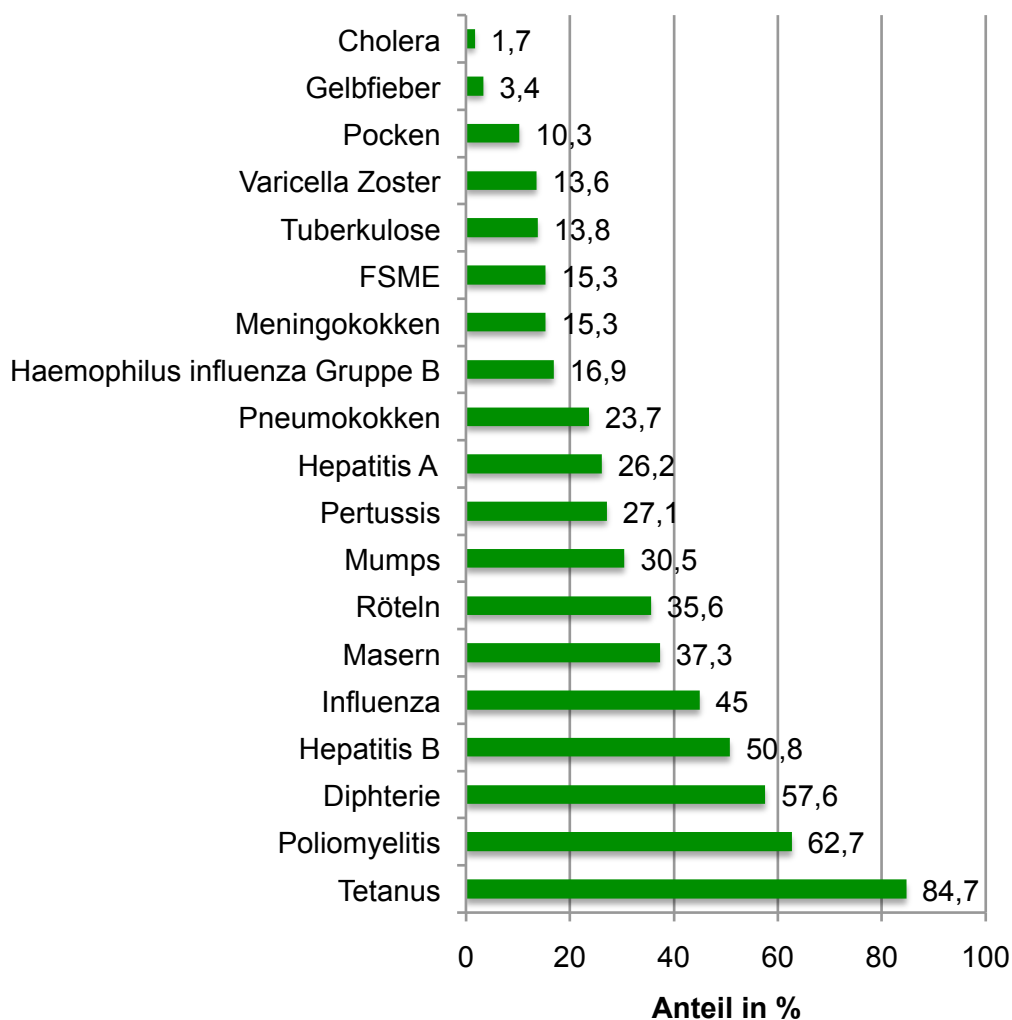
**Tabelle 3.3: Verteilung der restlichen Allergene im Patientenkollektiv.**

Allergie gegen	Vorkommen im Patientenkollektiv	
	% (n)	
Tierhaare	1,6	(1)
Formaldehyd	1,6	(1)
Gummi	1,6	(1)
Wespen gift	3,2	(2)
Konservierungsmittel	1,6	(1)
Proteine bei Plasmapherese	1,6	(1)
Amine	3,2	(2)
Schimmelpilz	3,2	(2)

Für drei der in Tabelle 3.3 aufgeführten Substanzen (Amine, Schimmelpilz, Wespengift) gaben jeweils nur zwei Patienten an, an einer Allergie zu leiden. Gegen die restlichen fünf Substanzen (Tierhaare, Formaldehyd, Gummi, Konservierungsmittel, Proteine bei Plasmapherese) war jeweils nur ein Patient allergisch.

### 3.2.5. Impfungen

Insgesamt machten 59 der 76 Patienten (77,6%) Angaben bezüglich ihres Impfstatus. 96,6% (n=57) dieser Patienten hatten bisher mindestens eine Impfung erhalten. Eine grafische Darstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Impfungen findet sich in Abbildung 3.24:



**Abbildung 3.24: Impfstatus im Patientenkollektiv.**

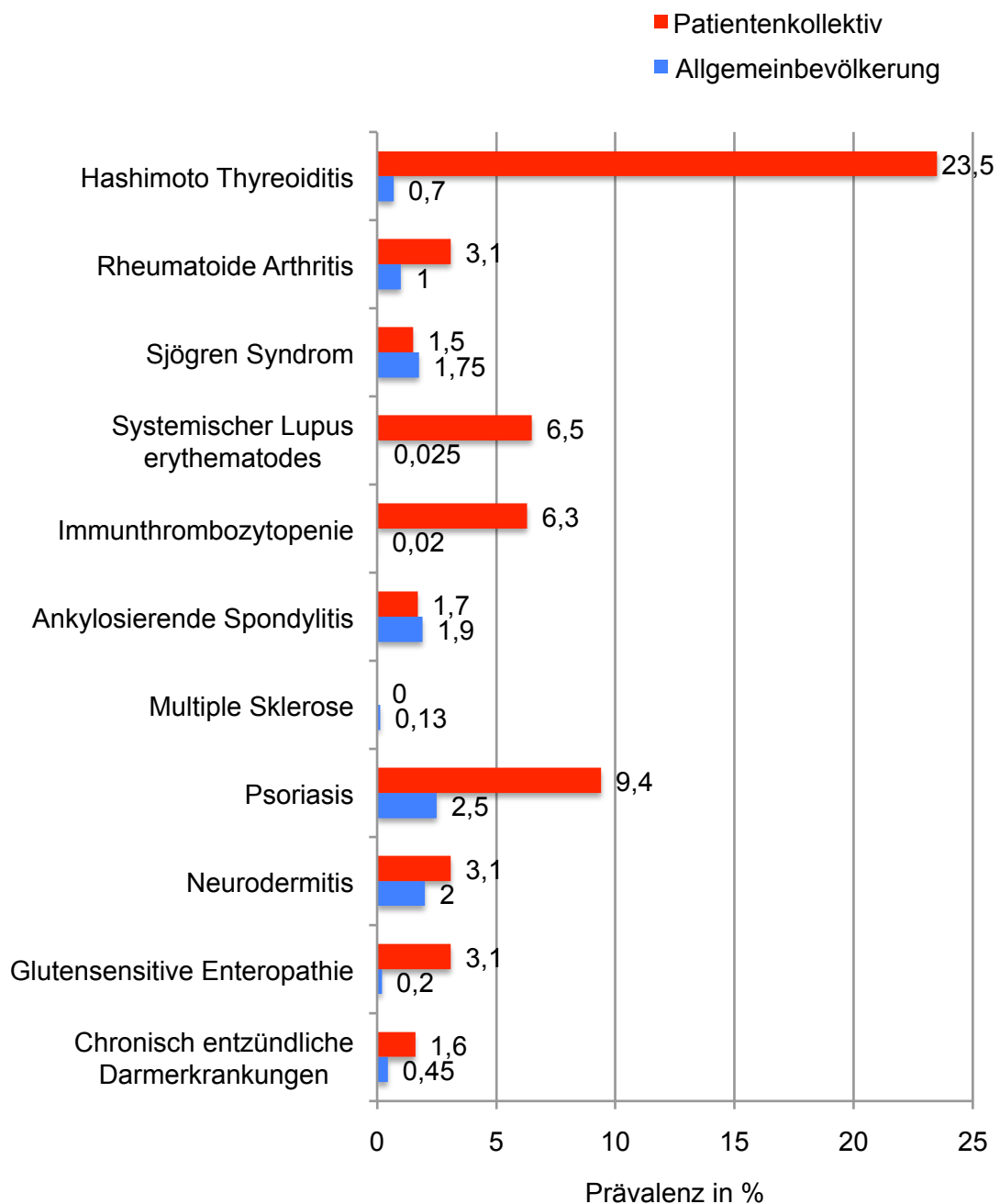
Die grün unterlegten Balken zeigen den Prozentsatz an Patienten, der die jeweilige Impfung bereits erhalten hat. So gaben zum Beispiel 84,7% der Patienten an, einen Impfschutz gegen Tetanus zu besitzen.

Die meisten Patienten waren gegen Tetanus geimpft (84,7%, n=50 von 59), gefolgt von Poliomyelitis (62,7%, n=37) und Diphterie (57,6%, n=34). Etwa die Hälfte der Patienten hatte bereits eine Impfung gegen Hepatitis B (50,8%, n=31) und Influenza (45%, n=27) erhalten. Gegen Masern (37,3%, n=22), Röteln (35,6%, n=21) und Mumps (30,5%, n=18) war ein gutes Drittel der Patienten geimpft. 26,2% (n=16) waren gegen Pertussis und Hepatitis A, 23,7% (n=14) gegen Pneumokokken geimpft. Weniger häufig geimpft wurde gegen Hämophilus influenza (16,9%, n=10), Meningokokken und FMSE (jeweils 15,3%, n=9), Varizellen und Tuberkulose (jeweils 13,6%, n=8), Pocken (10,3%, n=6), Gelbfieber (3,4%, n=2) und Cholera (1,7%, n=1).

Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, Angaben bezüglich des Datums (Monat und Jahr) der jeweiligen Impfung zu machen. Bei 33 der 76 Patienten (43,4%) lagen diese Daten, sowie das Alter bei Erstdiagnose vollständig vor, sodass hier ein Vergleich zwischen Impfdatum und Datum der Erstdiagnose erfolgen konnte. Bei sieben der 33 Patienten (21,2%) fanden Impfung und Krankheitsausbruch im selben Jahr statt. 71,4% (n=5 von 7) dieser Patienten erhielten eine Influenza-Impfung, die restlichen 28,6% (n=2 von 7) eine Impfung gegen Tetanus.

### **3.2.6. Prävalenzvergleich ausgewählter Erkrankungen zwischen Patientenkollektiv und der Allgemeinbevölkerung**

Zur Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen TTP und weiteren Autoimmunkrankheiten wurden die Frequenzen ausgewählter Störungen innerhalb des Patientenkollektivs mit der zu erwartenden Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.25 zusammengestellt und sind zudem in tabellarischer Form dem Anhang beigefügt (Tabelle 7.2):



**Abbildung 3.25: Prävalenzvergleich ausgewählter Erkrankungen zwischen Patientenkollektiv und der Allgemeinbevölkerung (51-62).**

Die rot unterlegten Balken zeigen die Prävalenz der jeweiligen Erkrankung innerhalb des Patientenkollektivs. Zum direkten Vergleich sind die zugehörigen Prävalenzraten der verschiedenen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung in blau dargestellt.

Bei fünf der untersuchten Erkrankungen zeigte sich ein stark gehäuftes Vorkommen innerhalb des Patientenkollektivs. Besonders auffällig war die hohe Anzahl an Patienten, die neben der TTP auch an einer Hashimoto Thyreoiditis litt (23,2%, n=16 von 69). In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz dieser Erkrankung bei nur 0,7% ( $p < 0,001$ ) (51). Auch an Psoriasis vulgaris waren mehr Patienten erkrankt als

zu erwarten gewesen wäre (9,4% der Patienten, n=6 von 64, zu 2,5% in der Allgemeinbevölkerung (52),  $p=0,005$ ). 6,5% der Patienten (n=4 von 62) litten an systemischem Lupus erythematodes (SLE). Dies ist mit einer Prävalenz von 0,025% (53) in Deutschland eine eher seltene Erkrankung ( $p<0,001$ ). Auch für die Immunthrombozytopenie (ITP) zeigte sich ein gehäuftes Auftreten innerhalb des Patientenkollektivs. Bei einer zu erwartenden Prävalenz von 0,02% (54, 55) waren 6,3% der Patienten (n=4 von 64) an dieser hämatologischen Störung erkrankt ( $p<0,001$ ). 3,1% der Patienten (n=2 von 64) litten an einheimischer Sprue. Die Prävalenz dieser glutensensitiven Enteropathie in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,2% ( $p=0,007$ ), (56).

Bei den restlichen untersuchten Erkrankungen konnte kein auffälliger Unterschied zwischen der Prävalenz im Patientenkollektiv und der Allgemeinbevölkerung gefunden werden. So trat die rheumatoide Arthritis bei 3,1% der Patienten (n=2 von 64) auf. Als eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen liegt die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 1% (57). Auch für zwei weitere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises konnte kein auffälliger Prävalenzunterschied gefunden werden. So litten 1,7% der Patienten (n=1 von 60) an ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew). Dies entspricht fast genau der zu erwartenden Prävalenz von 1,9% ( $p=1$ ), (58). Ähnliche Werte ergaben sich für das Sjögren-Syndrom (1,5%, n=1 von 65 im Patientenkollektiv zu 1,75% in der Allgemeinbevölkerung (59),  $p=1$ ). Auch für das atopische Ekzem (Neurodermitis) ergab sich kein auffälliger Häufigkeitsunterschied (3,1% der Patienten, n=2 von 64, zu 2% der Allgemeinbevölkerung (60),  $p=0,367$ ). An einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulerosa) litt nur einer von 64 Patienten (1,6%). In der Allgemeinbevölkerung sind Morbus Crohn und Colitis ulerosa mit einer Gesamtprävalenz von etwa 0,35% (61) die häufigsten Vertreter innerhalb der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ( $p=0,201$ ).

Viele Patienten litten an Allergien (46,2%, n=30 von 65). Dies entspricht in etwa der Prävalenz der Allergien in der Allgemeinbevölkerung (etwa 40%) (62). Auch für Herz-Kreislauf-Erkrankungen konnte kein auffälliger Prävalenzunterschied festgestellt werden. Zwar zeigte sich bei TTP-Patienten ein leicht erhöhtes Vorkommen (14,4% im Patientenkollektiv, n=10 von 69, zu 8,5% in der Allgemeinbevölkerung (63)), der statistische Vergleich ergab jedoch kein signifikantes Resultat ( $p=0,08$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1. Patientenkollektiv

Autoimmune Störungen betreffen insgesamt etwa 4,5% der westlichen Bevölkerung (64). Knapp 80% dieser Patienten sind weiblich und im Regelfall lassen sich Antikörper gegen körpereigene Antigene als Auslöser der Erkrankung identifizieren (65). Auch die autoimmune Form der TTP wird durch Autoantikörper gegen die vWF-spaltende Protease ADAMTS13 ausgelöst und betrifft vor allem Frauen im mittleren Alter (15). Diese weibliche Prädominanz bestätigte sich auch in der vorliegenden Arbeit: So fanden sich unter den 54 HLA-typisierten Patienten 47 Frauen (87%) und nur 7 Männer (13%), Abbildung 3.1. Das Patientenkollektiv des Fragebogens zeigte eine ähnliche Verteilung: 13,2% der Patienten waren männlich (n=10 von 76) und 86,8% der Patienten waren weiblich (n=66), Abbildung 3.8. 35 Patienten wurden in beide Untersuchungskollektive eingeschlossen, sodass eine teilweise Überschneidung der Studiengruppen vorlag.

Obwohl geschlechtsspezifische Unterschiede das immunologische Gleichgewicht zu beeinflussen scheinen, bleibt die Ursache der weiblichen Prädominanz innerhalb autoimmuner Störungen bis heute nur unzureichend geklärt. Einige Arbeitsgruppen vermuten fetalen Mikrochimärismus (66), X-chromosomale Inaktivierung (67) oder X-chromosomale Aberrationen (68,69), sowie den Einfluss von Geschlechtshormonen (70,71) als pathogenetische Faktoren in der Genese autoimmuner Störungen.

Autoimmunkrankheiten betreffen zudem vorwiegend Menschen im mittleren Lebensalter. Auch in der HLA-typisierten Studiengruppe waren die Patienten im Mittel 42 Jahre alt. Trotz einer insgesamt eher großen Altersspanne von 19 bis 73 Jahren waren sowohl die Männer (44 Jahre) als auch die Frauen (41 Jahre) im Mittel Anfang 40 (Abbildung 3.2). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich für das Patientenkollektiv des Fragebogens: So waren die Patienten bei einer Altersspanne von 18 bis 81 Jahren im Mittel 44 Jahre alt. Für die Frauen lag das mittlere Alter bei 43 Jahren. Die Männer waren im Mittel 10 Jahre älter (Abbildung 3.9).

In diesem Patientenkollektiv wurde zudem das Alter bei Erstdiagnose untersucht. Auch hier zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster: Trotz relativ großer Altersspanne von 15 bis 77 Jahren, lag sowohl der Median (36 Jahre) als auch der

Mittelwert (38 Jahre) bei Ende 30 (Abbildung 3.10A). Für die Frauen variierten diese Werte nur minimal: Bei gleicher Altersspanne waren sie bei Erstdiagnose im Mittel 37 Jahre alt. Die Männer dagegen waren im Durchschnitt 7 Jahre älter (Abbildung 3.10B).

Die erworbene, autoimmune Form der TTP betrifft somit hauptsächlich Frauen um das 40. Lebensjahr. Männer sind seltener betroffen und erkranken im Mittel auch etwas später. Eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung ist auch bei anderen Autoimmunkrankheiten, wie beispielsweise dem systemischen Lupus erythematoses zu beobachten (72). Andere autoimmune Störungen treten dagegen vorwiegend bei jüngeren Menschen (Diabetes mellitus Typ 1, juvenile idiopathische Arthritis) oder dem männlichen Geschlecht (ankylosierende Spondylitis) auf, und einige Autoimmunkrankheiten (rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom) manifestieren sich im Durchschnitt erst ab dem 50. Lebensjahr (72). Die Ursache dieses Phänomens bleibt jedoch bis heute ungeklärt.

## 4.2. HLA-Typisierung

Seit der Identifikation der humanen Leukozytenantigene als wichtige Merkmale zur Antigenpräsentation innerhalb des Immunsystems, rückte die Rolle dieser Oberflächenmoleküle als mögliche pathogenetische Faktoren in der Genese autoimmuner Störungen mehr und mehr in den Blickpunkt wissenschaftlichen Interesses. In der Literatur finden sich zahlreiche Artikel, die eine Assoziation zwischen verschiedenen HLA-Merkmalen und bestimmten Autoimmunkrankheiten beschreiben (73–76). Es gibt zahlreiche Theorien bezüglich molekularer Mechanismen, über die humane Leukozytenantigene eine solche Krankheitsprädisposition vermitteln sollen (26). Unter anderem wird angenommen, dass krankheitsassoziierte HLA-Merkmale bevorzugt krankheitsinduzierende Autoantigene präsentieren (77) und so eine T-Zell-vermittelte Antikörperreaktion gegen das körpereigene Antigen einleiten.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten bestimmte HLA-Merkmale als mögliche Risikofaktoren zur Entstehung der idiopathischen TTP identifiziert werden. So wurde für HLA-DRB1\*11 (entspricht dem serologischen Merkmal DR11) und HLA-

DQB1\*02:02 (entspricht dem serologischen Merkmal DQ2) ein signifikant gehäuftes Auftreten innerhalb des Patientenkollektivs nachgewiesen (Tabelle 3.1 und Abbildung 3.3).

HLA-DRB1\*11 wurde bereits in Assoziation mit anderen autoimmunen Störungen wie Sklerodermie, juveniler idiopathischer Arthritis und Sarkoidose beschrieben (78–80). Die hochauflösende Analyse der HLA-DRB1\*11-positiven Patienten offenbarte DRB1\*11:01 und DRB1\*11:04 als hauptsächlich vertretene Allele (Tabelle 3.1 und Abbildung 3.3). Da im statistischen Vergleich für beide Allele kein signifikant gehäuftes Vorkommen nachgewiesen werden konnte, ist anzunehmen, dass nicht ein einzelnes Allel, sondern das aus diesen resultierende Antigen DRB1\*11 als prädisponierender Faktor im Krankheitsgeschehen wirkt. Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse von Coppo et al. (48) und Scully et al. (49) unterstützt, welche beide ein signifikant hohes Auftreten des HLA-DRB1\*11 bei Patienten mit idiopathischer TTP beschrieben. Hier ist anzumerken, dass sowohl Scully et al. als auch Coppo et al. für ihre Untersuchungen eine eigene, nicht betroffene Vergleichsgruppe bildeten, wohingegen in der vorliegenden Studie die Prävalenz der verschiedenen HLA-Allele in der deutschen Allgemeinbevölkerung zum Vergleich herangezogen wurde. Die Übereinstimmung der Ergebnisse unterstützt dennoch die angenommene Hypothese.

Sowohl Scully et al. als auch Coppo et al. berichteten zudem von einer signifikant hohen Prävalenz des HLA-DQB1\*03:01 innerhalb ihrer Untersuchungsgruppen. In der vorliegenden Arbeit konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden: So wurden zwar 46,8% (n=22 von 47) der Patienten als HLA-DQB1\*03:01-positiv identifiziert, im statistischen Vergleich mit der Prävalenz dieses Allels in der Allgemeinbevölkerung konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis erzielt werden (Tabelle 7.1). Es ist dennoch interessant, dass bei allen HLA-DRB1\*11-positiven Patienten auch das DQB1\*03-Antigen nachgewiesen wurde (Abbildung 3.5). In der hochauflösenden Typisierung von 19 der 26 HLA-DRB1\*11-positiven Patienten wurde HLA-DQB1\*03:01 als einzig vertretenes Allel identifiziert. Dieses Ergebnis spricht für eine starke Assoziation der beiden Merkmale und unterstützt die in der Literatur beschriebene Theorie eines starken Kopplungsungleichgewichts (englisch „linkage disequilibrium“) zwischen HLA-DRB1\*11 und HLA-DQB1\*03 in der kaukasischen Bevölkerung (50). Daher ist anzunehmen, dass die vermeintliche Schlüsselrolle von

HLA-DQB1\*03:01 als prädisponierender Faktor in der Krankheitsentwicklung (Scully et al. (49)) allein durch die starke genetische Kopplung mit HLA-DRB1\*11 zu erklären ist. Diese Hypothese wurde auch von Coppo et al. befürwortet (48). Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die prädisponierende Wirkung nicht nur durch ein einzelnes Merkmal, sondern auch durch die Kopplung zweier Merkmale (DRB1\*11 und DQB1\*03:01) vermittelt werden kann. So wurde die Kombination dieser beiden Antigene bereits als prädisponierender Faktor in der Entwicklung der Sklerodermie beschrieben (81). Auch bei dieser Erkrankung spielen Autoantikörper als auslösende Faktoren eine entscheidende Rolle, wobei diese aber nicht wie bei der TTP inaktivierend auf ein Enzym wirken, sondern über Rezeptorbindung die Expression bestimmter Gene stimulieren (82).

HLA-DQB1\*02:02, als weiteres signifikant gehäuft vorkommendes Allel, wurde bisher noch nicht in Assoziation mit idiopathischer TTP erwähnt. In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte, die eine erhöhte Frequenz des DQB1\*02-Antigens bei Patienten mit glutensensitiver Enteropathie beschreiben (75). Von einem vermehrten Vorkommen des zugehörigen Allels DQB1\*02:02 wurde jedoch nicht explizit berichtet. Ein mögliches Kopplungsungleichgewicht, welches eine vermehrte Assoziation von HLA-DRB1\*11 und HLA-DQB1\*02 erkläre, wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben ein gemeinsames Vorkommen der beiden Antigene bei 30,8% (n=8 von 26) der DRB1\*11-positiven Patienten. Für das zugehörige Allel DQB1\*02:02 lag dieser Wert bei 11,5% (n=3). Das gesamte Patientenkollektiv betrachtet, konnte ein gemeinsames Vorkommen von HLA-DQB1\*02 und DRB1\*11 jedoch nur bei 14,8% (n=8 von 54) beobachtet werden, sodass eine starke Assoziation beider Antigene nicht anzunehmen ist. Bei einer relativ kleinen Untersuchungsgruppe von nur 54 Patienten ist jedoch eine zufällige Verzerrung der Ergebnisse und somit ein falsch negatives Ergebnis möglich. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bedingt durch die Kombination der beiden Merkmale kann somit nicht sicher ausgeschlossen werden.

Insgesamt konnte HLA-DQB1\*02 bei 44,4% (n=24 von 54) der Patienten nachgewiesen werden. Aufgrund fehlender Referenzwerte wurde die Frequenz dieses Antigens im Patientenkollektiv nur im Vergleich mit der gemittelten Prävalenz dieses Merkmals (~40%) in vier europäischen Nachbarländern (Frankreich, Belgien, Österreich und den Niederlanden) bewertet. Die Ergebnisse der statistischen

Analyse waren jedoch nicht signifikant (Tabelle 7.1). Dies spricht dafür, dass nicht das DQB1\*02-Antigen, sondern das für dieses kodierende Allel DQB1\*02:02 prädisponierend im Krankheitsgeschehen wirkt. Aufgrund der Kombination aus kleiner Untersuchungsgruppe und hoher Prävalenz des DQB1\*02-Antigens (~40%) in der europäischen Allgemeinbevölkerung ist ein falsch negatives Ergebnis jedoch durchaus möglich. Zudem ist auffällig, dass 50 der 54 Patienten (92,5%) entweder DQB1\*02 oder DRB1\*11 exprimierten. Eine prädisponierende Wirkung nicht nur des Allels sondern auch des übergeordneten Antigens DQB1\*02 kann somit nicht sicher ausgeschlossen werden. Weitere Untersuchungen an größeren Stichproben wären zur Klärung dieser Problematik wünschenswert.

HLA-DQB1\*02 findet sich in Westeuropa vor allem in Assoziation mit HLA-DRB1\*07:01 (entspricht dem serologischen Merkmal DR7). Die Frequenz dieses Allels im Patientenkollektiv (23,5%, n=12 von 51) erreichte im Vergleich mit der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (16,7%) jedoch keine Signifikanz (Tabelle 7.1). Zudem wurde die Frequenz dieses Merkmals in diversen immunologischen Erkrankungen eher als vermindert beschrieben (79,80), was eine protektive Rolle dieses Allels im immunologischen Geschehen vermuten lässt.

Die idiopathische TTP betrachtend, scheint dem HLA-Merkmal DRB1\*04 (entspricht dem serologischen Merkmal DR4) ein solch protektiver Effekt zuzukommen. So exprimierten nur 7,4% (n=4 von 54) der Patienten im Gegensatz zu 24,6% der Allgemeinbevölkerung dieses Antigen. Im statistischen Vergleich erreichte dieses Ergebnis dennoch keine Signifikanz (Tabelle 7.1). Bei einer relativ kleinen Untersuchungsgruppe von nur 54 Patienten ist eine zufällige Verzerrung, und daraus bedingt ein falsch negatives Ergebnis aber nicht auszuschließen.

Bereits 1994 wurde erstmals ein Artikel veröffentlicht, der Leukozytenantigene als mögliche Faktoren in der Genese der TTP erwähnte (47). Joseph et al. entdeckten ein vermindertes Vorkommen des HLA-DR53 in ihrem Patientenkollektiv, woraufhin sie diesem serologischen Merkmal einen protektiven Effekt im Krankheitsgeschehen zuschrieben. HLA-DR53 ist ein Genprodukt des HLA-DRB4-Locus und wird durch genetische Kopplung unter anderem gemeinsam mit HLA-DRB1\*04 exprimiert (83,84). DRB4 wurde auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv bei allen DRB1\*04-positiven Patienten nachgewiesen, aber nur vier der 19 DRB4-positiven Patienten exprimierten auch HLA-DRB1\*04. Es ist somit möglich, dass nicht das

ursprünglich beschriebenen HLA-DRB4, sondern das mit diesem gekoppelte HLA-DRB1\*04 protektiv auf die Ausbildung der TTP wirkt. Diese Hypothese wird auch durch die Ergebnisse von Scully et al. und Coppo et al. bestärkt, welche beide eine verminderte Frequenz des HLA-DRB1\*04 innerhalb ihres Patientenkollektivs beschrieben und einen protektiven Effekt dieses Merkmals im Krankheitsgeschehen vermuteten (48,49). Zudem wurde HLA-DRB4 sowohl bei allen HLA-DQB1\*02:02-positiven Patienten als auch bei acht der 26 HLA-DRB1\*11-positiven Patienten nachgewiesen (Abbildung 3.5 und 3.6) und erscheint somit auffällig häufig gemeinsam mit einem möglichen Risikoallel. Eine protektive Wirkung vermittelt durch HLA-DRB4 ist folglich eher auszuschließen.

Die Phänotypanalyse der HLA-DRB1\*04-positiven Patienten zeigte jedoch, dass zwei der vier DRB1\*04-positiven Patienten auch eines der beiden potentiellen Risikoallele (HLA-DRB1\*11 oder HLA-DQB1\*02:02) exprimierten. In diesen Fällen scheint die prädisponierende Funktion der HLA-Allele DRB1\*11 und DQB1\*02:02 den vermuteten protektiven Effekt des HLA-DRB1\*04 zu unterdrücken. Obwohl sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Literatur ein vermindertes Vorkommen von HLA-DRB1\*04 bei Patienten mit idiopathischer TTP beschrieben wurde (48,49), spielt der protektive Effekt dieses Allels im Krankheitsgeschehen scheinbar nur eine untergeordnete Rolle.

Insgesamt trugen 61% (n=33 von 54) der Patienten mindestens ein mögliches Risikoallel (HLA-DRB1\*11 oder HLA-DQB1\*02:02, Abbildung 3.7). Betrachtet man nur die Merkmale DRB1\*11 und DQB1\*02, exprimierten sogar insgesamt 92,5% (n=50 von 54) der Patienten eines dieser Antigene. Sowohl HLA-DRB1\*11 als auch HLA-DQB1\*02 wurden bereits unabhängig voneinander in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen beschrieben. So wurde HLA-DRB1\*11 als Risikofaktor in der Genese der Sklerodermie, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der Sarkoidose und der idiopathischen entzündlichen Myopathien erwähnt (78–80,85). HLA-DQB1\*02 dagegen scheint eine prädisponierende Rolle in der autoimmunen Genese der glutensensitiven Enteropathie und des Diabetes mellitus Typ 1 zuzukommen (75,86).

Das gehäufte Auftreten bestimmter Leukozytenantigene im Zusammenhang mit diversen autoimmunen Störungen verdeutlicht erneut die Schlüsselfunktion dieser Oberflächenmoleküle als Koordinatoren immunologischer Reaktionen und spricht für

eine prädisponierende Wirkung bestimmter HLA-Merkmale im autoimmunen Geschehen. Die Tatsache, dass nicht alle Individuen mit krankheitsassoziierten HLA-Merkmalen eine Autoimmunkrankheit entwickeln, lässt auf die Existenz weiterer, exogener Einflussgrößen schließen, deren Zusammenspiel letztendlich eine krankheitsinduzierende Wirkung besitzt.

In der Entstehung der TTP wird verschiedenen Medikamenten (87), Nahrungsbestandteilen (88), Schwangerschaften (89), Impfungen (42) und Infektionen (90) eine solche Triggerfunktion zugesprochen. Bei einer durch einen dieser Faktoren ausgelösten TTP spricht man nicht mehr von einer idiopathischen, sondern von einer sekundären TTP. Bei dieser Form kann ein auslösender Faktor des TTP-Schubs identifiziert werden, wodurch sie sich von der idiopathischen oder auch primären Form der TTP abgrenzt (7). Im folgenden Abschnitt wird die Rolle der TTP im Rahmen anderer immunologischer Störungen diskutiert und mögliche exogene Einflussfaktoren in der Genese der TTP werden untersucht.

## **4.3. Fragebogen**

### **4.3.1. Schubanzahl und schubassoziierte Faktoren**

Es existieren zahlreiche Fallberichte, die von verschiedenen Faktoren als Auslöser der erworbenen TTP berichten. Hauptsächlich werden hier Medikamente (Clopidogrel, Ticlopidin, Mitomycin C und Ciclosporin A), Schwangerschaften und das Nahrungs- und Arzneimittelbestandteil Chinin genannt (13,14,88). Aber auch Impfungen und Infektionen wurden bereits als schubauslösend beschrieben (44,91).

Auch in der vorliegenden Studie gab die Mehrheit (n=19 von 22) der befragten Patienten an, ein auslösendes Ereignis vor einem Krankheitsschub bemerkt zu haben. Vorwiegend wurden in diesem Zusammenhang Gastroenteritiden (n=6), grippale Infekte (n=5), Medikamente (n=5) und Schwangerschaften (n=3) genannt. Aber auch Zystitiden, psychische Belastung und eine akute Niereninsuffizienz (n=2) wurden mit dem Auftreten eines Krankheitsschubs assoziiert. Seltener berichteten Patienten von Impfungen, Pankreatitiden und der Aufnahme des chininhaltigen Getränks Bitterlemon (n=1), Abbildung 3.12.

Da nur 22 der 76 Patienten die Frage nach schubassoziierten Faktoren beantworteten, sind diese Ergebnisse jedoch kritisch zu beurteilen.

#### 4.3.1.1. Infektionen

Gastroenteritiden wurde bisher vor allem ein krankheitsauslösender Effekt in der Entstehung des Diarrhoe-assoziierten hämolytisch urämisches Syndroms (D+HUS) zugeschrieben. Bei diesem Krankheitsbild produzieren enterohämorrhagische Escherischia coli (EHEC) Vero-Toxine, welche proinflammatorisch wirken und unter anderem über eine Endothelzellschädigung zu hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und einer Nierenfunktionsstörung führen (92). Aufgrund der überlappenden Symptomatik ist eine rein klinische Unterscheidung zwischen TTP und HUS kaum möglich, sodass nur durch Bestimmung der ADAMTS13-Antikörper und -Aktivität eine sichere Differenzierung der beiden Mikroangiopathien möglich wird (5).

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wiesen eine erniedrigte Protease-Aktivität sowie inhibitorische Autoantikörper gegen ADAMTS13 auf, sodass trotz assoziierter Enteritiden die Diagnose einer erworbenen TTP gestellt wurde. Auch in der Literatur finden sich vereinzelt Fallberichte, die TTP als Folge einer Enteritis beschreiben (93). Es wird vermutet, dass es im Rahmen der Entzündungsreaktion zu einer Endothelzellschädigung und daraus resultierend zu einer vermehrten Freisetzung ultralanger vWF-Multimere kommt (5). Da einige Patienten trotz erniedrigter ADAMTS13-Aktivität zunächst asymptomatisch bleiben (94), ist anzunehmen, dass im Falle einer Infektion die erhöhte Ausschüttung ultralanger vWF-Multimere in Kombination mit einer bereits erniedrigten ADAMTS13-Aktivität krankheitsinduzierend wirken kann.

Diese Hypothese würde auch den schubauslösenden Effekt anderer Infektionen erklären. Da jedoch keine Angaben über die ADAMTS13-Aktivitäten der Patienten vor dem jeweiligen Ereignis vorliegen, bleibt der vermutete Zusammenhang noch zu beweisen.

An diese Überlegung anschließend untersuchten Bernardo et al. (95) die Wirkung inflammatorischer Zytokine auf die Ausschüttung und Spaltung ultralanger vWF-Multimere und fanden folgendes Ergebnis: Unter Einfluss von Interleukin-8 und

Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) kommt es im Rahmen einer Entzündungsreaktion zur vermehrten Freisetzung von ultralangen vWF-Multimeren in die Blutbahn. Die dort vorherrschenden Scherkräfte führen zu einer Interleukin-6-vermittelten Inaktivierung der vWF-spaltenden Protease ADAMTS13. Es entsteht somit ein Missverhältnis zwischen Substrat und Enzym: Die vermehrt anfallenden vWF-Multimere können nicht mehr ausreichend von der vermindert vorkommenden Protease gespalten werden, was zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes führt. Durch Thrombosierung der Mikrozirkulation kommt es im Verlauf zu einer Thrombozytopenie und einer hämolytischen Anämie, kurz gesagt: Es entsteht das Krankheitsbild einer nicht autoimmun getriggerten TTP. Da jedoch bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten Autoantikörper gegen ADAMTS13 nachgewiesen wurden, scheint dem beschriebenen Effekt zumindest bei diesen Patienten nur eine untergeordnete Bedeutung zuzukommen.

Eine weitere mögliche Erklärung der Infekt-bedingten Krankheitsinduktion liefert der Mechanismus der molekularen Mimikry: Durch Kreuzreaktivität zwischen exogenen und endogenen Antigenen kommt es nach Kontakt mit körperfremden Substanzen zu einer Antikörper-vermittelten Reaktion gegen körpereigene Strukturen. Durch diesen Vorgang werden unter anderem das rheumatische Fieber und die Chagas-Krankheit ausgelöst (96,97). Da die erworbene Form der TTP als häufige Folge von diversen Infektionen beschrieben wurde, ist eine Kreuzreaktivität zwischen bakteriellen, bzw. viralen Antigenen und der ADAMTS13-Protease durchaus in Erwägung zu ziehen. Auch Park et al., welche die häufig beobachtete Assoziation von TTP und Harnwegsinfektionen untersuchten, vermuteten kreuzreagierende Antikörper als Krankheitsauslöser (98).

Da bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patienten inhibitorische Autoantikörper gegen ADAMTS13 in unterschiedlichem Maße nachgewiesen werden konnten, ist eine ausschließlich Zytokin-vermittelte Induktion der thrombotischen Mikroangiopathie nicht anzunehmen. Vielmehr sind zwei verschiedene infektionsgetriggerte Reaktionswege als Auslöser der gleichen Erkrankung zu vermuten: Zum einen können kreuzreagierende Antikörper die Ausbildung einer Autoimmunkrankheit bei genetisch prädisponierten Personen induzieren, zum anderen kann eine starke Entzündungsreaktion bei bisher asymptomatischen

Individuen mit bereits erniedrigter ADAMTS13-Aktivität Zytokin-vermittelt schubauslösend wirken.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass etwas mehr als die Hälfte der befragten Patienten (52,2%) angaben, vermehrt an Infektionen zu leiden (Abbildung 3.21). Diese bestanden hauptsächlich aus grippalen Infekten, Infektionskrankheiten wie Mononukleose, Varizellen und Mumps, Atemwegsinfekten, Gastroenteritiden und Zystitiden. Ein Großteil dieser Infektionen findet sich auch als schubauslösendes Ereignis erwähnt. Würde jeder Infekt zu einem erneuten Krankheitsschub führen, müsste die Anzahl bereits überstandener TTP-Schübe innerhalb der befragten Patienten einen höheren Wert annehmen. Dieser liegt im Mittel aber nur bei 2,5 Schüben pro Patient (Abbildung 3.11), was eine direkte Korrelation von Infekt- und Schubanzahl ausschließt. Es ist somit anzunehmen, dass zum einen die Schwere der Infektion als Auslöser eines TTP-Schubs ausschlaggebend ist, zum anderen muss natürlich auch in diesem Kontext eine bereits im Voraus bestehende ADAMTS13-Aktivitätsminderung als prädisponierender Faktor in Betracht gezogen werden.

#### **4.3.1.2. Schwangerschaft**

Auch Schwangerschaften, Arzneimittelbestandteile und Impfungen wirken modulierend auf das Immunsystem. Es ist anzunehmen, dass solch ein immunmodulierender Effekt bei prädisponierten Personen als Trigger einer genetisch determinierten Autoimmunkrankheit wirken kann.

Schwangerschaften kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle zu: So finden sich zahlreiche Artikel, die eine prädisponierende Wirkung weiblicher Sexualhormone auf die Ausbildung einer immunologischen Störung beschreiben und diese als ursächlich für die weibliche Prädominanz innerhalb der Autoimmunkrankheiten sehen (70,99). Hormonelle Veränderungen während Pubertät und Schwangerschaft scheinen somit bei prädisponierten Personen als Trigger autoimmuner Störungen zu wirken.

Auch fetomaternalen Mikrochimärismus scheint eine Rolle im autoimmunen Geschehen zuzukommen. Unter Mikrochimärismus versteht man das Vorhandensein von DNA oder kleinen Zellpopulationen innerhalb eines Individuums, die genetisch

von einem anderen Individuum abstammen. So findet während der Schwangerschaft ein bi-direktionaler Austausch mütterlicher und fetaler Zellen statt, welche auch nach der Geburt im jeweiligen Individuum über Jahre verbleiben können (100–102). Die immunmodulatorische Wirkung dieses Vorgangs scheint je nach Menge der ausgetauschten Zellen/DNA einen protektiven, neutralen oder prädisponierenden Effekt zu haben. Der genaue Mechanismus, der letztendlich zur Ausbildung verschiedener Autoimmunkrankheiten führt, bleibt aber weiterhin unklar.

#### **4.3.1.3. Medikamente**

Medikamente wurden bereits gehäuft als Auslöser der erworbenen TTP beschrieben (13). Je nach Art des Wirkstoffes variiert auch der zugrunde liegende, krankheitsauslösende Mechanismus. Für die Chemotherapeutika Mitomycin C und Ciclosporin A wird der zytotoxischen Wirkung dieser Medikamente eine dosisabhängige, TTP-induzierende Funktion zugeschrieben (103). Die Thienopyridine Clopidogrel und Ticlopidin, sowie das Alkaloid Chinin führen dagegen Antikörper-vermittelt zur Ausbildung einer TTP. Bei der Chinin-induzierten TTP finden sich Chinin-abhängige Autoantikörper gegen die vWF-bindenden Glykoprotein-Rezeptoren der Thrombozyten, aber auch gegen Granulozyten, Lymphozyten und Endothelzellen (104,105). Die ADAMTS13-Aktivität ist für gewöhnlich nicht vermindert (106). Im Gegensatz dazu können im Plasma der Patienten mit Thienopyridin-induzierter TTP Autoantikörper gegen die vWF-spaltende Protease ADAMTS13 nachgewiesen werden (87).

Auch die in der vorliegenden Studie befragten Patienten gaben neben chininhaltigen Arzneistoffen und Lebensmitteln die Einnahme von Thienopyridinen als schubauslösenden Faktor an. Da bei allen diesen Patienten Autoantikörper gegen ADAMTS13 nachgewiesen werden konnten, ist eine durch die Medikamenteneinnahme bedingte immunologische Ursache des nachfolgenden TTP-Schubs zu vermuten. Der dieser immunologisch-getriggerten Reaktion zugrunde liegende Mechanismus konnte jedoch bis heute nicht ausreichend erklärt werden.

#### 4.3.1.4. Psychische Belastung

10,5% (n=2) der befragten Patienten gaben zudem psychische Belastung als schubauslösendes Ereignis an. Der Einfluss von psychischem Stress auf die Ausbildung einer erworbenen TTP wurde bisher noch nicht untersucht. Es finden sich jedoch zahlreiche Arbeiten, welche die Wirkung von Stress auf das Immunsystem und auf die Entstehung einer Autoimmunkrankheit diskutieren (107,108). In einigen Studien gaben bis zu 80% der Patienten an, vor Ausbruch einer Autoimmunkrankheit unter psychischem Stress gelitten zu haben (109,110). Es wird vermutet, dass die Stress-vermittelte Freisetzung neuroendokriner Hormone wie Adrenalin, Acetylcholin, verschiedener Wachstumsfaktoren, Insulin und Glukagon zu einer immunologischen Dysregulation führt und so die Ausschüttung diverser Zytokine beeinflusst (111–113). Nachfolgende Studien vertraten die Hypothese, dass Stress eine Akute-Phase-Reaktion einleiten und im Verlauf zu einem chronischen Entzündungsprozess führen kann (114–116). Im Rahmen der Inflammation kommt es zur Bildung von Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen. Wie bereits erwähnt, wird Interleukin-6 eine inhibitorische Wirkung auf die Spaltung der im Entzündungsprozess freigesetzten ultralangen vWF-Multimere zugeschrieben. Dieser Hypothese folgend käme der ADAMTS13-Aktivität die Funktion eines negativen Akute-Phase-Proteins zu (117). Dass Stress allein eine autoimmune Störung zu triggern vermag, ist dennoch eher unwahrscheinlich. Vielmehr scheint auch hier eine genetische Veranlagung als prädisponierender Faktor ausschlaggebend. Die Induktion eines stressbedingten Entzündungsprozesses scheint somit die TTP-auslösende Wirkung psychischer Belastung bei genetisch prädisponierten Personen zu erklären (107). Bisher fehlen zur Klärung dieses Zusammenhangs jedoch noch weitere evidenzbasierte Studien.

#### 4.3.1.5. Impfungen

Die Rolle von Impfungen als mögliche Induktoren autoimmuner Reaktionen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So finden sich zwar zahlreiche Artikel, die eine Assoziation zwischen Impfung und Autoimmunität eruieren, aufgrund fehlender epidemiologischer Studien ist ein kausaler Zusammenhang dieser beiden Entitäten jedoch bisher noch nicht bewiesen (118). Da Impfungen aber ähnlich wie Infektionen aktivierend auf das Immunsystem wirken, scheint ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und Autoimmunität bei genetisch prädisponierten Individuen

dennoch möglich. Bis dato existiert nur eine kontrollierte experimentelle Studie, welche die Bildung von Autoantikörpern nach Impfung an einem Tiermodell (Hund) untersucht (119). Hogenesch et al. zeigten, dass die immunisierten Tiere im Gegensatz zu der Placebogruppe im Verlauf Autoantikörper gegen verschiedene körpereigene Proteine bildeten. Aufgrund zahlreicher Fallberichte, welche die Ausbildung verschiedener Autoimmunkrankheiten im Rahmen einer Impfung beschreiben (120–123), scheint ein Autoantikörper-induzierender Effekt der Immunisierung auch beim Mensch wahrscheinlich. Es existieren verschiedene Hypothesen, die den zugrunde liegenden Mechanismus einer solchen Assoziation zu erklären versuchen: So wird unter anderem eine Kreuzreaktivität zwischen Impfstoff und körpereigenen Proteinen als Trigger der autoimmunen Reaktionen vermutet (124). Auch eine Impfstoff-vermittelte Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen scheint die Entstehung oder Verschlechterung verschiedener Autoimmunkrankheiten zu begünstigen (125,126). Zudem kommt es im Rahmen einer Impfung ähnlich wie bei einer Infektion, zu einer immunologisch getriggerten Inflammation, welche zur Ausschüttung verschiedener Mediatoren führt. Auch dieser Vorgang würde die TTP-induzierende Wirkung einer Impfung erklären: Durch die Zytokin-vermittelte Freisetzung ultralanger vWF-Multimere und gleichzeitiger Reduktion der ADAMTS13-Aktivität kommt es letztendlich bei bisher asymptomatischen und/oder genetisch prädisponierten Personen zum Krankheitsausbruch (95). Insgesamt kommt somit der genetischen Prädisposition, als wichtiger Faktor in der Genese einer Autoimmunkrankheit, die größte Bedeutung zu.

5,3% (n=1) der in dieser Studie befragten Patienten gaben eine Impfung als dem TTP-Schub vorausgehend an (Abbildung 3.12). Da insgesamt 96,6% der Patienten mindestens eine Impfung erhalten hatten (Abbildung 3.23), wäre ein höherer Prozentsatz an Patienten mit schubassoziiertes Impfung zu erwarten gewesen. Da die Frage nach schubassoziierten Faktoren allerdings nur von einem kleinen Teil dieser Patienten (n=22) beantwortet wurde, ist ein direkter Vergleich dieses Zusammenhangs nur eingeschränkt möglich. Trotz dieser Ergebnisverzerrung ist eine starke schubauslösende Wirkung durch beliebige Impfungen im Allgemeinen nicht zu erwarten.

In der Literatur finden sich vermehrt Fallberichte, die TTP in Assoziation mit Impfungen beschreiben. Auffällig ist, dass diese Artikel TTP ausschließlich als Folge

einer Influenzaimpfung erwähnen (41-43). Diese durch den Influenza-Impfstoff induzierte TTP scheint vorwiegend schwere und therapieresistente Verlaufsformen anzunehmen (40,44). Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten in unterschiedlicher Anzahl insgesamt 19 verschiedene Impfstoffe erhalten (Abbildung 3.23). Die meisten Patienten waren gegen Tetanus (84,7%, n=50 von 59) geimpft. Eine Immunisierung mit dem Influenzavakzin hatte nur etwa die Hälfte der Patienten (45%, n=27) erhalten. Ein Vergleich des Impfstoffjahres mit dem Jahr der Erstdiagnose zeigte, dass 21,2% der Patienten Impfung und Krankheitsausbruch im gleichen Jahr erlebt hatten. Von diesen 21,2% hatten 71,4% das Influenza- und nur 28,6% das Tetanusvakzin erhalten. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme eines TTP-induzierenden Effekts des Influenzavakzins. Analog zum Influenzavakzin kann auch die direkte Infektion mit dem Influenzavirus schubauslösend wirken (90). Aufgrund der synonymen Reaktion auf Vakzin und Virus erscheint die Theorie der molekularen Mimikry als pathogenetische Ursache im Krankheitsgeschehen durchaus vertretbar (124). Folglich ist anzunehmen, dass der verwendete Impfstoff, um krankheitsauslösend zu wirken, entweder als Lebendimpfstoff dem Virusmolekül identisch ist, oder als Totimpfstoff eine erhaltene Virushülle besitzt. Da je nach Hersteller die genaue Zusammensetzung des Impfstoffs variieren kann, wären weitere klinische Studien mit Dokumentation des verwendeten Impfstoffs (Tot- oder Lebendimpfstoff; Impfstoff mit oder ohne Virushülle) wünschenswert.

Aufgrund fehlender Angaben bezüglich möglicher impfinduzierter Krankheitsrezidive bleibt die genaue Anzahl an impfassozierten Krankheitsschüben in dem befragten Patientenkollektiv unklar. Dennoch ist anzunehmen, dass die Rolle von Impfungen im Krankheitsgeschehen der TTP in der vorliegenden Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahl eher unterschätzt wird. Obwohl Impfungen von Patienten mit bestehender Autoimmunkrankheit meist gut toleriert werden (118,124), sollte bei bereits erlittener Impfreaktion (Krankheitsrezidiv oder –verschlechterung) die Indikation zur erneuten Impfung nur nach intensiver Abwägung gestellt werden und die Gabe weiterer Impfungen unter klinischer Beobachtung erfolgen (45). Die Bestimmung von Autoantikörper-Titer oder HLA-Status vor Impfung kann möglicherweise in Zukunft als Marker für Risikopersonen dienen, weshalb weitere Studien zu dieser Problematik wünschenswert wären.

#### **4.3.1.6. Niereninsuffizienz**

Eine akute Niereninsuffizienz wurde bisher noch nicht als induzierender Faktor in der Genese der erworbenen TTP beschrieben. Allerdings sind Nierenfunktionsstörungen eine allgemein bekannte Komplikation dieser thrombotischen Mikroangiopathie (19). Da sich ein akuter TTP-Schub durch eine Vielzahl an Symptomen bemerkbar machen kann, ist anzunehmen, dass die von den befragten Patienten beschriebene Niereninsuffizienz nicht als Auslöser des akuten TTP-Schubs fungierte, sondern vielmehr das erste Symptom der bereits ablaufenden Gerinnungsstörung darstellte.

Dennoch sollte bedacht werden, dass auch durch Infektionen und Medikamente eine akute Nierenfunktionsstörung induziert werden kann. Diese beiden Faktoren wurden bereits als Auslöser eines akuten TTP-Schubs beschrieben. Es ist somit möglich, dass nicht die Niereninsuffizienz, sondern eine auch diese auslösende Infektion oder Medikamenteneinnahme den akuten TTP-Schub getriggert haben könnte.

#### **4.3.2. TTP im Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen**

Seitdem autoimmune Vorgänge als pathogenetische Grundlage vieler schwerwiegender Erkrankungen identifiziert wurden, befassten sich zahlreiche Forschungsgruppen mit der weiteren Entschlüsselung dieser immunologischen Dysfunktion. Autoimmune Erkrankungen unterliegen einer multifaktoriellen Genese. Genetische, immunologische, hormonelle und exogene Faktoren interagieren auf unterschiedliche Weise und führen so zur Ausbildung zahlreicher autoimmuner Störungen. Diese Interaktion zwischen verschiedenen Einflüssen wird beschreibend auch als „Mosaik der Autoimmunität“ bezeichnet (111,114). Obwohl das Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und exogenen Triggerfaktoren als Grundlage der Krankheitsentstehung allgemein anerkannt ist, bleibt der genaue pathogenetische Mechanismus bisher ungeklärt.

Neben familiärer Häufung neigen autoimmune Störungen auch zu einem gemeinsamen Vorkommen innerhalb eines Individuums. Patienten, die bereits an einer Autoimmunkrankheit leiden, zeigen somit ein erhöhtes Risiko eine zweite autoimmune Störung zu entwickeln (127). Therapeutische Interventionen zur Behandlung einer autoimmunen Störung können zudem einen „autoimmunen Switch“

zu einer zweiten Autoimmunkrankheit bewirken. Die erste Autoimmunkrankheit wird nach erfolgreicher Therapie von einer zweiten therapieinduzierten autoimmunen Erkrankung abgelöst. Es wird angenommen, dass es durch bestimmte Interventionen zu einer Veränderung in einem der als Mosaik der Autoimmunität bekannten Faktoren kommen kann, welche über eine Störung des immunologischen Gleichgewichts die Ausbildung einer zweiten Autoimmunkrankheit bei genetisch prädisponierten Personen induzieren kann. Zu den in diesem Rahmen beschriebenen Interventionen gehört neben der Splenektomie auch die Thyroidektomie. Dieses Phänomen wird zusammen mit dem Vorhandensein mehrerer autoimmuner Störungen in einem Individuum als „Kaleidoskop der Autoimmunität“ bezeichnet (128,129).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit autoimmuner TTP nach weiteren Autoimmunkrankheiten befragt. Der statistische Vergleich der Prävalenzen zwischen Patientenkollektiv und Allgemeinbevölkerung zeigte ein vermehrtes Vorkommen von fünf autoimmunen Störungen im Patientenkollektiv (Abbildung 3.24). Die Patienten machten auch Angaben bezüglich erkrankter Familienangehöriger. Da in diesem Fall aber eine starke Wissens- und Erinnerungsbias angenommen werden muss, wurden diese Ergebnisse von der Diskussion ausgeschlossen.

#### **4.3.2.1. Hashimoto Thyreoiditis**

Diese chronische Schilddrüsenentzündung wird durch Autoantikörper gegen schilddrüsenspezifische Antigene induziert und führt durch Untergang des Schilddrüsenparenchyms im Verlauf zu einer autoimmunen Hypothyreose. In der Allgemeinbevölkerung tritt diese Schilddrüsenerkrankung mit einer Prävalenz von etwa 0,7% auf (51). Im befragten Patientenkollektiv lag dieser Wert bei 23,5% (Abbildung 3.13). Etwa jeder vierte TTP-Patient war somit an der autoimmunen Thyreoiditis erkrankt. Obwohl die Hashimoto Thyreoiditis bisher noch nicht in Assoziation mit einer autoimmunen TTP erwähnt wurde, spricht die hohe Zahl an Patienten mit Kookkurrenz beider Diagnosen für eine starke Assoziation dieser Störungen.

In der Literatur finden sich zahlreiche Artikel, die ein gemeinsames Vorkommen autoimmuner Schilddrüsenenerkrankungen (Hashimoto Thyreoiditis oder Morbus

Basedow) mit systemischem Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, glutensensitiver Enteropathie und anderen Autoimmunkrankheiten schildern (130–133). Franchini et al. untersuchten das Auftreten autoimmuner Gerinnungsstörungen in Patienten mit Autoimmunthyreoiditiden (134). Anhand zahlreicher Literaturverweise stellten sie eine starke Assoziation zwischen autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und verschiedenen Gerinnungsstörungen, wie der Immunthrombozytopenie, dem Antiphospholipidsyndrom (APS) und der erworbenen Hämophilie dar (135–137). Aber auch bei Fehlen einer solchen Gerinnungsstörung scheint die Quantität an Schilddrüsenhormonen das hämostatische Gleichgewicht zu beeinflussen: So haben Patienten mit Hypothyreose ein erhöhtes Blutungsrisiko, wohingegen Patienten mit Hyperthyreose eher zu thrombotischen Ereignissen neigen (138). Da im Verlauf der Hashimoto Thyreoiditis beide Entitäten auftreten können, sollte bei diesen Patienten sowohl auf einen prothrombotischen als auch einen hämorrhagischen Zustand geachtet werden. Es ist zudem denkbar, dass solch ein hämostatisches Ungleichgewicht bei prädisponierten Personen den Ausbruch einer bisher asymptomatischen Gerinnungsstörung induzieren kann.

Dieser Mechanismus allein kann jedoch die beobachtete starke Assoziation zwischen Hashimoto Thyreoiditis und TTP im untersuchten Patientenkollektiv nicht ausreichend erklären. Es existieren wenige Artikel, die den Einfluss genetischer Faktoren in der Genese der Hashimoto Thyreoiditis untersuchen. Mehrere Studien identifizierten HLA-DR4, -DR5 und -DQ7 als prädisponierende Faktoren (74,139,140). Wie in der vorliegenden Arbeit bereits diskutiert, wurde bei Patienten mit idiopathischer TTP eine verminderte Frequenz des HLA-DR4 beobachtet (Abbildung 3.3). Deshalb wird diesem serologischen Merkmal ein potentiell protektiver Effekt auf die Entstehung der idiopathischen TTP zugesprochen. Eine HLA-DR4-bedingte Assoziation beider Erkrankungen ist somit unwahrscheinlich.

HLA-DR5 wird weiter in die serologischen Merkmale HLA-DR11 und HLA-DR12 unterteilt. HLA-DR12 wurde bisher nicht im Zusammenhang mit idiopathischer TTP beschrieben, sodass auch dieses Merkmal als pathogenetische Ursache der beschriebenen Assoziation zwischen Hashimoto Thyreoiditis und der erworbenen TTP auszuschließen ist. Dem serologischen Antigen DR11 wurde dagegen eine prädisponierende Wirkung im Krankheitsgeschehen der idiopathischen TTP beigemessen. Wie von Scully et al. und Coppo et al. bereits beschrieben (48,49),

konnte auch in der vorliegenden Arbeit ein deutlich vermehrtes Vorkommen des HLA-DRB1\*11 bei TTP-Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 7.1). Eine HLA-DR11-vermittelte Assoziation zwischen Hashimoto Thyreoiditis und idiopathischer TTP scheint somit naheliegend. Da in den Studien, welche HLA als prädisponierende Faktoren in der Genese der Hashimoto Thyreoiditis untersuchten, keine weitere Analyse der DR5-positiven Patienten erfolgte, bleibt jedoch unklar, welchem serologischen Merkmal (HLA-DR11 oder HLA-DR12) der eigentliche prädisponierende Effekt zukommt.

Wu et al. (141) und Badenhoop et al. (74) beobachteten ein vermehrtes Vorkommen des HLA-DQ7 bei Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis. Dieses serologische Merkmal wird durch verschiedene HLA-DQB1\*03-Allele kodiert und tritt aufgrund eines starken Kopplungsungleichgewichts gehäuft in Assoziation mit HLA-DRB1\*11 auf (50). Dieser Zusammenhang bestätigte sich sowohl in der vorliegenden Studie (Abbildung 3.5) als auch in der durch Badenhoop et al. durchgeführten Arbeit. Badenhoop et al. beobachteten eine signifikante Häufung des HLA-DQB1\*03 bei Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis, wohingegen die Frequenz dieses Merkmals bei Patienten mit idiopathischer TTP je nach Studie divergente Ergebnisse zeigte: Scully et al. und Coppo et al. fanden eine signifikante Häufung dieses HLA-Merkmals in ihrem Patientenkollektiv. In der vorliegenden Arbeit exprimierten zwar 63% (n=34 von 54) der Patienten dieses Antigen, im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung zeigte sich für die zugehörigen Allele aber keine statistische Signifikanz (Tabelle 7.1). Wie bereits erwähnt, unterliegen die Antigene DQB1\*03 und DRB1\*11 einem starken Kopplungsungleichgewicht (50), wodurch sie ungewöhnlich häufig gemeinsam in einem Haplotyp vorliegen. Da DRB1\*11 sowohl in dieser Arbeit als auch bei zwei weiteren, unabhängigen Arbeitsgruppen als prädisponierender Faktor in der Genese der autoimmunen TTP beschrieben wurde, ist eine tatsächliche Assoziation zwischen diesem Merkmal und der Krankheit naheliegend. Ein solcher Zusammenhang wurde im Rahmen der Hashimoto Thyreoiditis für HLA-DQB1\*03 beschrieben. Daher ist zu vermuten, dass die gehäufte Kookkurrenz dieser beiden Erkrankungen innerhalb eines Individuums durch die starke Assoziation der jeweiligen prädisponierenden HLA-Merkmale DQB1\*03 und DRB1\*11 verursacht wird. Dennoch kann auch ein krankheitsauslösender Effekt durch die Kombination beider Antigene innerhalb eines Haplotyps nicht ausgeschlossen werden. Unabhängig von der Ursache für die beobachtete Assoziation sollte bei Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis bei Auftreten

klinischer Zeichen einer beginnenden Gerinnungsstörung auch an eine seltene Erkrankung wie die autoimmune TTP gedacht werden.

#### **4.3.2.2. Systemischer Lupus erythematodes**

Der systemische Lupus erythematodes ist eine autoimmune Multisystemerkrankung des rheumatischen Formenkreises und gehört zur Gruppe der Kollagenosen. Serologisch lassen sich typischerweise hochtitrige ANA, eine Hypokomplementämie und zirkulierende Immunkomplexe nachweisen (142). In Deutschland liegt die Prävalenz dieser rheumatischen Erkrankung bei etwa 0,025%, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer (53). In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte, die eine Assoziation zwischen SLE und TTP beschreiben (143–145). Die Mehrheit der Autoren berichtet dabei von einer SLE-induzierten TTP. Nur bei wenigen Patienten manifestierte sich der SLE nach oder während einem TTP-Schub (35,143). Da sich sowohl der SLE als auch die TTP klinisch mit einer Anämie, Thrombozytopenie, neurologischen Symptomen, Fieber und akuter Niereninsuffizienz präsentieren können, ist die rein symptomorientierte Unterscheidung oft nicht möglich. Auch kann die Entwicklung eines akuten TTP-Schubs durch eine mögliche immunsuppressive Dauertherapie der SLE-Patienten protrahiert verlaufen, was schlimmstenfalls zu einer verzögerten Einleitung der lebensrettenden Therapie führt. Zudem zeigen Patienten mit immunsuppressiver Dauertherapie häufig therapieresistente Verläufe der begleitenden TTP (146). Die genannten Punkte, sowie das Vorhandensein zweier potentiell lebensbedrohlicher Krankheiten innerhalb eines Individuums erklären die höhere Letalität von SLE-Patienten, deren Krankheitsverlauf durch einen akuten TTP-Schub erschwert wird (147).

Neben der schwierigen klinischen Unterscheidung bei Erstmanifestation ist auch die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität häufig nicht wegweisend. Die Bedeutung, die dieser zur Unterscheidung zwischen SLE und TTP zukommt wird kontrovers diskutiert. So untersuchten Rieger et al. die ADAMTS13-Aktivität sowie das Vorhandensein von Anti-ADAMTS13-IgM und -IgG in einer Gruppe von 40 SLE-Patienten, deren Krankheitsverlauf durch thrombembolische Ereignisse erschwert wurde (148). Trotz positiven Antikörpernachweises bei 18% (IgM), bzw. 13% (IgG) der Patienten, konnte keine Korrelation zwischen Antikörpertiter und ADAMTS13-

Aktivität nachgewiesen werden. Diese variierte in der gesamten Patientengruppe von 22% bis 172%. Bei Patienten mit positivem Antikörpernachweis fanden sich im Mittel sogar etwas höhere ADAMTS13-Aktivitäten von 54% bis 172%. Auch Mannucci et al. analysierten die Bedeutung der ADAMTS13-Protease bei Patienten mit SLE (149). Im Vergleich mit gesunden Individuen fanden sie innerhalb ihrer Patientengruppe signifikant verminderte ADAMTS13-Aktivitäten. Die niedrigste ADAMTS13-Aktivität betrug 20% und lag somit dennoch deutlich über den beobachteten ADAMTS13-Leveln (<10%) bei Patienten mit autoimmuner TTP (150). Antikörper, welche sich gegen die Protease richteten, ließen sich in dieser Studie bei Patienten mit erniedrigter ADAMTS13-Aktivität jedoch nicht nachweisen. Ein durch die immunsuppressive Therapie bedingtes Fehlen der ADAMTS13-Antikörper ist zu erwägen (151).

Trotz der häufig berichteten Assoziation beider Erkrankungen, forderten Lansigan et al. anhand ihrer Ergebnisse eine Abgrenzung der klassischen TTP von einer Lupus-assoziierten TTP-ähnlichen thrombotischen Mikroangiopathie und sahen in den beiden Syndromen zwei unterschiedliche Entitäten (152).

In der vorliegenden Arbeit litten 6,5% (n=4 von 62) der Patienten neben einer TTP auch an einem SLE. Im Vergleich mit der Prävalenz des SLE in der Allgemeinbevölkerung (0,025%) ist dieser Wert höher als erwartet. Da die Patienten keine Angaben über die zeitliche Erkrankungsfolge machten, bleibt jedoch unklar, ob die TTP im Rahmen eines bestehenden SLE auftrat oder der SLE zeitgleich mit oder im weiteren Verlauf eines TTP-Schubs diagnostiziert wurde.

Wie bereits für andere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises beschrieben, zeigt auch der SLE eine familiäre Häufung. Eine genetische Veranlagung zur Ausbildung dieser Bindegewebserkrankung scheint somit naheliegend. Diesem Gedanken folgend, untersuchten verschiedene Arbeitsgruppen den Einfluss bestimmter HLA-Loci auf die Entstehung des SLE. Die in diesem Rahmen durchgeführten HLA-Typisierungen ergaben eine signifikante Häufung der HLA-Merkmale DR2 (DRB1\*15:01 und DQB1\*06:02) und DR3 (DRB1\*03:01 und DQB1\*02:01), sodass diesen Antigenen eine prädisponierende Wirkung im Krankheitsgeschehen des SLE beigemessen wird (153). Diese HLA-Allele konnten in der vorliegenden Arbeit auch bei Patienten mit idiopathischer TTP nachgewiesen werden. Da die erhaltenen Frequenzen im untersuchten Patientenkollektiv jedoch

kaum von den Prävalenzraten dieser HLA-Merkmale in der Allgemeinbevölkerung divergierten, ergab die statistische Analyse kein signifikantes Ergebnis (Tabelle 7.1). Trotz dieses Resultats ist es durchaus interessant, dass etwa die Hälfte der HLA-typisierten Patienten (44,4%) HLA-DQB1\*02 exprimierte und für das Allel DQB1\*02:02 sogar eine signifikante Akkumulation im Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnte. Sowohl das Allel DQB1\*02:02 als auch das in Assoziation mit SLE stehende Allel DQB1\*02:01 kodieren beide für das serologische Merkmal HLA-DQ2. Eine nicht auf DNA-Ebene, sondern auf serologischer Ebene vermittelte Verknüpfung zwischen TTP und SLE scheint somit möglich.

#### **4.3.2.3. Immunthrombozytopenie**

Bei einer Vielzahl verschiedener autoimmuner Störungen ist eine immunologisch getriggerte Thrombozytopenie als Begleiterscheinung der Grunderkrankung zu beobachten. Eine solche Blutbildveränderung kann zum Beispiel im Rahmen eines SLE oder einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) auftreten. Eine Thrombozytopenie ohne diese erklärende Ursache wurde bisher als idiopathische thrombozytopenische Purpura oder nach dem Erstbeschreiber auch als Morbus Werlhof bezeichnet. Seit der Identifizierung auslösender Antikörper gegen Oberflächenantigene der Thrombozyten wird vermehrt der Begriff der Immunthrombozytopenie verwendet (142,154).

Obwohl das Ergebnis der vorliegenden Arbeit für eine deutliche Assoziation zwischen der ITP und der TTP spricht, finden sich in der Literatur nur wenige Artikel, die von einem gemeinsamen Auftreten beider Erkrankungen in einem Individuum berichten. 6,3% der in dieser Studie befragten TTP-Patienten (n=4) litten auch an einer ITP. Die Prävalenz dieser Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung beträgt nur etwa 0,02% (54,55), sodass die gefundene Frequenz den zu erwartenden Wert deutlich übersteigt.

Es existieren verschiedene Thesen, welche das gemeinsame Auftreten beider hämatologischer Erkrankungen innerhalb eines Individuums zu erklären versuchen. Häufig wird das Vorhandensein einer generellen immunologischen Dysregulation als Auslöser des gemeinsamen Auftretens von TTP und ITP vermutet. Die Ursache dieser immunologischen Dysregulation sehen Forscher dabei in einer genetischen

Prädisposition zur Ausbildung autoimmuner Störungen. Baron et al. dagegen vermuteten hinter dem klinischen Bild einer ITP-assoziierten TTP ein eigenständiges klinisches Syndrom, eine gemischte immune Thrombozytopenie. Zwar sahen auch sie den Auslöser dieser Thrombozytopenie in einer autoimmunen Störung, verstanden diese jedoch nicht als Folge zweier unabhängiger Syndrome, sondern als eigenständiges Krankheitsbild (155).

Da die Rolle genetischer Faktoren in der Genese der ITP bisher nicht ausreichend analysiert wurde, ist eine mögliche HLA-bedingte Assoziation zwischen ITP und TTP nicht sicher auszuschließen. Diverse Arbeitsgruppen identifizierten verschiedene HLA-Merkmale als prädisponierende (HLA-DRB1\*17, -DRB1\*04:10) oder protektive (HLA-DRB1\*12:02, -DRB1\*07) Faktoren im Krankheitsgeschehen der ITP (156–158). Aufgrund der großen Variabilität der gefundenen Ergebnisse sind diese jedoch kritisch zu beurteilen. Zudem wurde keines der dort erwähnten HLA-Allele als prädisponierender Faktor innerhalb der idiopathischen TTP beschrieben. Allein die Frequenz des HLA-DRB1\*04 zeigte eine leichte Auffälligkeit: Mit einer Frequenz von nur 7,4% kam es in dem von TTP-betroffenen Patientenkollektiv vermindert vor (Abbildung 3.3). Diesem Allel wird daher eine potentiell protektive Funktion innerhalb der TTP zugesprochen (48,49). In der Genese der ITP dagegen wird dem für HLA-DRB1\*04 kodierenden Allel DRB1\*04:10 eine prädisponierende Funktion zugeschrieben (158). HLA-DRB1\*04 scheint somit eine gegensätzliche Rolle in der Entstehung der beiden hämatologischen Erkrankungen zuzukommen. Eine Assoziation über dieses Antigen ist folglich unwahrscheinlich.

Auch Wang et al. untersuchten die Frequenz verschiedener HLA-Allele bei Kindern mit ITP. In der durchgeführten HLA-Analyse korrelierte die Präsenz des HLA-DRB1\*11 mit einer erhöhten Therapieresistenz (156). Diesem Antigen wird eine prädisponierende Funktion in der Entstehung der idiopathischen TTP zugesprochen (48,49). HLA-DRB1\*11 scheint somit sowohl in der Genese der TTP, als auch im Krankheitsverlauf der ITP eine wichtige Funktion einzunehmen. Möglicherweise kann die auffällig häufige Kookkurrenz dieser thrombozytopenischen Erkrankungen durch die beobachtete Assoziation beider Erkrankungen mit HLA-DRB1\*11 erklärt werden.

Ferner beschreiben zahlreiche Fallberichte ein gemeinsames Vorkommen von ITP mit anderen immunologisch getriggerten Erkrankungen (136,159). Unter anderem wurde eine vermehrte Assoziation dieser thrombozytopenischen Erkrankung mit der

glutensensitiven Enteropathie und Autoimmunthyreoiditiden (z.B. Hashimoto Thyreoiditis) beobachtet (160). In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl ein vermehrtes Auftreten der Hashimoto Thyreoiditis als auch der GSE bei Patienten mit TTP entdeckt. Die beobachtete Kookkurrenz von ITP und TTP kann somit auch als Folge der beschriebenen Assoziation der einzelnen Erkrankung mit Hashimoto Thyreoiditis und/oder GSE verstanden werden. Eine direkte Beziehung zwischen den beiden thrombozytopenischen Erkrankungen läge somit nicht vor.

Dennoch argumentiert die in dieser Arbeit beobachtete Verknüpfung zwischen TTP, ITP, Hashimoto Thyreoiditis und GSE für einen gemeinsamen prädisponierenden Faktor in der Genese dieser autoimmunen Störungen. Eine HLA-vermittelte Assoziation sollte folglich weiterhin als mögliche Ursache der beobachteten Kookkurrenz in Erwägung gezogen werden.

#### **4.3.2.4. Psoriasis vulgaris**

Psoriasis vulgaris ist eine autoimmune Hauterkrankung, welche je nach Krankheitsschwere zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Hautschuppung, sowie Gelenk- und Organbeteiligung führen kann (142,161). Bisher existieren keine Fallberichte, die auf eine Assoziation zwischen Psoriasis und autoimmuner TTP hinweisen. Zwar wurde vereinzelt das Auftreten einer Thrombozytopenie bei Patienten mit Psoriasis beschrieben, dieser Abfall der Thrombozytenkonzentration wurde aber in allen Fällen als Nebenwirkung einer Medikamentengabe eingestuft. Psoriasis allein induziert, soweit bisher bekannt, keine Blutbildveränderungen.

Umso erstaunlicher ist das in der vorliegenden Studie gefundene Ergebnis: Mit einer Frequenz von 9,4% (n=6) tritt die Psoriasis vulgaris als zweithäufigste Autoimmunkrankheit im befragten Patientenkollektiv auf. Bei einer Prävalenz von etwa 2,5% in der Allgemeinbevölkerung (52) scheint dieser Wert im Vergleich auffällig hoch (Abbildung 3.24).

Verschiedene HLA-Loci wurden bereits als prädisponierend in der Genese der Psoriasis beschrieben. Neben HLA-DR7 wurde in diesem Zusammenhang hauptsächlich das HLA-Klasse-I-Merkmal HLA-Cw6 genannt (162). Für diese Allele konnte bei Patienten mit idiopathischer TTP kein auffälliges Ergebnis gefunden werden, sodass eine HLA-vermittelte Assoziation beider Autoimmunerkrankungen

zunächst fraglich erscheint. Auch die Tatsache, dass Patienten mit Psoriasis typischerweise keine hämatologischen Begleitsymptome entwickeln, spricht gegen eine tatsächliche Assoziation beider Erkrankungen. Bedingt durch die Kombination aus kleiner Untersuchungsgruppe (n=76) und hoher Prävalenz der Psoriasis in Deutschland kann eine zufällige Akkumulation der Psoriasis in der Patientengruppe nicht ausgeschlossen werden.

Interessant ist dennoch, dass das serologische Merkmal HLA-DQ2, welches durch das in der Genese der TTP als prädisponierend beschriebene HLA-Allel DQB1\*02:02 kodiert wird, in einem Kopplungsungleichgewicht mit HLA-DRB1\*07:01 (HLA-DR7) steht (50). Beide Merkmale werden somit assoziiert vererbt und liegen häufig gemeinsam in einem Individuum vor. Obwohl der Vergleich der Frequenzen des HLA-DRB1\*07:01 zwischen Patientenkollektiv (23,5%) und Allgemeinbevölkerung (16,7%) in der vorliegenden Studie kein signifikantes Ergebnis lieferte (Tabelle 7.1), könnte die Kopplung der beiden HLA-Merkmale die beobachtete Assoziation zwischen TTP und Psoriasis erklären. Eine durch HLA-DRB1\*07:01 vermittelte erhöhte Prävalenz der Psoriasis im Patientenkollektiv ist somit denkbar.

#### **4.3.2.5. Glutensensitive Enteropathie**

Diese bei Erwachsenen auch als einheimische Sprue und bei Kindern als Zöliakie bezeichnete Mischform aus Überempfindlichkeitsreaktion und Autoimmunkrankheit führt bei Aufnahme des körperfremden Eiweisses Gluten zu einer chronischen Entzündung der Dünndarmschleimhaut. Ohne glutenfreie Diät kommt es im weiteren Verlauf zur Apoptose der Enterozyten mit daraus resultierender Zottenatrophie (163). Die glutensensitive Enteropathie (GSE) kommt in der deutschen Allgemeinbevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 0,2% vor (56) und ist somit eine der häufigsten nahrungsmittelsensitiven Enteropathien. Eine an HLA-DQ2 (DQB1\*02:01) und HLA-DQ8 (DQB1\*03:02) gebundene T-Zell-Immunantwort wurde als pathogenetischer Mechanismus im Krankheitsgeschehen identifiziert (75). Zudem erscheint die GSE häufig in Assoziation mit anderen Autoimmunkrankheiten, wie dem Diabetes mellitus Typ 1, der ITP und Autoimmunthyreoiditiden (160,164,165).

3,1% (n=2) der in dieser Studie befragten Patienten gaben an, neben einer TTP auch an einer GSE zu leiden. Im Vergleich mit der Prävalenz dieser Erkrankung in der

Allgemeinbevölkerung erscheint dieses Ergebnis leicht erhöht ( $p=0,007$ ). Die Recherche nach Literatur, welche von einer Kookkurrenz beider Erkrankungen berichtet, verlief jedoch frustan. Wie bereits im Rahmen der TTP-assoziierten Psoriasis erwähnt, sollte das kleine Untersuchungskollektiv und die hohe Prävalenz der GSE in der Allgemeinbevölkerung als mögliche ergebnisverzerrende Faktoren in Betracht gezogen werden.

Dennoch ist eine HLA-basierte Verknüpfung beider Erkrankungen nicht auszuschließen. Obwohl für die GSE-assoziierten HLA-Allele DQB1\*02:01 und DQB1\*03:02 bei TTP-Patienten kein signifikanter Frequenzunterschied nachgewiesen werden konnte, zeigte sich eine signifikante Akkumulation von HLA-DQB1\*02:02 im TTP-betroffenen Patientenkollektiv. Sowohl HLA-DQB1\*02:02 als auch HLA-DQB1\*02:01 kodieren beide für das serologische Merkmal HLA-DQ2. Diesem serologischen Antigen wird die maßgeblich prädisponierende Funktion in der Genese der GSE zugesprochen. Eine nicht auf DNA-Ebene, sondern auf serologischer Ebene vermittelte Verknüpfung zwischen TTP und GSE ist somit durchaus denkbar.

Ferner ist auch die häufig beschriebene Assoziation der GSE mit ITP und Autoimmunthyreoiditiden ein weiteres Indiz für eine grundlegende Verknüpfung verschiedener Autoimmunkrankheiten untereinander. Sowohl die ITP als auch die autoimmune Hashimoto Thyreoiditis wurden auffällig häufig in Kookkurrenz mit der autoimmunen TTP beobachtet (Abbildung 3.24). Eine HLA-vermittelte gemeinsame Prädisposition zur Ausbildung diverser immunologischer Störungen ist unter Berücksichtigung des Kopplungsungleichgewichtes zwischen verschiedenen Antigenen durchaus denkbar. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Assoziation zwischen TTP und GSE tatsächlich über die Verknüpfung beider Erkrankungen mit ITP und/oder Hashimoto Thyreoiditis vermittelt wird.

#### **4.3.2.6. Weitere Autoimmunkrankheiten**

Es existieren diverse Fallberichte, welche die TTP auch im Zusammenhang mit weiteren Autoimmunkrankheiten wie dem Sjögren-Syndrom (166,167), der Colitis ulcerosa (168), der rheumatoiden Arthritis (169,170) und der ankylosierenden Spondylitis (171) beschreiben. In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine

relevante Korrelation zwischen diesen Autoimmunkrankheiten und der autoimmunen TTP nachgewiesen werden (Abbildung 3.24, Tabelle 7.2).

#### **4.3.2.7. Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind gemeinsam mit malignen Tumorleiden für etwa 70% der Todesfälle in Deutschland verantwortlich (172). Den Hauptteil dieser Erkrankungsgruppe stellen arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen dar (63). Von den in dieser Arbeit befragten TTP-Patienten gaben 14,4% (n=10) an, an einer dieser Erkrankungen zu leiden. Etwa genauso viele Patienten (18,1%, n=14) hatten Angehörige mit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Als häufigste Todesursache in den Industrienationen ist die beobachtete Prävalenz der Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Patientenkollektiv durchaus plausibel (Tabelle 3.2). Eine TTP-induzierte Ausbildung diverser Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist nicht anzunehmen.

Thrombembolische Ereignisse dagegen sind eine gefürchtete Komplikation eines akuten TTP-Schubs. Obwohl im Rahmen der TTP hauptsächlich Mikrothromben die Durchblutung verschiedener Organe behindern, können auch größere thrombembolische Ereignisse wie Myokardinfarkt oder apoplektischer Insult auftreten (173,174). Auch in der vorliegenden Studie hatten bereits deutlich mehr Patienten als Angehörige ein thrombembolisches Ereignis erlitten (Abbildung 3.20). Bei einem mittleren Patientenalter von 44 Jahren ist dies ein durchaus auffälliges Ergebnis, welches jedoch über die thrombotische Grunderkrankung (TTP) zu erklären ist. TTP-Patienten haben folglich ein erhöhtes Risiko thrombembolische Ereignisse wie einen akuten Myokardinfarkt oder einen zerebralen Insult zu erleiden.

#### **4.3.2.8. Maligne Tumore**

Vor allem in den westlichen Industrienationen werden zunehmende Neuerkrankungsraten an malignen Tumorleiden beobachtet. Als Erkrankung des älteren Menschen ist die steigende Inzidenz der Krebserkrankungen hauptsächlich durch die alternde Bevölkerungsverteilung zu erklären. So erkrankten Frauen im Mittel mit 68, Männer mit 69 Jahren an Krebs (175,176).

Von den in dieser Studie befragten TTP-Patienten gaben 13,8% (n=9) an, an einer Krebserkrankung zu leiden. Deutlich mehr Patienten (41,3%) hatten Angehörige mit einem Tumorleiden. Diese Differenz kann über den anzunehmenden Altersunterschied zwischen Patienten und ihren Angehörigen erklärt werden. So liegt das mittlere Alter der befragten Patienten bei 44 Jahren. Aufgrund des mehrheitlich jungen Alters ist somit eine niedrigere Krebsprävalenz zu erwarten.

Einige Autoimmunkrankheiten führen bei chronisch-aktiven Krankheitsverläufen zu einem erhöhten Krebsrisiko. So haben Patienten mit GSE beispielsweise ein erhöhtes Risiko an malignen Lymphomen zu erkranken (177). Bei Patienten mit Colitis ulzerosa steigt das Risiko für Darmkrebs (178). Bestimmten Chemotherapeutika (Mitomycin C, Cisplatin u.a.) wird eine TTP-induzierende Wirkung zugeschrieben (179). Die Entstehung eines malignen Tumorleidens im Rahmen einer autoimmunen TTP wurde bisher jedoch nicht beschrieben. Das Lebenszeitrisiko für Tumorleiden ist für TTP-Patienten nach bisherigem Wissen mit dem der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnten zwei humane Leukozytenantigene als genetische Einflussgrößen im Krankheitsgeschehen der idiopathischen TTP identifiziert werden. So bestätigte sich die von Coppo et al. und Scully et al. (48,49) beschriebene prädisponierende Wirkung des DRB1\*11-Antigens. Die für dieses Merkmal kodierenden Allele DRB1\*11:01 und DRB1\*11:04 zeigten keine signifikante Häufung im Patientenkollektiv, sodass anzunehmen ist, dass die erhöhte Krankheitsanfälligkeit nicht durch ein einzelnes Allel, sondern durch das diesen übergeordnete Antigen DRB1\*11 vermittelt wird.

Zudem konnte erstmals eine potentiell prädisponierende Wirkung des HLA-Merkmals DQB1\*02:02 nachgewiesen werden. Weder in der vorliegenden Arbeit noch in der Literatur finden sich Hinweise auf eine gekoppelte Vererbung der DRB1\*11- und DQB1\*02-Antigene. Beide Merkmale scheinen somit unabhängig voneinander ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zu vermitteln.

Knapp 45% der untersuchten Patienten exprimierten das durch DQB1\*02:02-kodierte Antigen DQB1\*02. Obwohl im statistischen Vergleich kein auffälliger Frequenzunterschied festgestellt wurde, ist eine prädisponierende Wirkung nicht nur des Allels, sondern auch des übergeordneten Antigens bei kleiner Untersuchungsgruppe nicht sicher auszuschließen.

Die beobachtete, verminderte Frequenz des HLA-DRB1\*04 korrespondiert mit den Ergebnissen von Coppo et al. und Scully et al. und spricht für einen protektiven Effekt dieses Antigens im Krankheitsgeschehen. Da jedoch bei 50% der DRB1\*04-positiven Patienten auch ein potentielles Risikoallel nachgewiesen wurde, scheint dieser Effekt nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Trotz des beschriebenen Einflusses der HLA in der Genese der idiopathischen TTP, bleibt der genaue Mechanismus, der zum Toleranzverlust gegen ADAMTS13 führt, bis heute ungeklärt. Da nicht alle DQB1\*02:02- oder DRB1\*11-positiven Individuen im Laufe ihres Lebens eine TTP entwickeln, ist eine multifaktorielle Genese der Erkrankung naheliegend. Das Zusammenspiel zwischen endogener Prädisposition und exogenen Triggerfaktoren führt letztendlich zum Krankheitsausbruch.

Es bleibt zudem noch zu erforschen, ob Träger des DRB1\*11- oder DQB1\*02-Antigens vermehrt zu schweren und therapieresistenten Krankheitsverläufen neigen, sodass eine HLA-Typisierung in Zukunft zur Risikoabschätzung und/oder als Prognoseparameter dienen könnte. Diese Fragestellung sollte in künftigen Studien untersucht werden.

Die in der Literatur beschriebene TTP-induzierende Wirkung von Medikamenten, Nahrungsbestandteilen, Infektionen, Impfungen und Schwangerschaften wurde von den befragten Patienten bestätigt. Diese exo- und endogenen Faktoren wirken in unterschiedlichem Maße immunmodulierend oder proinflammatorisch. Ein Eingriff in das immunologische Gleichgewicht kann somit bei prädisponierten Personen krankheitsauslösend wirken.

Zudem konnte in der vorliegenden Arbeit die als „Kaleidoskop der Autoimmunität“ bezeichnete Neigung autoimmuner Störungen zum gemeinsamen Auftreten innerhalb eines Individuums bestätigt werden. So litten die befragten Patienten neben der TTP auffällig häufig zusätzlich an systemischem Lupus erythematodes, Hashimoto Thyreoiditis, Immunthrombozytopenie, glutensensitiver Enteropathie und Psoriasis vulgaris.

Die beobachtete Kookkurrenz dieser immunologischen Störungen lässt sich unter anderem durch eine HLA-bedingte Prädisposition erklären. Vor allem HLA-DQB1\*02 (GSE, SLE) und HLA-DRB1\*11 (Hashimoto Thyreoiditis, ITP) scheinen als verknüpfende Antigene zwischen der TTP und den genannten Autoimmunkrankheiten zu fungieren. Auch die Existenz eines Kopplungsungleichgewichtes zwischen verschiedenen Antigenen (HLA-DQ2 und -DR7, sowie HLA-DRB1\*11 und -DQB1\*03) unterstützt die Hypothese einer HLA-bedingten Assoziation ausgewählter Erkrankungen (Psoriasis, Hashimoto Thyreoiditis). Bedingt durch die Kombination aus kleiner Untersuchungsgruppe und hoher Prävalenz bestimmter Erkrankungen in Deutschland (Psoriasis, GSE), kann eine zufällige Akkumulation dieser Erkrankungen in der Patientengruppe jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die bekannte Tendenz autoimmuner Störungen zur Kookkurrenz innerhalb eines Individuums und sprechen erneut für eine genetische Prädisposition in der Genese autoimmuner Störungen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am. J. Med.* 1952 Nov;13(5):567–9.
2. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006 Mai 4;354(18):1927–35.
3. Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;415–20.
4. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1982 Dez 2;307(23):1432–5.
5. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, u. a. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998 Nov 26;339(22):1578–84.
6. Verbeke L, Delforge M, Dierickx D. Current insight into thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2010 Jan;21(1):3–10.
7. Hellmann M, Hallek M, Scharrer I. [Thrombotic-thrombocytopenic purpura]. *Internist (Berl).* 2010 Sep;51(9):1136, 1138–44.
8. Kiss JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: recognition and management. *Int. J. Hematol.* 2010 Jan;91(1):36–45.
9. Upshaw JD. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 1978 Juni 15;298(24):1350–2.

10. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, u. a. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):2815–22.
11. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002 Juli 15;100(2):710–3.
12. Douglas KW, Pollock KGJ, Young D, Catlow J et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apher*. 2010;25(2):47–53.
13. Dlott JS, Danielson CFM, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther Apher Dial*. 2004 Apr;8(2):102–11.
14. Shamseddine A, Chehal A, Usta I, Salem Z, El-Saghir N, Taher A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review. *J Clin Apher*. 2004;19(1):5–10.
15. Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, u. a. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*. 2004 März;15(2):208–15.
16. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JAK, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost*. 2005 Juli;3(7):1432–6.

17. Schech SD, Brinker A, Shatin D, Burgess M. New-onset and idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: incidence, diagnostic validity, and potential risk factors. *Am. J. Hematol.* 2006 Sep;81(9):657–63.
18. Tsai H-M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol.* 2010 Jan;91(1):1–19.
19. Kwaan HC, Boggio LN. The clinical spectrum of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005 Dez;31(6):673–80.
20. Henon P. [Treatment of thrombotic thrombopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study]. *Presse Med.* 1991 Nov 9;20(36):1761–7.
21. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.* 1991 Aug 8;325(6):398–403.
22. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, u. a. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1991 Aug 8;325(6):393–7.
23. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;407–23.
24. Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Mansouri Taleghani B. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2006 Mai;90(4):245–54.
25. Kiefel V, Greinacher A. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie [Internet]. 2007 [zitiert 2012 Mai 28]. Available von: [www.tmed.med.uni-rostock.de/tmed.pdf](http://www.tmed.med.uni-rostock.de/tmed.pdf)
26. Caillat-Zucman S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens.* 2009 Jan;73(1):1–8.

27. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, u. a. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens*. 2010 März 17;75(4):291–455.
28. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1998 Nov 26;339(22):1585–94.
29. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am. J. Epidemiol.* 2009 März 15;169(6):749–55.
30. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J. Autoimmun.* 2009 Dez;33(3-4):197–207.
31. Jabr FI, Shamseddine A, Uthman I, Chehal A, Taher A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2003 Mai;48(5):1468–1469; author reply 1469.
32. Kato A, Suzuki Y, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Miyajima H, u. a. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with mixed connective tissue disease. *Rheumatol. Int.* 2002 Juli;22(3):122–5.
33. Neshar G, Hanna VE, Moore TL, Hersh M, Osborn TG. Thrombotic microangiographic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 1994 Dez;24(3):165–72.
34. Jain R, Chartash E, Susin M, Furie R. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Semin. Arthritis Rheum.* 1994 Dez;24(3):173–82.

35. Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 1998 Aug;28(1):1–19.
36. Campbell GN, Gallo JH. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Sjögren's syndrome. *Aust N Z J Med.* 1998 Apr;28(2):214.
37. Cookson S, Krueger ML, Bennett RM. Fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with the limited form of scleroderma: successful outcome using plasma exchange. *J. Rheumatol.* 1991 Juni;18(6):900–1.
38. Fessler BJ. Thrombotic syndromes and autoimmune diseases. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1997 Mai;23(2):461–79.
39. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, u. a. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore).* 2004 Juli;83(4):233–44.
40. Dias PJ, Gopal S. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination. *Anaesthesia.* 2009 Apr;64(4):444–6.
41. Symmers WS. Thrombocytopenic purpura and haemolytic anaemia after influenza vaccination. *Br Med J.* 1973 Juni 9;2(5866):614.
42. Brown RC, Blecher TE, French EA, Toghil PJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination. *Br Med J.* 1973 Mai 5;2(5861):303.
43. Ramakrishnan N, Parker LP. Thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination--a brief case report. *Conn Med.* 1998 Okt;62(10):587–8.
44. Hermann R, Pfeil A, Busch M, Kettner C, Kretzschmar D, Hansch A, u. a. [Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination]. *Med. Klin. (Munich).* 2010 Sep;105(9):663–8.

45. Brodin-Sartorius A, Guebre-Egziabher F, Fouque D, Cozon G, Villar E, Laville M, u. a. Recurrent idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for vaccination in disease relapse? *Am. J. Kidney Dis.* 2006 Sep;48(3):e31–34.
46. Studt J-D, Hovinga JAK, Radonic R, Gasparovic V, Ivanovic D, Merkler M, u. a. Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 inhibitory autoantibodies in identical twins. *Blood.* 2004 Juni 1;103(11):4195–7.
47. Joseph G, Smith KJ, Hadley TJ, Djulbegovic B, Troup GM, Oldfather J, u. a. HLA-DR53 protects against thrombotic thrombocytopenic purpura/adult hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Hematol.* 1994 Nov;47(3):189–93.
48. Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, u. a. HLA-DRB1\*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J. Thromb. Haemost.* 2010 Apr;8(4):856–9.
49. Scully M, Brown J, Patel R, McDonald V, Brown CJ, Machin S. Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link. *J. Thromb. Haemost.* 2010 Feb;8(2):257–62.
50. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jones AR. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Research.* 2010 Nov;39(Database):D913–D919.
51. Schumm-Dräger PM, Feldkamp J. Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung.* 2007 Juni 27;2(3):153–8.
52. Schäfer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]. *Gesundheitswesen.* 2011 Mai;73(5):308–13.

53. Kleinert S, Feuchtenberger M, Tony H-P. [Systemic lupus erythematosus. A problem based approach]. *Internist (Berl)*. 2010 Aug;51(8):1013–1026; quiz 1027–1028.
54. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J. Thromb. Haemost.* 2008 Apr;6(4):711–712; author reply 713.
55. Matzdorff A. Epidemiologie der Immunthrombozytopenie [Internet]. 2011 [zitiert 2012 Juni 2]. Available von: <http://www.onkodin.de/e8/e63554/e63558/e63579/>
56. McLoughlin R, Sebastian SS, Qasim A, McNamara D, O'Connor HJ, Buckley M, u. a. Coeliac disease in Europe. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003 Nov 1;18:45–8.
57. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(3):229.
58. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Dis.* 2002 Dez;61 Suppl 3:iii8–18.
59. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006 Okt 1;45(Supplement 3):iii3–iii4.
60. Worm M, Forschner K, Lee H-H, Roehr CC, Edenharter G, Niggemann B, u. a. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm. Venereol.* 2006;86(2):119–22.
61. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 Mai;126(6):1504–17.

62. Hermann-Kunz E. Allergische Krankheiten in Deutschland. Bundes-Gesundheitssurvey. Springer-Verlag. 43. Aufl. Berlin; 2000;400–6.
63. Robert Koch-Institut. Lebenszeitprävalenzen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Telefonischer Gesundheitssurvey 2002/2003.
64. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. [zitiert 2012 März 7];(0). Available von: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997212000225>.
65. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am. J. Pathol.* 2008 Sep;173(3):600–9.
66. Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA.* 2004 März 3;291(9):1127–31.
67. Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedüs L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Nov;90(11):5949–53.
68. Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, u. a. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J. Immunol.* 2005 Juli 1;175(1):575–8.
69. Invernizzi P. The X chromosome in female-predominant autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007 Sep;1110:57–64.
70. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum. Reprod. Update.* 2005 Aug;11(4):411–23.

71. Nalbandian G, Kovats S. Understanding sex biases in immunity: effects of estrogen on the differentiation and function of antigen-presenting cells. *Immunol. Res.* 2005;31(2):91–106.
72. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews.* 2003 Mai;2(3):119–25.
73. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, u. a. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998 Jan;41(1):58–67.
74. Badenhop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990 Nov;71(5):1131–7.
75. Badenhop K, Dieterich W, Segni M, Hofmann S, Hübner M, Usadel KH, u. a. HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity. *Am. J. Gastroenterol.* 2001 Mai;96(5):1648–9.
76. Gran JT, Husby G, Thorsby E. HLA DR antigens in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1983;12(3):241–5.
77. Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl. Immunol.* 2005 Aug;14(3-4):175–82.
78. Grosser M, Luther T, Fuessel M, Bickhardt J, Magdolen V, Baretton G. Clinical course of sarcoidosis in dependence on HLA-DRB1 allele frequencies, inflammatory markers, and the presence of *M. tuberculosis* DNA fragments. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 März;22(1):66–74.

79. Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Palou E, Selva A, Solans R, u. a. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in Spanish patients. *J. Rheumatol.* 2009 Dez;36(12):2733–6.
80. Haas JP, Nevinny-Stickel C, Schoenwald U, Truckenbrodt H, Suschke J, Albert ED. Susceptible and protective major histocompatibility complex class II alleles in early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Hum. Immunol.* 1994 Nov;41(3):225–33.
81. Beretta L, Rueda B, Marchini M, Santaniello A, Simeón CP, Fonollosa V, u. a. Analysis of Class II human leucocyte antigens in Italian and Spanish systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jan;51(1):52–9.
82. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, u. a. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006 Juni 22;354(25):2667–76.
83. Gassner C, Ellemunter H, Zahn R, Albert ED, Blasczyk R, Schönitzer D. Unusual association of the DRB4 null allele, DRB4\*0103102N, with HLA DRB1\*0402 in a sample of Austrian patients. *Tissue Antigens.* 1999 Sep;54(3):307–9.
84. Voorter CE, Lardy NM, van den Berg-Loonen EM. Presence of the DRB4\*0103102N null allele in different DRB1\*04-positive individuals. *Tissue Antigens.* 2000 Jan;55(1):37–43.
85. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, u. a. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine (Baltimore).* 2006 März;85(2):111–27.
86. Cerná M. Genetics of autoimmune diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(1-2):2–12.

87. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, u. a. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int. Suppl.* 2009 Feb;(112):S20–24.
88. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2001 Dez 18;135(12):1047–51.
89. He Y, Chen Y, Zhao Y, Zhang Y, Yang W. Clinical study on five cases of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Dez;50(6):519–22.
90. Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Intern. Med.* 2010;49(7):689–93.
91. Koh YR, Hwang S-H, Chang CL, Lee EY, Son HC, Kim HH. Thrombotic thrombocytopenic purpura triggered by influenza A virus subtype H1N1 infection. *Transfus. Apher. Sci.* 2012 Feb;46(1):25–8.
92. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010 Mai;19(3):242–7.
93. Morton AR, Yu R, Waldek S, Holmes AM, Craig A, Mundy K. Campylobacter induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1985 Nov 16;2(8464):1133–4.
94. Furlan M, Lämmle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001 Juni;14(2):437–54.

95. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong J. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004 Juli 1;104(1):100–6.
96. Rashid T, Ebringer A. Autoimmunity in Rheumatic Diseases Is Induced by Microbial Infections via Crossreactivity or Molecular Mimicry. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:539282.
97. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity*. 2006 Feb;39(1):41–54.
98. Park YA, Schultz EF, Hay SN, Brecher ME. Thrombotic thrombocytopenic purpura and urinary tract infections: is there a connection? *Am. J. Clin. Pathol*. 2011 Jan;135(1):85–8.
99. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J. Autoimmun*. 2012 Mai;38(2-3):J109–119.
100. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, u. a. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J. Clin. Invest*. 1999 Juli;104(1):41–7.
101. Nelson JL. Your cells are my cells. *Sci. Am*. 2008 Feb;298(2):64–71.
102. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 1996 Jan 23;93(2):705–8.
103. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin. Thromb. Hemost*. 2005 Dez;31(6):681–90.

104. Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: a new clinical entity. *Blood*. 1991 Jan 15;77(2):306–10.
105. Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am. J. Hematol*. 1994 Dez;47(4):283–9.
106. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt J-D, Alberio L, El-Harake MA, u. a. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003 Juli 1;102(1):60–8.
107. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010 März;9(5):A271–276.
108. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2008 Jan;7(3):209–13.
109. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2000 Nov;26(4):737–763, viii.
110. Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune diseases: additional aspects of the mosaic of autoimmunity. *Lupus*. 2006;15(3):183–90.
111. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, u. a. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases--2008. *Isr. Med. Assoc. J*. 2008 Jan;10(1):8–12.
112. Jessop DS, Richards LJ, Harbuz MS. Effects of stress on inflammatory autoimmune disease: destructive or protective? *Stress*. 2004 Dez;7(4):261–6.

113. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 2000 Feb;21(1):55–89.
114. Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol. Today.* 1989 Apr;10(4):123–6.
115. Frieri M. Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003 Juni;90(6 Suppl 3):34–40.
116. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav. Immun.* 2003 Okt;17(5):350–64.
117. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood.* 2001 Nov 1;98(9):2730–5.
118. Vial T, Descotes J. Autoimmune diseases and vaccinations. *Eur J Dermatol.* 2004 Apr;14(2):86–90.
119. Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT. Vaccine-induced autoimmunity in the dog. *Adv Vet Med.* 1999;41:733–47.
120. Marshall E. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort. *Science.* 1998 Juli 31;281(5377):630–1.
121. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA.* 1994 Mai 25;271(20):1602–5.

122. Classen JB, Classen DC. Vaccines and the risk of insulin-dependent diabetes (IDDM): potential mechanism of action. *Med. Hypotheses*. 2001 Nov;57(5):532–8.
123. Leonard BJ, Robertson PW. Some delayed complications of inoculation. *Br Med J*. 1956 Nov 3;2(5000):1029–32.
124. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J. Autoimmun.* 2000 Feb;14(1):1–10.
125. Joekes AM, Gabriel JR, Goggin MJ. Renal disease following prophylactic inoculation. *Nephron*. 1973;9(3):162–70.
126. Belmatoug N, Levy-Djebbour S, Appelboom T, De Gennes C, Peltier AP, Meyer O, u. a. [Polyarthritis in 4 patients treated with intravesical BCG-therapy for carcinoma of the bladder]. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993 Feb;60(2):162–6.
127. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology*. 2006 März;17(2):202–17.
128. Weiss P, Shoenfeld Y. Shifts in autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. *Isr. J. Med. Sci*. 1991 Apr;27(4):215–7.
129. Zonana MF, Reyes E, Weisman AK. Coexistence of four autoimmune diseases in one patient: the kaleidoscope of autoimmunity. *J Clin Rheumatol*. 2002 Dez;8(6):322–5.
130. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1980 Nov;23(11):1326–9.
131. Blich M, Rozin A, Edoute Y. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease. *Isr. Med. Assoc. J*. 2004 Apr;6(4):218–20.

132. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut*. 1994 Juni;35(6):844–6.
133. Szyper-Kravitz M, Marai I, Shoenfeld Y. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: Friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005 Jan;38(3):247–55.
134. Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP. Thyroid-associated autoimmune coagulation disorders. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2010 Jan;29(1):87–91.
135. Marongiu F, Cauli C, Mameli G, Usai B, Mariotti S. Apathetic Graves' disease and acquired hemophilia due to factor VIIIc antibody. *J. Endocrinol. Invest.* 2002 März;25(3):246–9.
136. Crabtree GR, Lee JC, Cornwell GG 3rd. Letter: Autoimmune thrombocytopenia purpura and Hashimoto's thyroiditis. *Ann. Intern. Med.* 1975 Sep;83(3):371–2.
137. Paggi A, Caccavo D, Ferri GM, Di Prima MA, Amoroso A, Vaccaro F, u. a. Anti-cardiolipin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994 März;40(3):329–33.
138. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VEA. Thyroid Dysfunction and Effects on Coagulation and Fibrinolysis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Juli 1;92(7):2415–20.
139. Ban Y, Tomer Y. Susceptibility genes in thyroid autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2005 März;12(1):47–58.
140. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr. Rev.* 2003 Okt;24(5):694–717.

141. Wu Z, Stephens HA, Sachs JA, Biro PA, Cutbush S, Magzoub MM, u. a. Molecular analysis of HLA-DQ and -DP genes in caucasoid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens*. 1994 Feb;43(2):116–9.
142. Peter H-H, Albert M, Pichler W, Müller-Ladner U. *Klinische Immunologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
143. Hamasaki K, Mimura T, Kanda H, Kubo K, Setoguchi K, Satoh T, u. a. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Clinical Rheumatology*. 2003 Okt 1;22(4-5):355–8.
144. Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2346–55.
145. George P, Das J, Pawar B, Kakkar N. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus: Successful management of a rare presentation. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12(3):128–31.
146. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martínez A, u. a. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann. Hematol*. 1995 Juni;70(6):319–23.
147. Letchumanan P, Ng H-J, Lee L-H, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):399–403.
148. Rieger M, Mannucci PM, Hovinga JAK, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, u. a. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1262–7.

149. Mannucci PM, Vanoli M, Forza I, Canciani MT, Scorza R. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in 123 patients with connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis). *Haematologica*. 2003 Aug;88(8):914–8.
150. Tsai H-M. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. *J. Thromb. Haemost.* 2003 Apr;1(4):625–31.
151. Güngör T, Furlan M, Lämmle B, Kuhn F, Seger RA. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient suffering from acute systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Aug;40(8):940–2.
152. Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mai;50(5):824–9.
153. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, Espe K, Langefeld C, Lange E, u. a. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007 Aug;15(8):823–30.
154. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br. J. Haematol.* 2011 Mai;153(4):437–50.
155. Baron BW, Martin MS, Sucharetza BS, Jeon H, Baron JM. Four patients with both thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune thrombocytopenic purpura: The concept of a mixed immune thrombocytopenia syndrome and indications for plasma exchange. *Journal of Clinical Apheresis*. 2001 Jan 1;16(4):179–85.
156. Wang H, Shen B, Yan W, Hou M, Zhu N, Qi H, u. a. [Study on the relations between HLA-DRB1 alleles and idiopathic thrombocytopenic purpura in children]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2002 Aug;19(4):290–4.

157. El Neanaey WA, Barakat SS, Ahmed MAR, El Nabie WMH, Ahmed MES. The relation between HLA-DRB1 alleles and the outcome of therapy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Egypt J Immunol.* 2005;12(2):29–38.
158. Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, Yamaoka M, Yoshimura C, Katsura K, u. a. Clinical significance of HLA-DRB1\*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1998 Mai 15;91(10):3616–22.
159. Schleinitz N, Faure V, Bernit E, Veit V, Harlé J-R, Poullin P, u. a. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: a severe complication of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003 Jan;36(1):83–4.
160. Altıntaş A, Pasa S, Cıl T, Bayan K, Gokalp D, Ayyıldız O. Thyroid and celiac diseases autoantibodies in patients with adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2008 Jan;19(4):252–7.
161. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin. Sci.* 2011 Jan;120(1):1–11.
162. Jenisch S, Henseler T, Nair RP, Guo SW, Westphal E, Stuart P, u. a. Linkage analysis of human leukocyte antigen (HLA) markers in familial psoriasis: strong disequilibrium effects provide evidence for a major determinant in the HLA-B/-C region. *Am J Hum Genet.* 1998 Juli;63(1):191–9.
163. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003 Aug 2;362(9381):383–91.
164. Buyschaert M. Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2003 Sep;66(3):237–40.
165. Hammami S, Hadded S, Lajmi K, Besbès LG, Meriem CB, Chouchane S, u. a. Immune Thrombocytopenic Purpura and Coeliac Disease. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2011 Apr 1;47(4):240–240.

166. Schattner A, Friedman J, Klepfish A. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2002 Feb;21(1):57–9.
167. Abe H, Tsuboi N, Yukawa S, Tsuji S, Hayashi H, Yukawa N, u. a. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Sjögren's syndrome with crescentic glomerulonephritis and membranous nephritis. *Mod Rheumatol.* 2004;14(2):174–8.
168. Almogy G, Sachar DB, Gans WH, Greenstein AJ. Ulcerative colitis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001 März;32(3):248–50.
169. Thomson D, Gardner DL. Thrombotic microangiopathy in rheumatoid arthritis. *Scott Med J.* 1969 Juni;14(6):190–3.
170. Baz EMK, Mahfouz RAR, Masri AFM. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated by Plasmapheresis. *Therapeutic Apheresis.* 1999 Nov 1;3(4):314–6.
171. Pallot-Prades B, Benvenuto V, Riffat G, Alexandre C. [Thrombotic thrombocytopenic purpura and ankylosing spondylarthritis. Apropos of a case]. *Rev Med Interne.* 1993 Feb;14(2):115–6.
172. Robert Koch-Institut (Hrsg) 2006. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin.
173. Wahla AS, Ruiz J, Nouredine N, Upadhya B, Sane DC, Owen J. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *Eur. J. Haematol.* 2008 Okt;81(4):311–6.
174. Sevy A, Doche E, Squarcioni C, Poullin P, Serratrice J, Nicoli F, u. a. Stroke in a young patient treated by alteplase heralding an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher.* 2011;26(3):152–5.

175. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010.
176. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.
177. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012 März;35(5):540–51.
178. Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol.* 2012;3:107.
179. Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr. Opin. Hematol.* 2001 Sep;8(5):286–93.

## 7. Anhang

**Tabelle 7.1:** Statistischer Vergleich der Phänotypfrequenzen bestimmter HLA-Allele zwischen TTP-Patienten und der deutschen Allgemeinbevölkerung (50).

HLA-Allel	Patientenzahl <sup>1</sup>	Phänotypfrequenz Patienten	Vergleichsgruppe	Phänotypfrequenz Vergleichsgruppe	P <sub>corr</sub>
	N	% (n)	N	%	
A*01	54	31,5 (17)	11407	27,7	0,868
A*02	54	59,3 (32)	11407	49,9	0,665
A*03	54	24,1 (13)	11407	28,6	0,858
A*11	54	9,3 (5)	11407	10	>1
A*23	54	1,9 (1)	11407	4,8	0,902
A*24	54	13 (7)	11407	18,1	0,833
A*25	54	1,9 (1)	11407	4,5	0,959
A*26	54	5,6 (3)	11407	6,7	>1
A*29	54	1,9 (1)	11407	5,4	0,902
A*30	54	9,3 (5)	11407	4,5	0,526
A*31	54	1,9 (1)	11407	4,6	0,938
A*32	54	7,4 (4)	11407	7,4	>1
A*33	54	3,7 (2)	11407	2,6	0,888
A*66	54	1,9 (1)	11407	0,8	0,942
A*68	54	11,1 (6)	11407	8,1	0,906
B*07	54	22,2 (12)	11407	24,5	>1
B*08	54	25,9 (14)	11407	19	0,71
B*13	54	7,4 (4)	11407	6,3	0,896
B*14	54	5,6 (3)	11407	5	0,96
B*15	54	5,6 (3)	11407	15,3	0,386
B*18	54	9,3 (5)	11407	9	0,952
B*27	54	7,4 (4)	11407	8,5	>1
B*35	54	18,5 (10)	11407	19	>1
B*37	54	5,6 (3)	11407	3	0,731
B*38	54	9,3 (5)	11407	4,4	0,524

Fortsetzung Tabelle 7.1:

HLA-Allel	Patientenzahl <sup>1</sup>	Phänotypfrequenz Patienten	Vergleichsgruppe	Phänotypfrequenz Vergleichsgruppe	p <sub>corr</sub>
	N	% (n)	N	%	
B*39	54	5,6 (3)	11407	3,9	0,927
B*40	54	16,7 (9)	11407	12,7	0,873
B*41	54	7,4 (4)	11407	1,7	0,186
B*44	54	16,7 (9)	11407	23,9	0,783
B*45	54	3,7 (2)	11407	1,1	0,55
B*47	54	1,9 (1)	11407	0,8	0,913
B*49	54	1,9 (1)	11407	2,8	>1
B*51	54	11,1 (6)	11407	12	>1
B*52	54	1,9 (1)	11407	1,8	0,879
B*53	54	1,9 (1)	11407	0,7	0,873
B*55	54	3,7 (2)	11407	2,8	0,889
B*57	54	5,6 (3)	11407	7,1	0,875
C*01	54	3,7 (2)	174	10,09	0,532
C*12	54	16,7 (9)	174	9,8	0,541
C*15	54	5,6 (3)	174	3,5	0,911
DRB1*01	54	13 (7)	11407	21	0,653
DRB1*01:01	47	9,3 (5)	174	20,7	0,192
DRB1*01:02	54	3,7 (2)	174	2,9	0,884
DRB1*03	54	27,7 (15)	11407	20	0,713
DRB1*03:01	52	25 (13)	174	21,8	0,878
<b>DRB1*04</b>	<b>54</b>	<b>7,4 (4)</b>	<b>11407</b>	<b>24,6</b>	<b>0,062</b>
DRB1*04:02	53	1,9 (1)	111	0,9	0,854
DRB1*04:03	53	1,9 (1)	174	0,6	0,782
DRB1*04:04	53	3,8 (2)	174	4,6	0,98
DRB1*07	54	27,8 (15)	11407	23,6	0,92
DRB1*07:01	51	23,5 (12)	174	16,7	0,656
DRB1*08	54	1,9 (1)	11407	6,4	0,801

Fortsetzung Tabelle 7.1:

HLA-Allel	Patientenzahl <sup>1</sup>	Phänotypfrequenz Patienten	Vergleichsgruppe	Phänotypfrequenz Vergleichsgruppe	P <sub>corr</sub>
	N	% (n)	N	%	
DRB1*08:01	54	1,9 (1)	174	5,2	0,88
DRB1*09	54	1,9 (1)	11407	1,9	>1
DRB1*09:01	54	1,9 (1)	111	1,8	0,865
<b>DRB1*11</b>	<b>54</b>	<b>48,1 (26)</b>	<b>11407</b>	<b>23,5</b>	<b>0,003</b>
DRB1*11:01	47	25,5 (12)	174	11,5	0,188
DRB1*11:04	47	17 (8)	174	6,9	0,170
DRB1*12	54	3,7 (2)	11407	3,7	>1
DRB1*12:01	54	3,7 (2)	174	6,3	0,993
DRB1*13	54	13 (7)	11407	24,1	0,362
DRB1*13:01	52	5,8 (3)	174	18,4	0,189
DRB1*13:02	52	1,9 (1)	174	5,2	0,889
DRB1*13:03	52	1,9 (1)	174	2,3	>1
DRB1*14	54	3,7 (2)	11407	6,1	0,943
DRB1*15	54	24,1 (13)	11407	26,4	0,941
DRB1*15:01	53	18,9 (10)	174	33,3	0,233
DRB1*15:02	53	1,9 (1)	174	1,7	0,869
DRB1*16	54	5,6 (3)	11407	4,8	0,966
DRB1*16:01	54	3,7 (2)	174	5,2	>1
DQB1*02	54	44,4 (24)	99-537 <sup>2</sup>	40 <sup>3</sup>	0,578
DQB1*02:01	50	26 (13)	174	32,8	0,923
<b>DQB1*02:02</b>	<b>50</b>	<b>20 (10)</b>	<b>174</b>	<b>1,2</b>	<b>&lt;0,001</b>
DQB1*03:01	47	46,8 (22)	174	36,8	0,687
DQB1*03:02	47	6,4 (3)	174	10,3	0,924
DQB1*03:03	47	8,5 (4)	174	6,3	0,877
DQB1*04:02	54	1,9 (1)	174	5,8	0,888
DQB1*05:01	54	13 (7)	174	25,3	0,307
DQB1*05:02	54	5,6 (3)	174	5,2	0,955

Fortsetzung Tabelle 7.1:

HLA-Allel	Patientenzahl <sup>1</sup>	Phänotypfrequenz Patienten	Vergleichsgruppe	Phänotypfrequenz Vergleichsgruppe	P <sub>corr</sub>
	N	% (n)	N	%	
DQB1*05:03	54	3,7 (2)	174	6,3	0,919
DQB1*06:01	52	1,9 (1)	174	1,7	0,89
DQB1*06:02	52	17,3 (9)	174	32,2	0,23
DQB1*06:03	52	9,6 (5)	174	18,4	0,534
DQB1*06:09	52	1,9 (1)	111	0,9	0,865

<sup>1</sup>Nicht alle Proben konnten hochauflösend typisiert werden. Daher variiert die Stichprobengröße des Patientenkollektivs für bestimmte Allele.

<sup>2</sup>Stichprobengröße in den europäischen Nachbarländern Frankreich, Belgien, Österreich und den Niederlanden.

<sup>3</sup>Gemittelte Prävalenz in den europäischen Nachbarländer Frankreich, Belgien, Österreich und den Niederlanden.

**Tabelle 7.2:** Prävalenzvergleich ausgewählter Erkrankungen zwischen TTP-Patienten und der Allgemeinbevölkerung (51-62).

Erkrankung	Patientenzahl <sup>1</sup>		Prävalenz		p-Wert
	N	Prävalenz Patienten	Allgemeinbevölkerung <sup>2</sup>	Prävalenz	
	N	% (n)	%		
Hashimoto Thyreoiditis	68	23,5 (16)	0,7		<b>&lt;0,001</b>
SLE	62	6,5 (4)	0,025		<b>&lt;0,001</b>
ITP	64	6,3 (4)	0,02		<b>&lt;0,001</b>
Psoriasis	64	9,4 (6)	2,5		<b>0,005</b>
GSE	64	3,1 (2)	0,2		<b>0,007</b>
Rheumatoide Arthritis	64	3,1 (2)	1		0,135
CED <sup>3</sup>	64	1,6 (1)	0,45		0,201
Atopische Dermatitis	64	3,1 (2)	2		0,367
Sjögren Syndrom	65	1,5 (1)	1,75		1
Morbus Bechterew	60	1,7 (1)	1,9		1
Multiple Sklerose	63	0	0,13		1

<sup>1</sup>Der Fragebogen wurde nicht von allen Patienten vollständig ausgefüllt. Daher variiert die Größe des Patientenkollektivs zwischen den einzelnen Erkrankungen.

<sup>2</sup>Die Literaturverweise der verschiedenen Prävalenzwerte sind dem Ergebnis- und Diskussteil zu entnehmen.

<sup>3</sup>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn).

**Tabelle 7.3:** Häufigkeiten verschiedener Erkrankungen im Patientenkollektiv (Eigenanamnese positiv) sowie Anteil der Patienten mit erkrankten Familienangehörigen (Familienanamnese positiv).

Erkrankung	Eigenanamnese positiv		Familienanamnese positiv	
	Fallzahl <sup>1</sup>	Prävalenz	Fallzahl <sup>1</sup>	Prävalenz
	N	% (n)	N	% (n)
Hashimoto Thyreoiditis	68	23,5 (16)	63	11,1 (7)
Hyperthyreose	68	1,5 (1)	63	7,9 (5)
Schilddrüsenknoten	68	5,9 (4)	63	1,5 (1)
Rheumatoide Arthritis	64	3,1 (2)	62	13 (8)
Sjögren Syndrom	65	1,5 (1)	67	0
Antiphospholipidsyndrom	65	1,5 (1)	67	0
Sharp Syndrom	64	3,1 (2)	67	0
Lipödem	64	3,1 (2)	67	0
Chondritis	65	1,5 (1)	67	0
Raynaud Syndrom	65	1,5 (1)	67	0
SLE	62	6,5 (4)	61	1,5 (1)
Morbus Bechterew	60	1,7 (1)	60	6,5 (4)
Diabetes mellitus Typ 1	67	1,5 (1)	44	4,5 (2)
Diabetes mellitus Typ 2	67	6 (4)	44	15,9 (7)
ITP	64	6,3 (4)	63	3,2 (2)
Psoriasis	64	9,4 (6)	62	4,8 (3)
Neurodermitis	64	3,1 (2)	62	4,8 (3)
Allergisches Ekzem	64	3,1 (2)	62	1,6 (1)
Granuloma anulare	64	1,5 (1)	62	0
Akne vulgaris	64	1,5 (1)	62	0
Pankreatitis	63	3,2 (2)	62	3,2 (2)
Pankreas-Karzinom	63	0	62	3,2 (2)

Fortsetzung Tabelle 7.3:

Erkrankung	Eigenanamnese positiv		Familienanamnese positiv	
	Fallzahl <sup>1</sup>	Prävalenz	Fallzahl <sup>1</sup>	Prävalenz
	N	% (n)	N	% (n)
Colitis ulcerosa	64	1,6 (1)	61	1,6 (1)
Morbus Crohn	64	0	61	3,1 (2)
GSE	64	3,1 (2)	61	0
Multiple Sklerose	63	0	62	3,2 (2)

<sup>1</sup>Der Fragebogen wurde nicht von allen Patienten vollständig ausgefüllt. Daher variiert die Größe des Patientenkollektivs zwischen den einzelnen Erkrankungen.

**Anhang 7.4:** Fragebogen zur Erfassung der Komorbidität von Patienten mit TTP.

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Geschlecht:  männlich  weiblich

I. In welchem Jahr trat die TTP zum ersten Mal bei Ihnen auf? \_\_\_\_\_

II. Gab es ein besonderes Ereignis, kurz bevor der erste TTP-Schub auftrat?  
(z.B. eine Impfung oder ein Infekt) ja, und zwar: \_\_\_\_\_

III. Traten bei Ihnen bereits mehrere TTP-Schübe auf?

 ja, wie viele?: \_\_\_\_\_IV. Gab es auch hier ein besonderes Ereignis, kurz bevor erneut Schübe auftraten?  
(z.B. eine Impfung/Infektion) ja, und zwar: \_\_\_\_\_

V. Leiden Sie an einer der folgenden Autoimmunkrankheiten?

**1. Erkrankungen der Schilddrüse** ja, welche?: \_\_\_\_\_ in der Familie, welche? \_\_\_\_\_**2. Rheumatische bzw. Bindegewebserkrankungen** ja, welche?: \_\_\_\_\_ in der Familie, welche?: \_\_\_\_\_**3. Systemischer Lupus erythematodes** ja, ich selbst in der Familie**4. Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) oder andere thrombozytopenische Erkrankungen außer TTP** ja, welche?: \_\_\_\_\_ in der Familie, welche?: \_\_\_\_\_**5. Falls Sie oder einer Ihrer Familienangehörigen an Diabetes mellitus erkrankt ist, an welchem Typ leiden Sie/Ihr Familienangehöriger? (Typ 1 oder 2)** ich selbst, Typ \_\_\_\_\_ familiär, Typ \_\_\_\_\_

Fortsetzung Anhang 7.4:

**6. Morbus Bechterew**

ja, ich selbst

in der Familie

**7. Multiple Sklerose**

ja, ich selbst

in der Familie

**8. Psoriasis oder andere Erkrankungen der Haut**

ja, welche?: \_\_\_\_\_

in der Familie, welche?: \_\_\_\_\_

**9. Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse**

ja, welche?: \_\_\_\_\_

in der Familie, welche?: \_\_\_\_\_

**10. Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulzerosa)**

ja, welche?: \_\_\_\_\_

in der Familie, welche?: \_\_\_\_\_

**VI. Welche Impfungen haben Sie bisher erhalten und wann haben Sie diese erhalten?**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**VII. Haben Sie Allergien?**

ja, welche?: \_\_\_\_\_

**VIII. Leiden Sie häufiger an Infektionen?**

ja, und zwar an: \_\_\_\_\_

**IX. Leiden Sie an einer Erbkrankheit?**

ja, an welcher?: \_\_\_\_\_

Familienangehörige, an welcher?: \_\_\_\_\_

---

Fortsetzung Anhang 7.4:

**X. Liegt eine Krebserkrankung bei Ihnen vor?**

ja, welche?: \_\_\_\_\_

in der Familie, welche?: \_\_\_\_\_

**XI. Gibt es bei Ihnen oder Ihrer Familie sonstige, bisher nicht aufgeführte Erkrankungen?**

ja, welche?: \_\_\_\_\_

in der Familie, welche?: \_\_\_\_\_