

Aus der Klinik für Orthopädie und Chirurgie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. C. Jürgens

Chefarzt: Prof. Dr. med. A. Paech

Sektion Orthopädie

Leitung: Prof. Dr. med. M. Russlies

Chronische Schmerzen bei Patienten mit einem Ehlers-Danlos-Syndrom

- eine klinische Analyse von 131 Patienten -

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Finja Arndt

aus Celle

Lübeck 2017

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Einführung	1
1.2 Das Ehlers-Danlos-Syndrom: historischer Überblick.....	1
1.3 Aktuelle Klassifikation des Ehlers-Danlos-Syndroms.....	2
1.4 Diagnosekriterien und klinische Symptomatik des Ehlers-Danlos-Syndroms	3
1.4.1 Klassischer Typ.....	5
1.4.2 Hypermobiler Typ.....	6
1.4.3 Vaskulärer Typ	6
1.5 Pathogenese des Ehlers-Danlos Syndroms	7
1.5.1 Klassischer Typ.....	8
1.5.2 Hypermobiler Typ.....	8
1.5.3 Vaskulärer Typ	9
1.6 Diagnostik des Ehlers-Danlos Syndroms.....	9
1.7 Therapie und Prophylaxe beim Ehlers-Danlos-Syndrom.....	12
1.8 Chronische Schmerzen des Bewegungsapparates bei Patienten mit einem Ehlers-Danlos-Syndrom	12
1.9 Verminderte körperliche Belastbarkeit und Fatigue-Symptomatik.....	15
1.10 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	16
2. PATIENTEN UND METHODIK.....	19

2.1 Die Ehlers-Danlos-Sprechstunde am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.....	19
2.2 Patientenkollektiv der Ehlers-Danlos-Sprechstunde.....	20
2.3 Erhobene Patientendaten.....	20
2.3.1 Schmerzen des Bewegungsapparates	21
2.3.2 Körperliche Belastbarkeit und verstärkte Müdigkeit.....	23
2.4 Dateneingabe, - auswertung und Statistik.....	23
3. ERGEBNISSE.....	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung im Patientengut.....	26
3.1.2 Häufigkeit der einzelnen EDS-Typen, Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter	26
3.1.3 Ausmaß der Gelenkhypermobilität (Beighton-Score).....	27
3.1.4 Gelenkluxationen.....	30
3.2 Schmerzprävalenz	32
3.2.1 Schmerzprävalenz in den drei EDS-Gruppen.....	32
3.2.2 Schmerzprävalenz in den verschiedenen Altersgruppen	32
3.2.3 Schmerzprävalenz im Vergleich zur Hypermobilität (Beighton-Score).....	33
3.3 Schmerztypen.....	34
3.3.1 Prävalenz der Schmerztypen	34
3.3.2 Analyse der Schmerztypen	35

3.3.3	Vergleich der Schmerztypen in den drei EDS-Gruppen	39
3.3.4	Vergleich der Schmerztypen in den verschiedenen Altersgruppen	41
3.4	Einnahme von Analgetika	43
3.5	Verminderte körperliche Belastbarkeit und verstärkte Müdigkeit	44
3.5.1	Analyse der EDS-Gruppen	46
3.5.2	Analyse der Schmerzpatienten	48
4.	DISKUSSION	51
4.1	Patientenkollektiv	51
4.2	Chronische Schmerzen des Bewegungsapparates	52
4.2.1	Schmerztyp, Auftreten und Lokalisation chronischer Schmerzen.....	55
4.2.2	Analgetikaeinnahme	63
4.3	Verminderte körperliche Belastbarkeit und verstärkte Müdigkeit.....	64
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	68
5.	ZUSAMMENFASSUNG	70
6.	LITERATURVERZEICHNIS	71
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	87
8.	TABELLENVERZEICHNIS.....	92
9.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	93
10.	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	94
11.	ANHANG.....	95

11.1	Gelenkstabilisierende Operationen und postoperative Bewertung	95
11.1.1	Schmerztyp und Auftreten der Schmerzen bei operierten Patienten	95
11.2	Analyse der Schmerztypen in den drei EDS-Gruppen	95
11.2.1	EDS vom klassischen Typ	95
11.2.2	EDS vom hypermobilen Typ	97
11.2.3	EDS vom vaskulären Typ	98
11.3	Analyse der Schmerztypen in den Altersgruppen	98
11.4	Abbildungen und Tabellen	102
12.	DANKSAGUNG	116

1. Einleitung

1.1 Einführung

Unter dem Begriff Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) wird eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal pathologische Veränderungen des Bindegewebes, die dessen Stabilität verringern, darstellen. Das klinische Bild und die Ausprägung der Erkrankung sind sehr variabel. Die Hauptsymptomatik besteht aus einer Hyperelastizität und Fragilität der Haut sowie Hypermobilität und Instabilität der Gelenke, wobei weitere Organe darüber hinaus in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein können. Das Ehlers-Danlos-Syndrom zählt mit einer angegebenen Häufigkeit von 1-5:10000 zu den seltenen erblichen Erkrankungen.

1.2 Das Ehlers-Danlos-Syndrom: historischer Überblick

Eine erstmalige Beobachtung der Hauptsymptome des Ehlers-Danlos-Syndroms reicht weit in die Vergangenheit zurück. Bereits im Jahr 400 v.Chr. fielen Hippokrates überbewegliche Gelenke und zahlreiche Narben auf der Haut von Nomaden und Skythen auf [86]. Die erste Dokumentation eines Patienten mit charakteristischen Symptomen der Haut erfolgte 1682 durch den dänischen Chirurgen Job Janszoon van Meekeren, welcher den Fall eines 23 Jahre alten spanischen Mannes, George Albes, beschrieb. Dieser wies eine extreme Hyperelastizität der Haut auf, welche sich darin zeigte, dass er diese vom Kinn bis über die Augen ziehen und am Knie um 45 cm anheben konnte [4, 86]. Eine erste detaillierte Beschreibung der klinischen Symptome folgte 1891 von dem russischen Dermatologen Chernogubow. Er beschrieb den Fall eines 17-jährigen Jungen, welcher unter wiederkehrenden Luxationen der Gelenke litt und eine Hyperelastizität der Haut mit verstärkter Narbenbildung und molluskoiden Pseudotumoren an Knien und Ellenbogen zeigte. Bereits Chernogubow äußerte die Vermutung, dass die klinischen Symptome auf einen Defekt in der Struktur des Bindegewebes zurückzuführen seien [4, 43, 98]. Unabhängig voneinander beschrieben zu Beginn des 20. Jahrhunderts der dänische Dermatologe Eduard Ehlers und Henri-Alexandre Danlos, ein französischer Dermatologe, von ihnen untersuchte Patienten, die die typische Merkmalskonstellation des EDS an Haut und Gelenken aufwiesen [19, 42, 47]. Doch erst im Jahr 1936 prägte der englische Arzt

Frederik Parkes Weber den bis heute gültigen Begriff „Ehlers-Danlos-Syndrom“ und stellte die Symptomtrias bestehend aus Hyperelastizität und Fragilität der Haut, sowie Hypermobilität der Gelenke in den Mittelpunkt dieses Krankheitsbildes [129]. 1949 wurde von Johnson und Falls die familiäre Häufung der Erkrankung anhand der Untersuchung von 32 verwandten Patienten beobachtet und die Folgerung einer erblichen Erkrankung nach autosomal-dominantem Erbgang gezogen [64]. Mit der Erkenntnis, dass es sich beim Ehlers-Danlos-Syndrom um ein heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Ausprägungen handelt, wurde 1967 erstmalig eine Klassifikation aufgestellt. So definierte Barabas zunächst drei klinische Formen des Ehlers-Danlos Syndroms [8], gefolgt von einer Unterteilung in neun Untertypen von Beighton et al. im Jahr 1986 in Berlin [10]. In den folgenden Jahren stellte sich zunehmend heraus, dass mit den diagnostischen Kriterien der Klassifikation aus Berlin keine ausreichende klinische Unterscheidung der verschiedenen EDS-Typen möglich war. Zudem hatte der medizinische Fortschritt zu weiteren Erkenntnissen auf molekularer Ebene hinsichtlich der Pathogenese des EDS geführt. Somit erfolgte im Jahr 1997 in Villefranche eine Überarbeitung dieser EDS-Klassifikation, welche die bis heute gültige „Villefranche-Klassifikation“ mit einer Unterscheidung in sechs Haupttypen (siehe 1.3) hervorbrachte [11].

1.3 Aktuelle Klassifikation des Ehlers-Danlos-Syndroms

Dieser Arbeit liegt die aktuell gültige Villefranche-Klassifikation des Ehlers-Danlos-Syndroms von 1997 zugrunde [11]. Dort werden sechs Haupttypen des EDS beschrieben, deren klinische Unterscheidung anhand erstellter diagnostischer Kriterien möglich ist. Für jeden EDS-Typ wurden Major- und Minor-Kriterien festgelegt. Um die Diagnose eines der sechs Haupttypen stellen zu können, sollte mindestens ein Major-Kriterium vorliegen. Diese zeichnen sich durch eine höhere diagnostische Spezifität für den jeweiligen EDS-Typ als die Minor-Kriterien aus, weshalb das alleinige Vorhandensein von Minor-Kriterien keine eindeutige Diagnosestellung zulässt. Mehr als 90% der betroffenen Patienten zeigen ein Ehlers-Danlos-Syndrom vom klassischen oder hypermobilen Typ [55, 91]. Mit einem Auftreten von 1: 50000 ist der vaskuläre Typ der dritthäufigste EDS-Typ, während der kyphoskoliotische, arthrochalastische und dermatosparaktische Typ selten sind [34, 55, 130].

1.4 Diagnosekriterien und klinische Symptomatik des Ehlers-Danlos-Syndroms

Das klinische Bild und die Ausprägung der Symptome sind beim Ehlers-Danlos-Syndrom sehr variabel. Die klinische Symptomatik der Erkrankung kann sich auf folgende Bereiche erstrecken:

1. Bewegungsapparat
2. Haut
3. Extraskellettale Symptome: z.B. Gastrointestinaltrakt, Kardiovaskuläres System, Urogenitaltrakt, Lunge, Augen, Nervensystem

Die im Folgenden genannten Symptome können je nach vorliegendem EDS-Typ in unterschiedlicher Ausprägung auftreten.

Innerhalb des Bewegungsapparates sind die Gelenkhypermobilität und Gelenkinstabilität die charakteristischsten Symptome dieser Erkrankung (siehe Abb. 1, Abb. 2 und Abb. 3).



Abb. 1: Hypermobilität der Fingergelenke

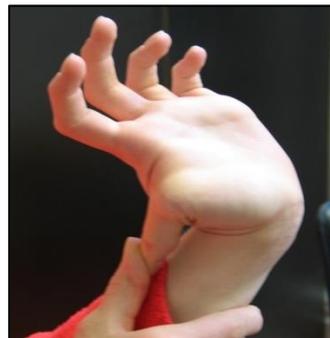


Abb. 2: Hypermobilität des Daumengrundgelenks



Abb. 3: Hypermobilität des Kniegelenks

Aber auch akute und chronische Schmerzen der Gelenke, muskuläre Symptome wie Muskelschwäche und –hypotonie sowie eine verminderte körperliche Belastbarkeit und chronische Müdigkeit sind mit einer EDS-Erkrankung assoziiert [4]

Zu den Symptomen der Haut können neben einem weichen, samtigen und „marshmallowartigen“ Tastbefund auch eine Hyperelastizität und Fragilität mit Faltenüberschuss an den Gelenken zählen (siehe Abb. 4 und Abb. 5).



Abb. 4: Faltenüberschuss an den Kniegelenken



Abb. 5: Hyperelastizität der Haut



Abb. 6: Vermehrte Venenzeichnung im Bereich des Dekolletes

Des Weiteren finden sich bei EDS-Patienten häufig eine Hämatomneigung, Ekchymosen, Akrogerie und molluskoide Pseudotumore sowie eine vermehrte Venenzeichnung, übermäßige Verletzbarkeit der Haut und verzögerte Wundheilung mit atropher und verbreiteter Narbenbildung (siehe Abb. 6). Auch eine Neigung zur Ausbildung von Striae und piezogenen Knötchen, Varikosis, atopischem Ekzem und Elastosis perforans ist bekannt [11, 86, 98]. Insbesondere die Symptome der Haut variieren in Abhängigkeit zum vorliegenden EDS-Typ erheblich.

Die extraskelletalen Symptome können sich grundsätzlich auf alle inneren Organe beziehen. Beispielhaft sollen im Folgenden einige aufgeführt werden, um das vielfältige Erscheinungsbild der Erkrankung zu veranschaulichen. Zu möglichen Symptomen des Gastrointestinaltraktes zählen Bauchschmerzen, chronische Obstipation und Durchfälle, Dysphagie, Übelkeit, Reizdarmsyndrom, gastroösophagealer Reflux und die Ausbildung von Divertikeln. [20, 82, 101, 102]. Bezogen auf das kardiovaskuläre System können ein Mitralklappenprolaps, Aneurysmen, Synkopen, Palpitationen sowie eine orthostatische Dysregulation und im Bereich der Lunge Spontanpneumothoraces auftreten [44, 97]. Endometriose, Dysmenorrhoe, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasendivertikel und Dysurie sowie Schwangerschaftskomplikationen (frühzeitiger Blasensprung, verstärkte Blutungen, Fehlgeburten) sind weitere Komplikationen aus dem Bereich der Gynäkologie und Urologie [7, 25, 41, 45, 68, 79]. Veränderungen an den Augen sind eher selten, können aber als Epikanthus, blaue Skleren, Ptosis, Luxationen der Linse, Glaukom und Keratokonus in Erscheinung treten [4]. Gefäß- und Organrupturen werden insbesondere bei dem vaskulären Typ beobachtet (siehe 1.4.3).

In dem Patientengut, welches dieser Studie zugrunde liegt, befinden sich ausschließlich Patienten mit einem EDS vom klassischen, hypermobilen oder vaskulären Typ. Daher soll im Folgenden lediglich die nähere Betrachtung der Major- und Minor-Kriterien der

Villefranche-Klassifikation, die für die Unterscheidung der verschiedenen EDS-Typen relevant sind, und die Pathogenese dieser drei EDS-Typen erfolgen.

1.4.1 Klassischer Typ

Der klassische Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms (kEDS) unterliegt einem autosomal-dominanten Erbgang und tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1: 25000 auf [72]. Ungefähr 50% der betroffenen Patienten erbt die Mutation, die die Erkrankung bedingt, von einem betroffenen Elternteil (siehe Pathogenese 1.5.1). Bei den übrigen 50% liegt eine deNovo-Mutation als Ursache der Erkrankung vor [72]. Die Villefranche-Klassifikation definiert für den klassischen Typ die in Tabelle 1 dargestellten Major- und Minor-Kriterien [11].

Klassischer Typ	
Major-Kriterien	Minor-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperlastizität und –fragilität der Haut • Ausgeprägte atrophe Narbenbildung • Hypermobilität der Gelenke 	<ul style="list-style-type: none"> • Weiche, samtartige Haut („Marshmallow-Haut“) • Molluskoide Pseudotumore, subkutane Hautknötchen, Hämatomneigung • Komplikationen infolge der Gelenkhypermobilität (Sub-, Luxation, Pes planus) • Muskuläre Hypotonie • Verzögerte statomotorische Entwicklung • Symptome der Bindegewebsschwäche (Hiatushernien, Analprolaps, Zervixinsuffizienz) • Chirurgische Komplikationen (Wundheilungsstörungen, postoperative Hernien) • Positive Familienanamnese

Tabelle 1: Major- und Minorkriterien des klassischen Typs [11]

Der klassische Typ des EDS schließt zwei Subtypen (EDS Typ I oder Typ gravis und EDS Typ II oder Typ mite) ein, welche grundsätzlich die gleichen Symptome zeigen, sich jedoch im Grad der Merkmalsausprägung unterscheiden [19, 91]. Während der Typ gravis die Hauptsymptomatik im Bereich der hypermobilen und zum Teil instabilen Gelenke und einer hyperelastischen Haut in starker Ausprägung zeigt, kann die Hautsymptomatik in der mite-Form nur gering ausgeprägt sein oder sogar fehlen. Die Hyperelastizität der Haut ist eines der Kardinalsymptome des Ehlers-Danlos-Syndroms und zwar insbesondere des klassischen

Typs. Neben dieser zählt die weiche und samtartige Haut mit „marshmallowartigem“ Tastbefund beim gravis-Typ zu den wichtigsten Symptomen. Die Fragilität der Haut zeigt sich in Verletzungen bereits nach leichten Traumen. Auch die Wundheilung ist typischerweise beeinträchtigt und verlängert, nach Abheilung zeigen sich weite, atrophische und häufig „zigarettenpapierartige“ Narben [18, 71].

1.4.2 Hypermobiler Typ

Der hypermobile Typ (hEDS) folgt einem autosomal-dominanten Erbgang und tritt von allen sechs Grundtypen mit einer Prävalenz von etwa 1: 10000 am häufigsten auf [67].

Hypermobiler Typ	
Major- Kriterien	Minor-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Hautbeteiligung (Hyperelastizität und/oder weiche, samtartige Haut) • Generalisierte Hypermobilität der Gelenke 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierende Gelenkluxationen • Chronische Schmerzen (Gelenk-und Gliederschmerzen, Schmerzen der Beine) • Positive Familienanamnese

Tabelle 2: Major-und Minor-Kriterien des hypermobilen Typs [11]

Das dominierende klinische Merkmal des hypermobilen Typs stellt die generalisierte Hypermobilität der Gelenke einhergehend mit rezidivierenden Luxationen dar. Die Hautbeteiligung ist deutlich geringer ausgeprägt als beim klassischen Typ. Der hypermobile Typ zeigt häufig muskuloskelettale Manifestationen [114] und chronische Gelenkschmerzen [92]. Die extraskelettale klinische Symptomatik kann sehr vielfältig sein und verschiedene Organsysteme (Gastrointestinaltrakt, kardiovaskuläres System, siehe auch 1.4) in unterschiedlichem Ausmaß betreffen [26, 115, 128]. Schwerwiegende Gefäßkomplikationen treten jedoch in der Regel nicht auf.

1.4.3 Vaskulärer Typ

Der vaskuläre Typ (vEDS) tritt mit einer Häufigkeit von 1:50000 seltener auf als der hypermobile und klassische Typ [130]. Auch hier liegt ein autosomal-dominanter Erbgang vor. Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Typen stehen hier weder die Gelenkhypermobilität noch die Hyperelastizität der Haut als Leitsymptome im Vordergrund.

Stattdessen sind die Gefäße sowie die inneren Organe (v.a. Darmtrakt, Uterus) von der Fragilität betroffen, welche aufgrund dessen spontan rupturieren können [3, 79]. Damit stellt der vaskuläre Typ einen EDS-Untertyp mit den gefährlichsten Komplikationen dar [1, 109, 133]. Auch die durchschnittliche Lebenserwartung ist - im Gegensatz zum klassischen und hypermobilen Typ- mit 48 Jahren deutlich vermindert [87]. Die häufigste Todesursache ist die spontane Arterienruptur, wovon insbesondere die Arterien im Bereich des Thorax und Abdomens betroffen sind [1, 48, 59, 80, 90].

Vaskulärer Typ	
Major-Kriterien	Minor-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Dünne, durchscheinende Haut (Rumpf und Extremitäten) • Gefäß-, Darm-, Uterusfragilität/-ruptur • Ausgeprägte Blutungsneigung • Hämatome • Charakteristische Facies (prominente Augen, fehlende Ohrläppchen, hohle Wangen, dünne Lippen, schmale und spitze Nase) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypermobilität der kleinen Gelenke (Finger/Zehen) • Sehnen- und Muskelruptur • Klumpfuß • Frühzeitige Varikosis und Akrogerie • Arteriovenöse und Sinus-cavernosus Fisteln • Pneumothorax/ Pneunohämatothorax • Parodontose • „plötzlicher Tod“ von Angehörigen • Chirurgische Komplikationen

Tabelle 3: Major- und Minor-Kriterien des vaskulären Typs [11]

1.5 Pathogenese des Ehlers-Danlos Syndroms

Die Vermutung, dass es sich bei dem Ehlers- Danlos-Syndrom um eine Erkrankung handelt, die die Struktur des Bindegewebes betrifft, entstand anhand der Beobachtung der klinischen Symptomatik bereits früh (siehe 1.2). Mit der Identifizierung verschiedener Defekte innerhalb der Kollagen-Biosynthese, die ursächlich für die unterschiedlichen EDS-Typen sind, konnte diese Annahme bestätigt werden. Grundsätzlich fanden sich bei EDS-Patienten Mutationen in den Genen, die für die Kollagenfibrillen kodieren, oder in Enzymen, die an der Kollagen-Modifikation beteiligt sind [22, 23, 53, 62, 85, 110, 111, 117, 132].

1.5.1 Klassischer Typ

Nach aktueller Datenlage liegen bei etwa 50% der Patienten mit einem EDS vom klassischen Typ Mutationen in den Genen COL5A1 und COL5A2 vor. Diese Gene kodieren für die α 1- und α 2-Ketten des Typ V Kollagens [70, 106, 131]. Kollagene, von denen mehr als 19 verschiedene, gewebespezifisch vorkommende Kollagen-Typen bekannt sind, bestehen aus drei Einzelketten, welche zu einer Tripelhelix zusammengelagert sind. Das Kollagen vom Typ V zählt zu den fibrillären Kollagenen und liegt in vielen Geweben in geringer Menge vor. Es findet sich insbesondere in der Haut, den Sehnen und Knochen, sowie in Kornea und Plazenta. In Haut, Knochen und Sehnen liegt es als Heterotrimer, bestehend aus zwei α 1-Ketten und einer α 2-Kette, vor. Das COL5A1 Gen kodiert für die α 1- Ketten und das COL5A2 Gen für die α 2-Ketten [71, 75]. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten, die Mutationen im COL5A1 Gen aufweisen, führt die Mutation zu einem funktionsunfähigen COL5A1-Allel, sodass eine Haploinsuffizienz¹ des Typ V Kollagens resultiert. Es handelt sich hierbei größtenteils um nonsense- oder frameshift-Mutationen [70, 77, 103, 106, 131]. Als Konsequenz erfolgt lediglich die Synthese von etwa der Hälfte der normalen Menge an Kollagen Typ V [71]. In geringerem Umfang sind auch strukturelle Mutationen in den Genen COL5A1 und COL5A2 beschrieben, welche durch Aminosäureaustausche in der Synthese eines funktionsunfähigen Kollagen Typ V resultieren [71, 75, 85]. Bei den Patienten, die keine Mutationen in COL5A1 oder COL5A2 Genen zeigen, kommen weitere Gene wie COL5A3 oder Tenascin-X als Ursache der Erkrankung in Frage [21, 75, 76, 83, 103].

1.5.2 Hypermobiler Typ

Bei den Patienten mit einem hypermobilen Typ des EDS ist die genetische Ursache in den meisten Fällen bisher unbekannt. Nur bei einigen Patienten konnte eine Assoziation von einem Mangel an Tenascin-X, bedingt durch eine Mutation im kodierenden TNXB-Gen, und der Symptomatik des hypermobilen Typs hergestellt werden [109, 135]. Tenascin-X, ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix, wird hauptsächlich in Hautfibroblasten und Skelettmuskeln synthetisiert und spielt eine Rolle bei der Zelladhäsion [75, 134]. Ein Mangel

¹ Haploinsuffizienz: Bei einer Haploinsuffizienz reicht die Aktivität eines normales Allels beim Heterozygoten für eine ausreichende Gesamtfunktion des Genproduktes nicht aus [66].

an Tenascin-X führt zu einer Frakturierung elastischer Fasern und zu einer verminderten Kollagendichte in der Haut [135, 136].

1.5.3 Vaskulärer Typ

Bei dem vaskulären Typ des EDS gelten Defekte in der Bildung des Kollagen Typ III als molekulare Ursache der Erkrankung [15, 51, 52, 74, 108]. Kollagen Typ III ist insbesondere in den Wänden von Arterien, im Gastrointestinaltrakt sowie im Uterus vorhanden und stellt in diesen Geweben mit bis zu 45% einen wesentlichen Bestandteil dar. In der Haut ist es nur in geringen Mengen zu finden; ein massiver Mangel an Kollagen Typ III zieht trotzdem auch dort strukturell veränderte Fibrillen und eine dünne Haut nach sich. Das Kollagen Typ III gehört zu den fibrillären Kollagenen und besteht aus Homotrimeren aus drei α 1-Ketten [75]. Als molekulare Ursache dieses EDS-Typs stellten sich Mutationen des COL3A1 Gens heraus, welches für die α 1-Kette des Kollagen III kodiert. Mit einem Anteil von zwei Dritteln sind Missensemutationen mit daraus folgenden Aminosäureaustauschen in der Tripelhelix innerhalb des Mutationsspektrums am häufigsten [87]. Auch Stoppmutationen, die sogenannte Null-Allele hervorbringen und zur Haploinsuffizienz des Kollagen Typ III führen, sind beschrieben [39, 107].

1.6 Diagnostik des Ehlers-Danlos Syndroms

Die Grundlage der Diagnostik eines Ehlers-Danlos-Syndroms bildet zunächst die gründliche klinische Untersuchung des Patienten. Zu einer ersten Einschätzung einer eventuell vorliegenden Hypermobilität der Gelenke dient der sogenannte Beighton-Score [10–12, 67, 71, 113]. Hierbei handelt es sich um einen recht einfachen klinischen Test, mit welchem eine Gelenkhypermobilität beurteilt werden kann. Ausgewählte Gelenke dienen dabei repräsentativ für den gesamten Gelenkstatus (Tabelle 4). Diesem Test liegt ein Neun-Punktesystem zugrunde, wobei eine hohe Punktzahl einer stärker ausgeprägten Hypermobilität entspricht. Generell definiert ein Punktestand von mindestens fünf Punkten eine bestehende Hypermobilität der Gelenke.

Gelenk / Befund	negativ	einseitig	beidseitig
Passive Dorsalflexion des kleinen Fingers > 90°	0	1	2
Passive Flexion des Daumens an den Unterarm	0	1	2
Hyperextension der Ellenbogen um $\geq 10^\circ$	0	1	2
Hyperextension der Kniegelenke um $\geq 10^\circ$	0	1	2
flache Handauflage auf den Boden bei gestreckten Knien	0	1	2

Tabelle 4: Beighton Score [11, 12]

Des Weiteren ist bei der Beurteilung einer möglichen Hyperelastizität der Haut darauf zu achten, diese an einer mechanisch unbelasteten Stelle zu testen, z.B. an der Innenseite des Unterarmes [11, 71, 109]. Die körperliche Untersuchung sollte alle wichtigen diagnostischen Merkmale der Villefranche-Klassifikation zu den verschiedenen EDS- Typen berücksichtigen. Zusätzlich hilft eine detaillierte Familienanamnese mit möglichen Hinweisen auf das Vorliegen eines EDS bei Verwandten bei der Diagnosestellung. Auch wenn die Grundlage der Diagnostik die körperliche Untersuchung sowie die Familienanamnese darstellen, sind mittlerweile durch fortschreitende Erkenntnisse der Pathogenese für die verschiedenen EDS-Typen unterschiedliche Laboruntersuchungen zur Stützung der Diagnose und Typenzuteilung möglich. Diese umfassen die Möglichkeit der elektronenmikroskopischen Untersuchung einer Hautbiopsie, die biochemische Analyse von Hautfibroblasten und die molekulargenetische Untersuchung von Blutproben, die je nach vorliegendem EDS-Typ und zugrundeliegender Pathogenese genutzt werden können.

Die Diagnose eines EDS vom klassischen Typ kann durch die Entnahme und elektronenmikroskopische Untersuchung einer Hautbiopsie gestützt werden, wenn diese durch überlappende Symptomatik zu anderen EDS-Typen erschwert und klinisch nicht eindeutig ist. Die Hautbiopsie zeigt elektronenmikroskopisch typischerweise eine abnorme Kollagenfibrillenstruktur mit in der Kontur unregelmäßig veränderten Kollagenfasern, die größtenteils ungeordnet und locker zusammengelagert sind [91]. Charakteristisch für den klassischen Typ sind hier die „blumenkohlartigen“ Veränderungen der Kollagenfibrillen in der Elektronenmikroskopie [60].

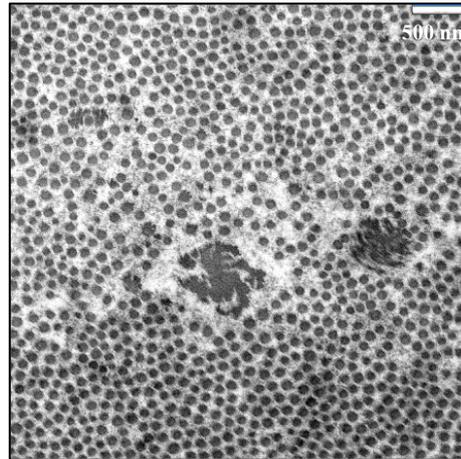


Abb. 7: Elektronenmikroskopisches Bild der Kollageneinzelfibrillen bei klassischem EDS mit typischen Kaliberschwankungen und „blumenkohlartigen“ Veränderungen (Dr. rer. nat. Ingrid Haußer-Siller, Heidelberg)

Zusätzlich ist eine veränderte elektrophoretische Mobilität der $\alpha 1$ - und $\alpha 2$ -Ketten auffallend. Auch der molekulargenetische Nachweis einer COL5A1- oder COL5A2-Mutation ist möglich, da diese jedoch nur in 50% der Fälle als molekulare Ursache für das klassische EDS vorliegt (siehe 1.5.1), ist bei nicht eindeutig zuzuordnender klinischer Symptomatik die elektronenmikroskopische Untersuchung einer Hautbiopsie dieser zunächst vorzuziehen [75].

Die Diagnose des hypermobilen Typs wird überwiegend rein klinisch anhand der aktuell gültigen Villefranche-Kriterien gestellt, da bisher nur in wenigen Fällen ein Zusammenhang zwischen einem Mangel an Tenascin-X und dem hypermobilen EDS-Typ bekannt ist (siehe 1.5.2). Typische ultrastrukturelle Befunde einer Hautbiopsie sind kleine, isolierte Kollagenbündel [75].

Die klinische Diagnose eines vaskulären Typs kann mit Hilfe verschiedener Laboruntersuchungen untermauert werden. Dazu zählt einerseits der mögliche Nachweis einer Synthesestörung von Kollagen Typ III, zurückzuführen auf Mutationen im COL3A1-Gen (siehe 1.5.3), welche im biochemischen Nachweis in kultivierten Fibroblasten als eine reduzierte Sekretion und veränderte Mobilität, sowie eine verminderte Synthese von Typ-III Kollagen auffällt [89]. In über 95% aller Fälle, in denen die biochemische Analyse einen Hinweis auf Veränderungen im Typ III Kollagen erbracht hat, können nachfolgend Mutationen im COL3A1 Gen gefunden werden [75]. Bei der ultrastrukturellen Untersuchung der Hautbiopsie zeigen sich für den vaskulären Typ abnorme Kollagenfibrillen mit einer großen Variationsbreite im Durchmesser, welcher meist

vermindert ist, sowie häufig kleine, locker gepackte Kollagenbündel. Die Anzahl an Kollagenfasern ist vermindert [60, 91].

1.7 Therapie und Prophylaxe beim Ehlers-Danlos-Syndrom

Eine kausale Therapie der Erkrankung ist nicht möglich, daher erfolgt die Therapie überwiegend symptomatisch und mit präventiver Ausrichtung. Generell zählen hierzu die Durchführung von Physiotherapie zur Kräftigung der Muskulatur und das Tragen von stützenden Bandagen oder Orthesen bei symptomatisch instabilen Gelenken [65]. Die Möglichkeit der Durchführung gelenkstabilisierender Operationen muss individuell bewertet werden. Kontaktsportarten und Sportarten mit einem hohen Verletzungsrisiko sollten möglichst vermieden werden. Aufgrund der Hautfragilität ist das Tragen von Schienbeinschonern und Knieprotektoren in der Freizeit, insbesondere bei betroffenen Kindern, von Vorteil. Regelmäßige Kontrollen der inneren Organe mit einer Abdomen-Sonographie, des Herzens mittels Echokardiographie sowie der Augen beim Ophthalmologen sollten den Patienten empfohlen werden, um EDS-typische, pathologische Veränderungen frühzeitig erkennen zu können. Die Indikation zu chirurgischen Eingriffen ist aufgrund bekannter Wundheilungsstörungen und postoperativer Komplikationen sehr eng zu stellen. Eine konsequente Vermeidung von intrathorakalen, intraabdominellen und intracerebralen Druckerhöhungen ist bei allen EDS-Typen, insbesondere aber beim vaskulären Typ, zu beachten. Bei Vorliegen des vaskulären Typs sollten darüber hinaus regelmäßig bildgebende Untersuchungen (MRT, CT) erfolgen, um das Entstehen von Aneurysmen rechtzeitig zu erfassen. Daneben wird eine prophylaktische Betablockergabe (Celiprolol) analog zu der Behandlung von Patienten mit Marfan-Syndrom empfohlen [84]. Generell sind bei bestehendem Bedarf auch eine psychologische Unterstützung, ein individuell angepasstes Schmerzmanagement und eine Beratung hinsichtlich der Anpassung der beruflichen Tätigkeit mögliche Optionen [6, 61].

1.8 Chronische Schmerzen des Bewegungsapparates bei Patienten mit einem Ehlers-Danlos-Syndrom

Schmerzzustände des Bewegungsapparates finden beim hypermobilen EDS bereits Erwähnung in der Villefranche-Klassifikation (siehe 1.4). Erste Studien zu dieser Thematik

bestätigen Hinweise auf eine hohe Schmerzprävalenz bei EDS-Patienten [5]. Seit einigen Jahren tritt das Vorhandensein von chronischen Schmerzen sowie auch einer verstärkten Tagesmüdigkeit (Fatigue) und verminderten körperlichen Belastbarkeit bei EDS-Patienten nun stärker in den Fokus der Betrachtungen. Auch die anfängliche Reduktion der Schmerzen bei EDS-Patienten auf eine rein gelenkbezogene Problematik infolge Hypermobilität/Instabilität weicht allmählich einer differenzierteren Sichtweise und Evaluation verschiedener Schmerzentitäten und –ursachen mit dem Ziel der Entwicklung effektiverer Therapieoptionen. Detaillierte Studien speziell zu verschiedenen Schmerzformen bei Patienten der unterschiedlichen EDS-Typen liegen jedoch nur vereinzelt oder in Form von Patientenumfragen ohne klinische Untersuchung vor [5, 13, 27, 32, 33, 40, 63, 81, 92, 100, 126]. Eine erste Erwähnung von Schmerzzuständen bei EDS-Patienten fand sich in einer Studie hinsichtlich der generellen klinischen Symptomatik des Ehlers-Danlos-Syndroms, in welcher u.a. auch die Prävalenz von Schmerzzuständen auf der Grundlage einer Fragebogenaktion innerhalb der Mitglieder der amerikanischen Ehlers-Danlos-Patientenorganisation, der Ehlers-Danlos National Foundation (EDNF), erhoben wurde [4]. In 98 ausgewerteten Fragebögen fand sich eine hohe Prävalenz von Schmerzzuständen, wobei gelenkbezogene Schmerzen (Arthralgien) insgesamt am häufigsten genannt wurden und bei Patienten mit einem hypermobilen Typ bevorzugt auftraten (hEDS 93%, kEDS 50%, vEDS 41%). Diese hohe Prävalenz von Schmerzzuständen des Bewegungsapparates konnte in weiteren Studien bestätigt werden [14, 69, 100]. Als ursächlich wurden häufige Luxationen, wiederholte Weichteilverletzungen sowie chirurgische Eingriffe mit möglichen Verletzungen peripherer Nerven vermutet. Insbesondere bei Patienten mit einem hypermobilen EDS scheinen Schmerzen des Bewegungsapparates häufiger aufzutreten als bei denen mit einem klassischen EDS (hEDS 98%, kEDS 76%, vEDS 55%, [122]).

Im Jahr 2012 erschien eine Übersichtsarbeit von Castori *et al.*, welche sich schwerpunktmäßig mit der Schmerzsymptomatik bei EDS-Patienten beschäftigt [30]. Hierbei wurde eine mögliche Klassifikation der Schmerzen diskutiert, um denkbare Behandlungsoptionen zu optimieren. In einer Einteilung der Schmerzen beschrieben die Autoren als Hauptanteil einen gelenkbezogenen Schmerz und unterteilten diesen in akut, subakut und chronisch. Ein zweiter großer Anteil der Schmerzen wurde als überwiegend muskulärer Schmerz im Bereich der Extremitäten beschrieben. Daneben wurden als weniger häufig auftretende Schmerzentitäten ein neuropathischer Schmerz, sowie Rücken-/Nacken- oder Beckenschmerzen bzw. Kopfschmerzen klassifiziert und getrennt betrachtet. Damit

zeigten Castori *et al.* erstmals eine Möglichkeit der näheren Analyse und Klassifizierung der Schmerzen des Bewegungsapparates bei Patienten mit einer klinisch relevanten Hypermobilität auf. Es wurde im Bereich des Bewegungsapparates neben den hauptsächlich bestehenden Gelenkschmerzen eine zweite große Gruppe von muskulär bedingten Schmerzen mit diffusem Charakter unterschieden. Ein Beleg für diese Schmerzklassifizierung anhand von klinischen Patientendaten wurde nicht gegeben. Auch fehlen Erfahrungen hinsichtlich der anderen EDS-Typen, wie dem klassischen und vaskulären Typ.

Die Pathogenese dieser chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates bei EDS-Patienten ist bislang nicht hinreichend geklärt. So werden neben biomechanischen und physikalischen Ursachen aufgrund repetitiver Traumata der Gelenke bei Gelenkhypermobilität und – instabilität mit in der Folge erhöhter Abnutzung der Gelenkflächen und Fehlbelastungen auch eine verminderte körperliche Aktivität aufgrund instabiler Gelenke und damit einhergehend verminderter muskulärer Stabilisierung diskutiert [38, 105]. Des Weiteren zeigten sich Hinweise einer generellen Hyperalgesie bei Patienten mit einem hypermobilen EDS und somit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Schmerzzuständen bei gleichzeitig verminderter Wirkung von Schmerzmedikamenten [57, 95, 104].

Aufgrund der Hinweise eines durchaus gehäuften Auftretens von Schmerzen des Bewegungsapparates bei EDS-Patienten ermittelten weitere Studien auch die möglicherweise bestehenden Auswirkungen auf die Lebensqualität und den Alltag der Patienten. In diesem Zusammenhang erschien auch eine verstärkte Müdigkeit bei EDS-Patienten eine Rolle zu spielen [124]. Hierzu existieren einige differenziertere Studien, welche die Aspekte Lebensqualität, chronische Schmerzen und Krankheitsverlauf speziell bei EDS-Patienten mit einem hypermobilen Typ in den Mittelpunkt stellen.

So zeigte sich bei Patienten mit einem hypermobilen EDS anhand eines standardisierten Gesundheitsfragebogens hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine signifikant geringere Lebensqualität als in der Kontrollgruppe. Gelenkschmerzen wurden als häufigstes und einschränkendes Symptom der Erkrankung benannt [96]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Castori *et al.* bei der Befragung von 21 EDS-Patienten (hEDS=12, kEDS=9), auch hier zeigte sich eine signifikant geringere Lebensqualität als in der Kontrollgruppe und Schmerzzustände der Gelenke wurden in diesem Zusammenhang als deutliche Einschränkung angegeben [28].

Aufgrund der hohen Prävalenz der chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates wurde in mehreren Studien bereits auf die Notwendigkeit einer Erarbeitung von Leitlinien bzw.

Empfehlungen hinsichtlich der Therapie dieser speziell EDS-assoziierten chronischen Schmerzen hingewiesen, welche zunehmend als ein Schwerpunkt der Behandlung von EDS-Patienten betrachtet und interdisziplinär behandelt werden sollten. Dafür sind jedoch insbesondere weitere Erkenntnisse bezüglich Auftreten, Charakteristik und Ursachen der chronischen Schmerzen bei EDS-Patienten notwendig.

1.9 Verminderte körperliche Belastbarkeit und Fatigue-Symptomatik

Neben chronischen Schmerzen wurde häufig eine zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von EDS-Patienten durch eine verminderte körperliche Belastbarkeit und verstärkte Tagesmüdigkeit beschrieben. Diese Symptomatik ist wie die chronischen Schmerzen bei Patienten mit einem EDS vom hypermobilen Typ am häufigsten [125]. Sie zeigt bei einem Großteil der Patienten Überlappungen zum chronischen Erschöpfungssyndrom (Chronic fatigue syndrome, [29]), welches definiert ist als ein über 6 Monate anhaltendes überwältigendes Gefühl der Müdigkeit und Erschöpfung mit Fehlen von Energie und verminderter Fähigkeit zu geistiger und körperlicher Arbeit [88, 120]. Die Diagnosekriterien des CFS nach Fukuda beinhalten Symptome der Hypermobilität mit chronischen Muskel- bzw. Gelenkschmerzen (Tabelle 5, [49]).

<ul style="list-style-type: none"> • Neu, anders oder stärker auftretende Kopfschmerzen, selbstberichtete Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses oder der Konzentration, die schwer genug sind, eine substantielle Reduktion des früheren Niveaus der Aktivitäten in Ausbildung und Beruf sowie im sozialen und persönlichen Bereich zu verursachen
<ul style="list-style-type: none"> • Halsschmerzen und empfindliche Hals- und Achsellymphknoten
<ul style="list-style-type: none"> • Muskelschmerzen
<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen mehrerer Gelenke ohne Schwellung und Rötung
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Erholung durch Schlaf
<ul style="list-style-type: none"> • Zustandsverschlechterung für mehr als 24 Stunden nach Anstrengungen („post-exertional Malaise“)

Tabelle 5: Diagnosekriterien des chronic fatigue syndrome (Diagnosestellung bei Vorliegen von mind. 4 von 8 Kriterien)

Verschiedene Arbeitsgruppen fanden bei Patienten mit CFS ein vermehrtes Auftreten einer generalisierten Gelenkhypermobilität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [9, 97]. Als eine mögliche Ursache des CFS bei EDS-Patienten wird eine orthostatische Intoleranz infolge der Bindegewebsschwäche mit vermehrtem venösem Pooling diskutiert [97]. Daneben spielen muskuläre Hypotonie und autonome Dysfunktion (Dysautonomie) eine Rolle [29, 50, 56, 123]. Schlafstörungen durch nächtliche Schmerzen, gehäuftes Auftreten eines Schlafapnoesyndroms [119] und Restless-leg Syndroms [116] sowie psychosoziale Probleme und eine reaktive Depression führen zu mangelnder Erholung während der Nachtruhe und können ebenso wie chronische Schmerzen am Tage und die Einnahme von Analgetika die Tagesmüdigkeit und das Gefühl der Erschöpfung verstärken [58].

Auf Grundlage ihrer Fragebogenaktion befassten sich Voermans *et al.* erstmals ausführlich mit dem thematischen Schwerpunkt gesteigerter Tagesmüdigkeit und daraus resultierenden Einschränkungen im täglichen Leben bei EDS-Patienten [124]. Es ergab sich, dass 77% der befragten 273 Patienten unter verstärkter Müdigkeit litten. Die höchste Prävalenz zeigte sich wiederum bei Patienten mit einem hypermobilen EDS (84%, n=162). 99% der Patienten dieser Studie nannten bei Befragung Schmerzen des Bewegungsapparates als eines der drei wichtigsten Beschwerden ihrer Erkrankung, gefolgt von Hypermobilität bei 63% und Müdigkeit bei 57%. Auch weitere Studien beobachteten einen möglichen Zusammenhang des Symptomkomplexes bestehend aus Müdigkeit, Schmerzen und verringerter Lebensqualität bei EDS-Patienten [29, 37, 93].

1.10 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Die Thematik chronischer Schmerzen und verstärkter Müdigkeit bei EDS-Patienten wird erst seit einigen Jahren zunehmend betrachtet und untersucht. Bisher liegen nur wenige Studien vor, die sich ausschließlich mit der Symptomatik chronischer Schmerzen bei EDS-Patienten befasst haben. Die vorliegenden klinischen Studien zeigen jedoch meist geringe Fallzahlen und es fehlt eine differenzierte Betrachtung der chronischen Schmerzen hinsichtlich Ursache, Auslöser und Ausprägung bei den verschiedenen EDS-Typen. Häufig erfolgte ausschließlich eine Betrachtung des hypermobilen Typs des EDS. Bei den größer angelegten Studien ist die Aussagefähigkeit durch überwiegende Auswertung von anamnestischen Daten in Fragebogenaktionen ohne klinische Überprüfung eingeschränkt. Unterschiedliche Schmerztypen und das Auftreten der Schmerzen sind bisher insgesamt nur

sporadisch in Übersichtsarbeiten anhand von Erfahrungswerten und nicht in klinischen Studien untersucht worden.

Zielsetzung dieser Arbeit ist daher die umfassende klinische Betrachtung der Thematik chronischer bzw. häufig rezidivierender Schmerzen des Bewegungsapparates bei EDS-Patienten auf der Grundlage von ärztlich erhobener Anamnese und Untersuchungsergebnissen mit der Differenzierung zwischen verschiedenen Schmerztypen sowie dem Auftreten und der Lokalisation der Schmerzen. Hierbei erfolgte eine Orientierung an den von Castori *et al.* aufgezeigten Möglichkeiten der Klassifizierung der Schmerzen in Gelenkschmerzen zum einen und eher diffuse, muskulär bedingte Schmerzen der Extremitäten auf der anderen Seite. Ausgehend von den Beobachtungen der bisher publizierten Studien soll diese Arbeit schwerpunktmäßig insbesondere folgende Fragen beantworten:

- Wie hoch ist die Prävalenz von **chronischen Schmerzen** des Bewegungsapparates bei EDS-Patienten der drei häufigsten Typen (klassischer, hypermobiler und vaskulärer Typ) und in verschiedenen Altersgruppen?
- Gibt es auch in der klinischen Auswertung einer größeren Patientenfallzahl Anhalt für einen zweiten, eher **diffusen und muskulär bedingten Schmerztyp** neben den überwiegend beschriebenen **Gelenkschmerzen** bei EDS-Patienten?
- Welcher **Schmerztyp** liegt im Bereich des Bewegungsapparates bei den drei häufigsten EDS-Typen und in verschiedenen Altersgruppen überwiegend vor?
- Wie lassen sich die Schmerztypen klassifizieren? Existieren Unterschiede **im Anlass und Auftreten der Schmerzen** bei Patienten der drei EDS-Gruppen sowie in den Altersgruppen?
- Welche **Gelenke bzw. Körperregionen** sind überwiegend von den Schmerzen betroffen? Gibt es Korrelationen zu Hypermobilität bzw. Instabilität der Gelenke? Welche Rolle spielen Gelenkluxationen?
- Lassen sich in der retrospektiven Auswertung der anamnestischen und klinischen Daten Hinweise auf das Vorliegen einer **verminderten körperlichen Belastbarkeit** und

vermehrten Müdigkeit bei EDS-Patienten finden? Finden sich Assoziationen dieses Symptomenkomplexes zu chronischen Schmerzen?

2. Patienten und Methodik

2.1 Die Ehlers-Danlos-Sprechstunde am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Das Ehlers-Danlos-Syndrom stellt eine seltene Erkrankung mit verschiedensten unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen dar (siehe 1.4), welche verständlicherweise nicht jedem Arzt hinreichend bekannt sind. Daher vergehen zwischen Auftreten von Symptomen und der endgültigen Diagnosesicherung häufig Monate bis Jahre. Mit der Zielsetzung, diesen Weg der Diagnosestellung für betroffene Patienten durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung zu verkürzen, wurde 1998 an der Universitätsklinik Lübeck in der Abteilung für Orthopädie die interdisziplinäre Ehlers-Danlos-Sprechstunde eingerichtet. In Zusammenarbeit von Humangenetikern und Orthopäden wird bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Ehlers-Danlos-Syndroms ein ausführliches Gespräch hinsichtlich der allgemeinen Krankenvorgeschichte sowie orthopädischer Probleme geführt, gefolgt von einer umfassenden körperlichen Untersuchung der Haut und des Bewegungsapparates mit besonderem Augenmerk auf die klinischen Symptome eines Ehlers-Danlos-Syndroms. Zudem erfolgt durch den Humangenetiker eine ausführliche Aufnahme der Familienanamnese mit der Anfertigung eines Stammbaums, um eventuell vorliegende erbliche Komponenten zu erkennen. Mit diesem Vorgehen können in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose und die Zuteilung zu einem der EDS-Typen im Rahmen der Sprechstunde erfolgen. Ist die Diagnose nicht eindeutig, erfolgt als nächster diagnostischer Schritt die Empfehlung zur Durchführung einer Hautbiopsie bei einem niedergelassenen Hautarzt mit Einsendung zur elektronenmikroskopischen Beurteilung in die Hautklinik der Universität Heidelberg, welche ein Referenzzentrum zu angeborenen Bindegewebserkrankungen aufgebaut hat (Ansprechpartner Frau Dr. I. Haußer-Siller). Neben der Diagnosestellung und Typeneinteilung der Erkrankung liegt ein weiterer Schwerpunkt der EDS-Sprechstunde in Lübeck auf der Beratung und Aufklärung betroffener Patienten und deren Angehörigen über das Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten sowie über allgemeine Verhaltensempfehlungen zur Verhinderung von Komplikationen.

2.2 Patientenkollektiv der Ehlers-Danlos-Sprechstunde

Zu den Einschlusskriterien für Patienten in die vorliegende Studie zählten eine sichere Diagnosestellung eines Ehlers-Danlos-Syndroms anhand der Diagnosekriterien der Villefranche-Klassifikation (siehe 1.3 und 1.4), das Fehlen anderer Erkrankungen, die zu Schmerzzuständen im Bereich des Bewegungsapparates (z.B. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises) oder zu eingeschränkter Beurteilbarkeit vorliegender Schmerzen führen können (z.B. bekannte psychische/psychosomatische Erkrankung) sowie ein vollständiger Datensatz.

Im Zeitraum von 1999 bis zum Jahr 2012 konnten 131 Patienten der Ehlers-Danlos-Sprechstunde der Orthopädie des Universitätsklinikums Lübeck entsprechend der genannten Kriterien in die Auswertung eingeschlossen werden. Der Untersuchungsbefund wurde mit Hilfe eines standardisierten Untersuchungsbogens erhoben und dokumentiert (siehe Anhang Abb. 51 bis Abb. 54). Bei 50 Patienten erfolgte zusätzlich die elektronenmikroskopische Untersuchung einer entnommenen Hautbiopsie. Neben der körperlichen Untersuchung erfolgte auch die Befragung der Patienten zu verschiedenen krankheitsassoziierten Problemen wie u.a. Schmerzen und Müdigkeit (siehe 2.3.1 und 2.3.2), aber auch zu der bisherigen Therapie bzw. zu erfolgten Operationen der Gelenke (siehe 11.1). Die im Einzelnen erhobenen Patientendaten werden im folgenden Abschnitt im Detail beschrieben.

2.3 Erhobene Patientendaten

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte retrospektiv aus den archivierten Patientenakten. Im Folgenden werden die in der körperlichen Untersuchung und Befragung erhobenen Patientendaten beschrieben. Nicht alle ermittelten Daten wurden für die dieser Arbeit zugrunde liegenden Fragestellungen benötigt, sind jedoch im Rahmen der Ehlers-Danlos-Sprechstunde erhoben worden, da sie für die klinische Diagnosestellung und Zuteilung zu einem der verschiedenen EDS-Typen von Bedeutung sind. Im Ergebnisteil werden somit lediglich die für unsere Fragestellung und Zielsetzung unmittelbar relevanten Daten ausgewertet und im Folgenden interpretiert.

Der verwendete Untersuchungsbogen (siehe Anhang 11.2, Abb. 51 - Abb. 54) orientiert sich an den laut der Villefranche-Klassifikation zu ermittelnden Befunden für die Diagnosestellung eines EDS. Ein Schwerpunkt der Erstuntersuchung stellte die Erhebung des Hautbefundes mit

Inspektion und Überprüfung EDS-typischer Hautveränderungen (Hyperelastizität, durchscheinende Haut, Hämatomneigung, übermäßige Verletzbarkeit mit Wundheilungsstörungen, Striae, Varikosis, molluskoide Pseudotumore) dar. Es folgte eine ausführliche Untersuchung und Erhebung des kompletten Gelenkstatus. So wurden die Bewegungsradien der Schultern, Ellenbogen, Handgelenke, Finger, Hüftgelenke, Kniegelenke und Oberen Sprunggelenke in Außen-/Innenrotation und Extension/Flexion sowie gegebenenfalls Pronation/Supination gemessen. Hierbei erfolgte auch insbesondere die Ermittlung der für den Beighton-Score (siehe 1.6) relevanten Kriterien. In diesem Zusammenhang wurden zudem orthopädische Probleme wie Gelenkluxationen, symptomatische Hypermobilitäten und Instabilitäten der Gelenke, muskuläre Hypotonie, Gelenkschwellungen sowie bisherige Frakturen oder auch durchgeführte Operationen ermittelt. Auch erfolgte die Erfassung bisheriger therapeutischer Maßnahmen, die zur Beschwerdebesserung in der Vergangenheit oder aktuell durchgeführt wurden. Hierzu zählte auch der Gebrauch orthopädischer Hilfsmittel (Einlagen, Bandagen, Korsagen, Rollstühle, Rollatoren) sowie die Durchführung von Physiotherapie. Zudem wurde die Einnahme von Schmerzmedikamenten erfasst. Patienten, bei denen bereits gelenkstabilisierende Operationen durchgeführt worden waren, wurden hinsichtlich Operation und subjektiv empfundener postoperativer Bewertung im Sinne einer Beschwerdebesserung befragt. Da das Ehlers-Danlos-Syndrom auch mit Problemen in Bezug auf die inneren Organe und Augen einhergehen kann (siehe 1.4), wurden diese bei Vorliegen notiert und konsiliarische Befunde (z.B. Abdomen-Sonographie, Elektrokardiogramm, Herzechokardiographie, augenärztliche Untersuchungsbefunde) erfasst.

2.3.1 Schmerzen des Bewegungsapparates

Alle Patienten wurden zu dem Auftreten von Schmerzen des Bewegungsapparates befragt und untersucht. Hierbei wurden akut auftretende Schmerzen im Rahmen von Luxations-/Subluxationsereignissen von chronischen (>6 Monate) bzw. häufig rezidivierenden Schmerzen des Bewegungsapparates abgegrenzt. Bei Vorliegen chronischer Schmerzen erfolgte eine weitere detaillierte Befragung bezüglich des Schmerztyps, der Lokalisation und dem Auftreten der Schmerzen sowie die Inspektion betroffener Gelenke. In Anlehnung an Castori *et al.* [30] wurde als Schmerztyp zwischen einem gelenkbezogenem Schmerz (Arthralgie) und einem Schmerz mit eher diffus muskulärem Charakter unterschieden (siehe Abb. 8). Mit „diffus muskulär“ ist hier ein Schmerz gemeint, welcher nicht direkt auf ein Gelenk lokalisierbar ist

und einen eher muskulären bzw. myofaszialen Schmerzcharakter aufweist. Diese Schmerzen betreffen häufig gelenknahe Extremitätenabschnitte und haben einen dumpfen, diffusen oder ziehenden Schmerzcharakter. Nach dieser Unterteilung der Schmerzen in die zwei Schmerztypen wurden diese weiter bezüglich ihres Auftretens in Ruheschmerzen, belastungsabhängige Schmerzen und spontan auftretende Schmerzen unterschieden. Um Ruheschmerzen handelt es sich, wenn die Schmerzen annähernd dauerhaft vorliegen und kein auslösendes Ereignis wahrnehmbar ist. Unter Belastungsschmerzen werden Schmerzen verstanden, die während oder unmittelbar nach einer körperlichen Belastung auftreten. Schmerzen, welche nur punktuell erscheinen und nach einer individuell unterschiedlichen Dauer wieder abklingen, ohne dass ein auslösendes Ereignis erkennbar ist, wurden als spontane Schmerzen zusammengefasst.

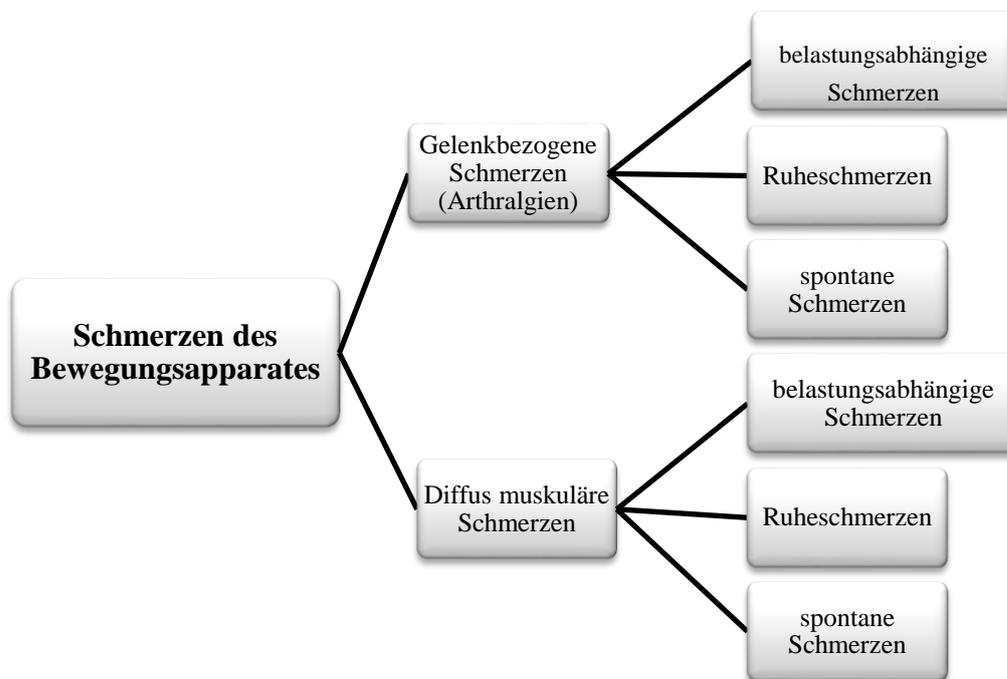


Abb. 8: Übersicht der Einteilung der Schmerzen hinsichtlich Schmerztyp und Auftreten der Schmerzen

Die Schmerzpatienten wurden bezüglich Auftreten und Charakter der Schmerzen befragt und gruppiert. Zu beachten ist, dass Mehrfachnennungen möglich waren, so wurden beispielsweise Patienten, welche unter Ruheschmerzen und zusätzlich auch unter belastungsabhängigen Schmerzen litten, in beiden Gruppen erfasst. Auch die Lokalisation der Schmerzen wurde notiert, indem bei gelenkbezogenen Schmerzen die betroffenen Gelenke und bei diffus muskulären Schmerzen die vornehmlich betroffenen Körperregionen dokumentiert wurden. Ein

spezieller Schmerzscore wurde nicht erhoben und die Schmerzstärke nicht, beispielsweise anhand der Visuellen Analogskala, bestimmt, da die EDS-Sprechstunde, in deren Rahmen die Datenerhebung primär erfolgte, lediglich der Diagnosefindung und nicht speziell der Schmerzdiagnostik bzw. -therapie dient. So war es jedoch möglich eine Vorselektion der Patienten hinsichtlich chronischer Schmerzen auszuschließen.

2.3.2 Körperliche Belastbarkeit und verstärkte Müdigkeit

Die Patienten wurden in der Sprechstunde hinsichtlich ihrer körperlichen Belastbarkeit befragt. Sie wurden in diesem Zusammenhang gebeten zu beurteilen, ob sie sich in ihrer Belastbarkeit eingeschränkt fühlen oder sie diese im Vergleich zu ihren Mitmenschen subjektiv als vermindert empfinden würden. Als Ursachen einer verminderten körperlichen Belastbarkeit wurden eine vermehrte Tagesmüdigkeit (Notwendigkeit von Mittagsschlaf oder verlängerter Mittagspause, Gefühl der allgemeinen Erschöpfung, u.ä.), eine subjektiv empfundene Ermüdung der Muskulatur (verbunden mit einem Gefühl der Kraftlosigkeit/ verminderten Kraft) sowie eine bestehende Instabilität der Gelenke und vorhandene Schmerzen genannt und somit unterschieden. Es waren Mehrfachnennungen möglich. Eine Einschätzung der Patienten über den Grad der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung in ihren alltäglichen Aktivitäten aufgrund der verminderten körperlichen Belastbarkeit wurde ebenfalls erfragt. Die Unterscheidung erfolgte in „starke“ oder „geringe Beeinträchtigung“ und „Beeinträchtigung nur bei erheblicher körperlicher Belastung“. Ein spezieller Score bzw. die Fukuda-Kriterien eines Chronic fatigue Syndroms (CFS) konnten retrospektiv anhand der vorliegenden Daten nicht mit ausreichender Sicherheit erhoben werden. Daher wurde der Gebrauch des Begriffes CFS im Ergebnisteil dieser Arbeit vermieden und lediglich von einer verstärkten Müdigkeit und verminderten körperlichen Belastbarkeit gesprochen.

2.4 Dateneingabe, -auswertung und Statistik

Die mit Hilfe des erstellten Untersuchungsbogens erhobenen Daten wurden in eine Datenbank übertragen und anschließend ausgewertet. Die Datenbank wurde mit dem Programm Microsoft Access 2010 für diese Studie angefertigt. Die in Kapitel 2.3 genannten erhobenen Patientendaten wurden in der Datenbank in mehreren Tabellen abgelegt, welche nach inhaltlichen Gesichtspunkten erstellt worden sind. Die einzelnen Tabellen stehen miteinander in Beziehung (siehe Anhang Abb. 55). Diese Verknüpfung der Tabellen erfolgte über

Primärschlüssel-Fremdschlüssel-Beziehungen. In der Tabelle Patientendaten wurde für jeden einzelnen Patienten eine ID (ID = Identifikationsnummer) generiert, welche als Primärschlüssel festgelegt wurde und gleichzeitig die Anonymisierung der Daten erlaubte. Über diesen Primärschlüssel erfolgte die Verknüpfung mit den anderen Tabellen, in welche diese ID als PatID erneut eingegeben wurde und nun als Fremdschlüssel die Verknüpfung ermöglicht. So ist es möglich die Informationen zu einem Patienten in allen Tabellen miteinander zu verknüpfen.

Um die Dateneingabe in die Datenbank zu erleichtern und übersichtlicher zu gestalten, wurden aus den jeweiligen Tabellen gleichnamige Formulare erstellt (siehe Anhang Abb. 56 - Abb. 63). Die Auswertung der Daten erfolgte über Tabellenabfragen. Über diese Abfragen konnten spezielle und für unsere Fragestellung relevante Merkmale herausgefiltert und anschließend analysiert und interpretiert werden. Die grafische Darstellung erfolgte durch die Software Microsoft Excel 2010.

Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck (Herr Dr. rer. hum. biol. Arne Schillert).

Statistische Tests wurden mit der Software SPSS Version 22 durchgeführt. Um die Lage- und Streuungsmaße metrischer Variablen zu ermitteln, wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet. Die graphische Darstellung der Verteilung der Daten erfolgte mittels Box-Whisker-Plot, welcher verschiedene Streuungs- und Lagemaße zusammenfasst (siehe Abb. 9). Die obere Grenze der Box kennzeichnet das 75%- Perzentil, die untere Grenze das 25%- Perzentil. Innerhalb des durch die Box gekennzeichneten Wertebereiches liegen somit 50% der Werte. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (engl. IQR = interquartile range). In der Box wird zusätzlich das 50%- Perzentil, der Median, dargestellt.

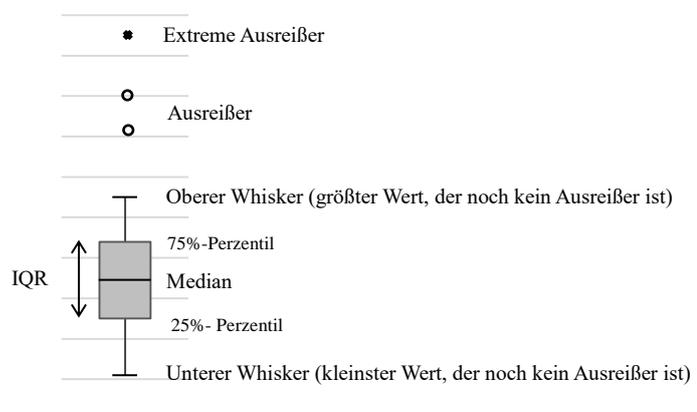


Abb. 9: Beispiel Box-Whisker-Plot

Die beiden Whisker sind auf einen Bereich beschränkt, der maximal das 1,5 fache des IQR beschreibt und enden am größten bzw. kleinsten Wert der Datenreihe innerhalb dieses Bereiches. Gibt es keine Werte außerhalb dieser Grenze entsprechen sie dem größten bzw. kleinsten Wert der Datenreihe. Werte, die außerhalb der Whisker liegen, werden als Ausreißer bezeichnet und als Punkte dargestellt. Liegen diese mehr als drei Boxenlängen (entsprechend dem IQR) über dem 75%-Perzentil bzw. unter dem 25%-Perzentil werden sie als extreme Ausreißer bezeichnet und als Sternchen dargestellt [46, 73].

Gruppenvergleiche hinsichtlich der zentralen Tendenz metrischer Variablen erfolgten aufgrund nicht normal verteilter Daten (siehe Histogramme im Anhang Abb. 64 und Abb. 65) mit dem verteilungsfreien Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben bei zwei zu vergleichenden Gruppen. Bei mehr als zwei zu vergleichenden Gruppen wurde der parameterfreie Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Zeigten sich hier signifikante Unterschiede, erfolgte die paarweise Analyse mittels post-hoc-tests (Dunn-Bonferroni-Tests).

Waren die zu vergleichenden Variablen kategorialer Natur, z.B. ja/nein- Daten, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet und die Verteilung der Variablen innerhalb der unterschiedlichen Patientengruppen (z.B. Altersgruppen, EDS-Gruppen I, II und III) verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt. Signifikanzen mit $0,05 > p > 0,01$ wurden mit (*) kenntlich gemacht, solche mit $0,01 > p > 0,001$ mit (**) und solche mit $p < 0,001$ mit (***) .

Die Sammlung und Auswertung der genannten Daten in anonymisierter Form erfolgte nach Anzeige der Studie bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (AZ 12-092 A).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 131 Patienten der interdisziplinären Sprechstunde der Sektion für Orthopädie an der Universitätsklinik Lübeck erfüllten im Zeitraum zwischen 1999 und 2012 die Einschlusskriterien dieser Studie, sodass oben genannte Daten (siehe 2.3) retrospektiv ausgewertet werden konnten.

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung im Patientengut

Von den 131 Patienten waren 88 weiblich (67,2%) und 43 männlich (32,8%). Das Geschlechterverhältnis betrug somit etwa 2:1. Das Durchschnittsalter lag bei 24 Jahren (1-64 Jahre). Bei Zuordnung der Patienten zu sechs verschiedenen Altersgruppen stellte die Gruppe der 31-50 Jährigen mit insgesamt 43 Patienten den größten Anteil dar (siehe Abb. 10).

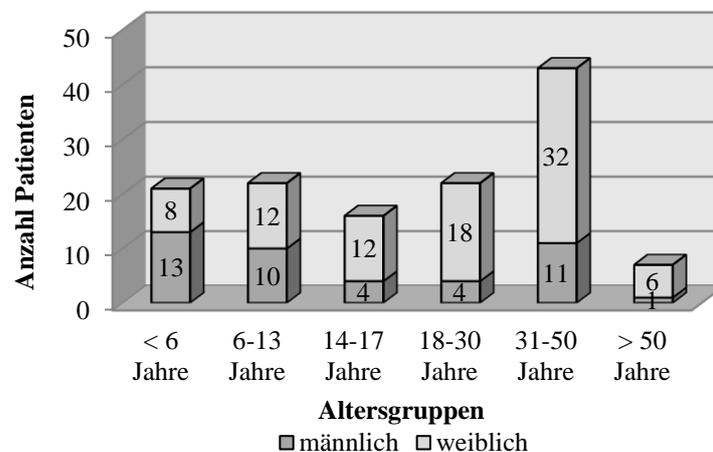


Abb. 10: Anzahl der Patienten und Geschlechterverteilung in den sechs Altersgruppen

3.1.2 Häufigkeit der einzelnen EDS-Typen, Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter

Die 131 Patienten wurden nach klinischen Gesichtspunkten den entsprechenden Ehlers-Danlos-Typen zugeteilt, wobei in unserem Patientenkollektiv ausschließlich der klassische,

hypermobile und vaskuläre Typ des EDS auftraten. Es ergaben sich somit hinsichtlich des EDS-Typs die Patientengruppe I mit 67 Patienten mit einem EDS vom klassischen Typ (51,1%), die Gruppe II mit einem EDS vom hypermobilen Typ mit 54 Patienten (41,2%) sowie die Gruppe III mit 10 Patienten mit der Diagnose des selteneren EDS vom vaskulären Typ (7,6%, siehe Abb. 11).

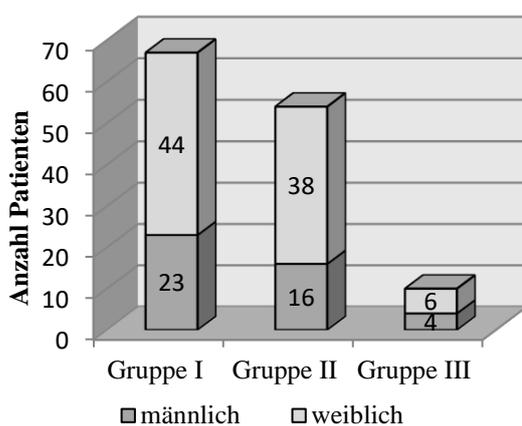


Abb. 11: Patientenanzahl und Geschlechterverteilung in der Gruppe I (kEDS), II (hEDS) und III (vEDS)

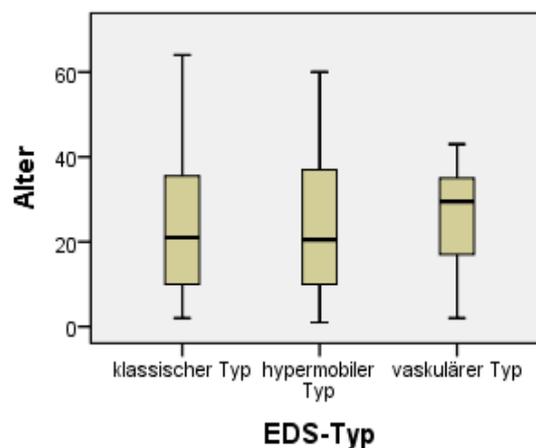


Abb. 12: Boxplot-Diagramm der Altersverteilung in den drei EDS- Gruppen

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem klassischen EDS (Gruppe I) betrug 24 Jahre (SD 16,2; 2-64 Jahre) wie auch bei den Patienten mit hypermobilem Typ in der Gruppe II (SD 16,8; 1-60 Jahre). Die Patienten mit einem vaskulären EDS (Gruppe III) zeigten ein Durchschnittsalter von 26 Jahren (SD 12,8; 2-43 Jahre, siehe auch Abb. 12), wobei sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters zwischen den Gruppen zeigten (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,829$).

3.1.3 Ausmaß der Gelenkhypermobilität (Beighton-Score)

Das Ausmaß der vorliegenden Gelenkhypermobilität der EDS-Patienten wurde anhand des Beighton-Scores ermittelt (siehe 1.6). Der mittlere Beighton-Score aller Patienten betrug 5,5 (SD 2,3; Min. 0, Max. 9 Punkte). Eine Übersicht der Verteilung des Beighton-Scores innerhalb der unterschiedlichen Patientengruppen zeigt Tabelle 8 (siehe Anhang 11.4). Es ergaben sich signifikante Unterschiede des Beighton-Scores zwischen den sechs

Altersgruppen (Kruskal-Wallis Test: $p=0,004$), wobei jüngere Patienten tendenziell einen höheren Beighton-Score aufwiesen (siehe Abb. 13 und Tabelle 8 im Anhang). Im paarweisen Gruppenvergleich bestand in Gruppe 5 ein signifikant niedrigerer Beighton-Score als in Gruppe 2 ($p=0,005$).

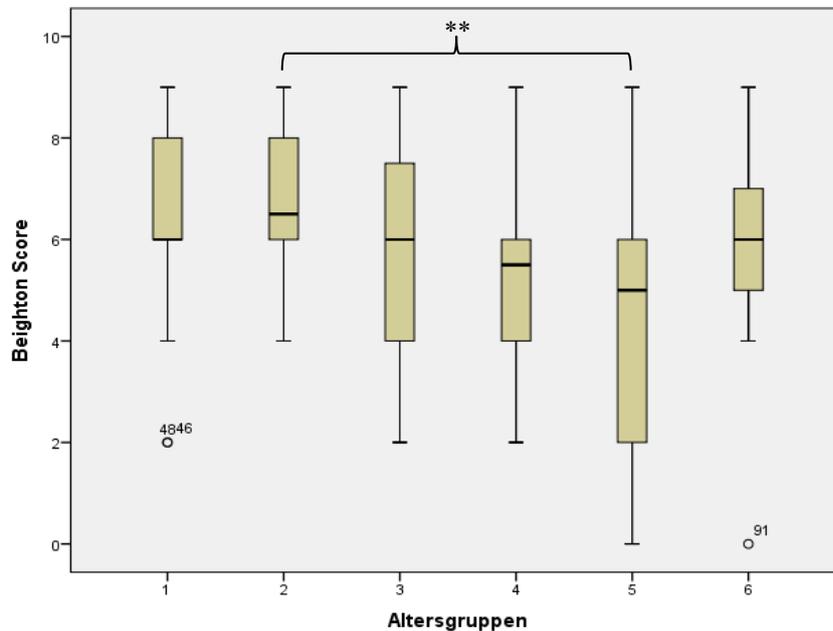


Abb. 13: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores in den sechs Altersgruppen, Ausreißer mit Patienten-ID als Punkte dargestellt. Statistische Signifikanz: ** $p<0,01$

Anschaulicher wird dieser Unterschied im Falle einer Zusammenfassung der Patienten hinsichtlich des Alters in eine Gruppe mit jüngeren Patienten bis 30 Jahre und eine Gruppe mit den älteren Patienten über 30 Jahre. Hier zeigte sich bei den jüngeren Patienten ein signifikant höherer Beighton-Score (Mann-Whitney-U-Test: $p= 0,005$).

	Mittelwert (SD)	Min	Max	Median (IQR)
Patienten ≤ 30 Jahre	5,99 (2,0)	2	9	6 (5-8)
Patienten > 30 Jahre	4,7 (2,59)	0	9	5 (2-7)

Tabelle 6: Lagemaße für den Beighton-Score im Vergleich von Patienten bis bzw. älter als 30 Jahre

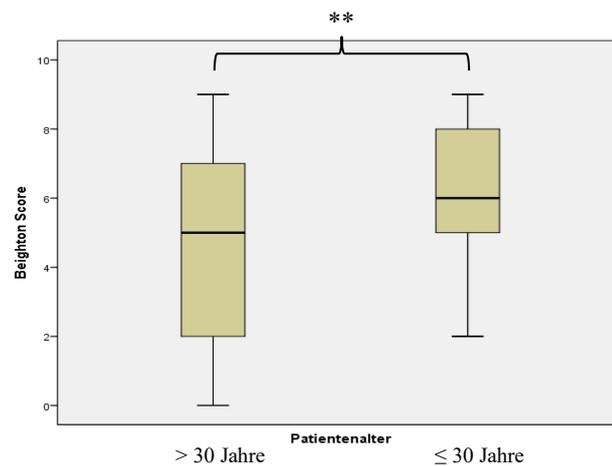


Abb. 14: : Boxplot- Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten ≤ 30 Jahre und > 30 Jahre. Statistische Signifikanz: $**p < 0,01$

Weiter ergaben sich auch innerhalb der drei EDS-Typen signifikante Unterschiede des Beighton-Scores (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,032$, siehe Abb. 15 und Tabelle 8 im Anhang). Generell zeigten Patienten mit klassischem EDS tendenziell höhere Werte als Patienten der beiden anderen Gruppen. Die Werte der Gruppe III waren am niedrigsten. Innerhalb des paarweisen Vergleiches der Gruppen ergaben sich statistisch signifikant höhere Werte des klassischen Typs gegenüber dem vaskulären Typ ($p = 0,042$).

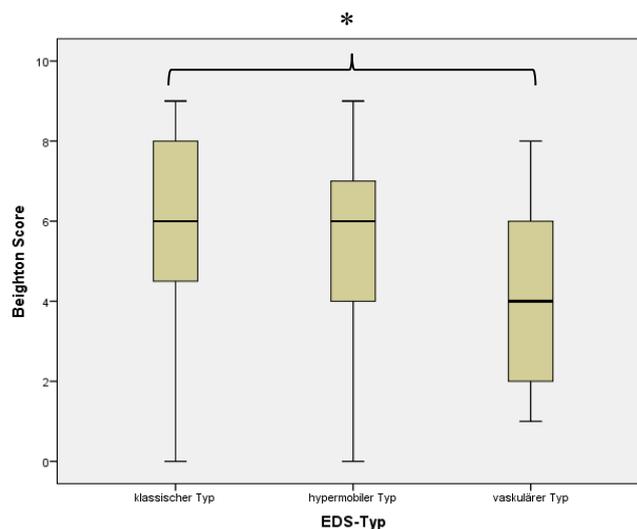


Abb. 15: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores in den drei EDS-Gruppen. Statistische Signifikanz: $*p < 0,05$.

3.1.4 Gelenkluxationen

Gelenkluxationen kamen insgesamt bei 55 der 131 Patienten vor und traten bei Patienten mit einem hypermobilen EDS am häufigsten auf (41,9%; kEDS: 32,8%, n=22/67; hEDS: 55,6%, n=30/54; vEDS: 30%, n=3/10, siehe Abb. 16). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Gelenkluxationen zwischen den EDS-Gruppen. (Chi-Quadrat-Test: $p=0,031$, siehe Anhang Tabelle 7).

Das Durchschnittsalter der 55 betroffenen Patienten lag bei 24 Jahren (2-51 Jahre). Prozentual gesehen traten mit 54% betroffener Patienten die meisten Luxationen in der Altersgruppe der 18-30 Jährigen auf, gefolgt von der Gruppe der 31-50 Jährigen mit 49 % (siehe Abb. 17). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht (Chi-Quadrat-Test: $p=0,248$).

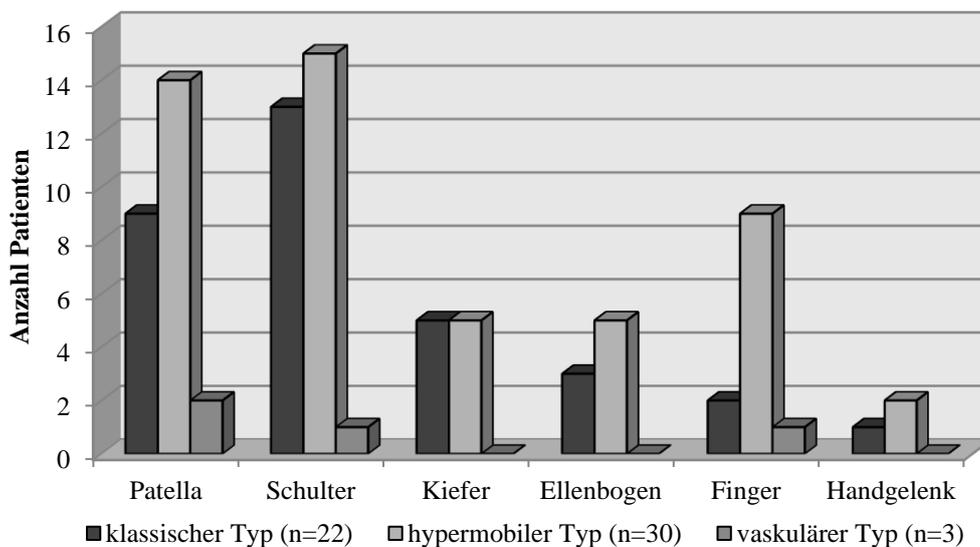


Abb. 16: Gelenkluxationen in den drei EDS-Gruppen. In allen drei Gruppen stellten die Schultergelenke sowie die Patella die am häufigsten betroffenen Gelenke dar. Beim hypermobilen EDS waren zudem die Fingergelenke häufig betroffen.

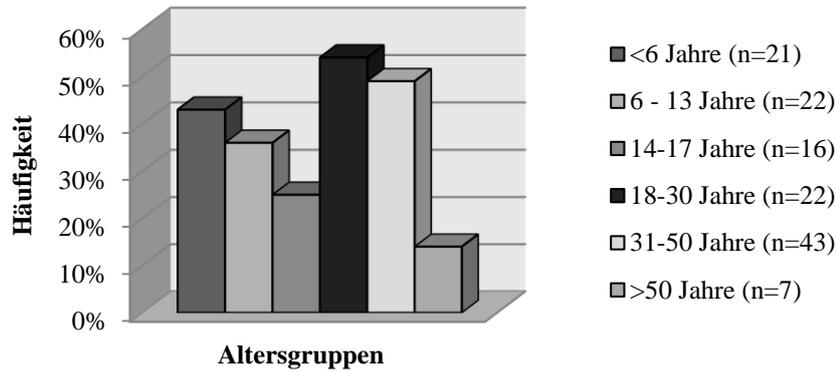


Abb. 17: Häufigkeit von Gelenkluxationen in den sechs Altersgruppen

Hinsichtlich des zugrundeliegenden Ausmaßes der Hypermobilität ließen sich überraschenderweise keine signifikanten Unterschiede des Beighton-Scores der Patienten mit Luxationen und derjenigen ohne Luxationsereignisse feststellen (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,237$). Im Vergleich zeigten die Patienten mit Luxationen einen geringfügig niedrigeren Beighton-Score als Patienten ohne Luxationsereignisse (siehe Abb. 18 und Tabelle 8).

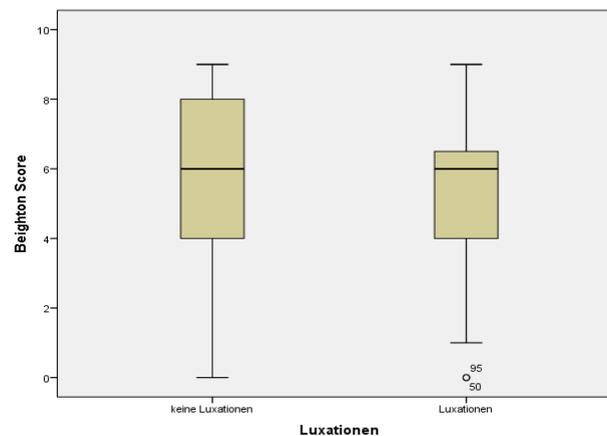


Abb. 18: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten mit und ohne Luxationsereignisse. Ausreißer mit Patienten-ID als Punkt dargestellt.

Angaben zu bereits durchgeführten gelenkstabilisierenden Operationen aufgrund symptomatisch instabiler Gelenke befinden sich im Anhang (siehe 11.1).

3.2 Schmerzprävalenz

Von 131 Patienten gaben 90 Patienten (68,7%) chronische Schmerzen des Bewegungsapparates an. Von diesen 90 Patienten waren 67 weiblich (74,4 %) und 23 männlich (25,5%). Es traten statistisch signifikant häufiger Schmerzen bei weiblichen als bei männlichen Patienten auf (76% vs. 53%, Chi-Quadrat-Test: $p=0,009$).

3.2.1 Schmerzprävalenz in den drei EDS-Gruppen

In der Gruppe I (kEDS, $n=67$) wiesen 43 Patienten ($m=13$, $w=30$, 64,2 %) Schmerzen auf. Ebenfalls 43 Patienten in der Gruppe II (hEDS, $n=54$) beklagten Schmerzen ($m=9$, $w=34$, 79,6%) sowie 4 Patienten ($m=1$, $w=3$, 40%) der Gruppe III (vEDS, $n=10$). Zwischen den EDS-Gruppen konnten statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Schmerzzuständen ermittelt werden (Chi-Quadrat-Test: $p=0,024$, Abb. 19 und Tabelle 7).

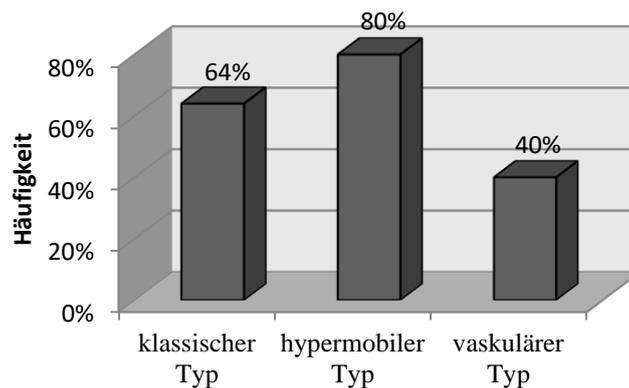


Abb. 19: Schmerzprävalenz bei den drei EDS-Typen

3.2.2 Schmerzprävalenz in den verschiedenen Altersgruppen

In den sechs Altersgruppen fiel ein Ansteigen der Schmerzprävalenz mit zunehmendem Alter auf und unterschied sich signifikant zwischen den Altersgruppen (Chi-Quadrat-Test: $p=0,004$; siehe Abb. 20). Der Anteil an Schmerzpatienten war in der Gruppe der 31-50 Jährigen am höchsten. Bei jüngeren Patienten (bis 30 Jahre) traten gegenüber den älteren Patienten (über 30 Jahre) statistisch signifikant seltener Schmerzen des Bewegungsapparates auf (59 % vs. 84%, Chi-Quadrat-Test: $p=0,006$).

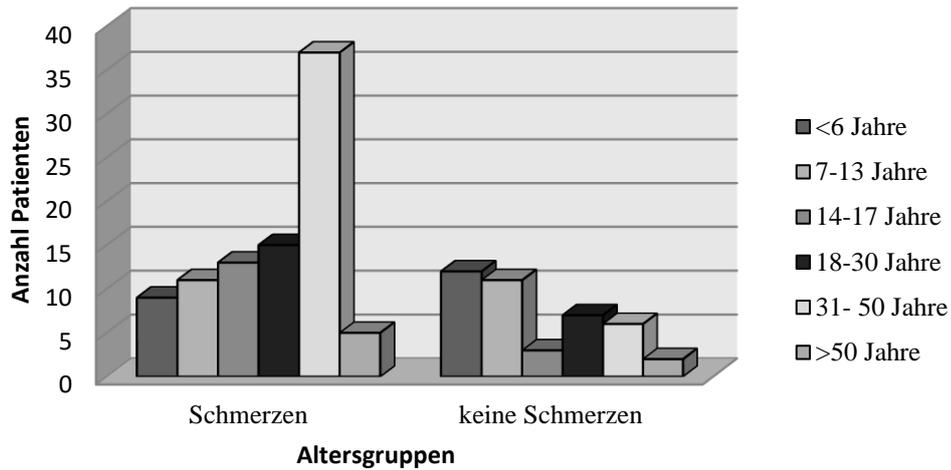


Abb. 20: Anzahl der Patienten in den sechs Altersgruppen mit bzw. ohne Schmerzen

3.2.3 Schmerzprävalenz im Vergleich zur Hypermobilität (Beighton-Score)

Bei Vergleich des Beighton-Scores der Schmerzpatienten als Maß der Hypermobilität mit dem der Patienten ohne Schmerzen zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den Schmerzpatienten (Mittelwert 5,2 vs. 6,1, Mann-Whitney-U-Test: $p=0,046$, Abb. 21 und Tabelle 8). Hinsichtlich der Häufigkeit von Luxationsereignissen zeigten sich zwischen Patienten mit und ohne Schmerzen keine statistisch signifikanten Unterschiede (44 % vs. 37 %, Chi-Quadrat-Test: $p= 0,513$).

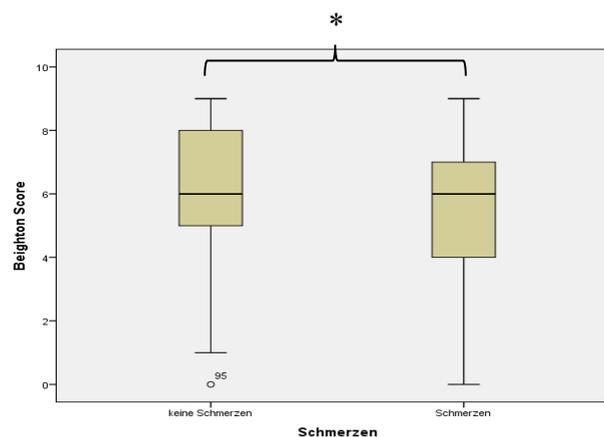


Abb. 21: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten mit und ohne Schmerzangabe. Statistische Signifikanz: * $p<0,05$.

3.3 Schmerztypen

Unterschieden wurden analog zu den Hauptschmerztypen der Klassifikation von Castori *et al.* (siehe 1.8) **gelenkbezogene** chronische Schmerzen (Arthralgien) und **diffus muskuläre** Schmerzen (siehe auch Abb. 8).

3.3.1 Prävalenz der Schmerztypen

Gelenkbezogene Schmerzen (Arthralgien) traten deutlich häufiger auf als diffus muskuläre Schmerzen. So beschrieben 78 von 90 Schmerzpatienten (m=20, w=58, 86,7%) gelenkbezogene Schmerzen und 27 von 90 Schmerzpatienten (m=8, w=19, 30%) diffus muskuläre Schmerzen. Eine ähnliche Verteilung ergab sich auch in den drei EDS-Gruppen (siehe Abb. 22).

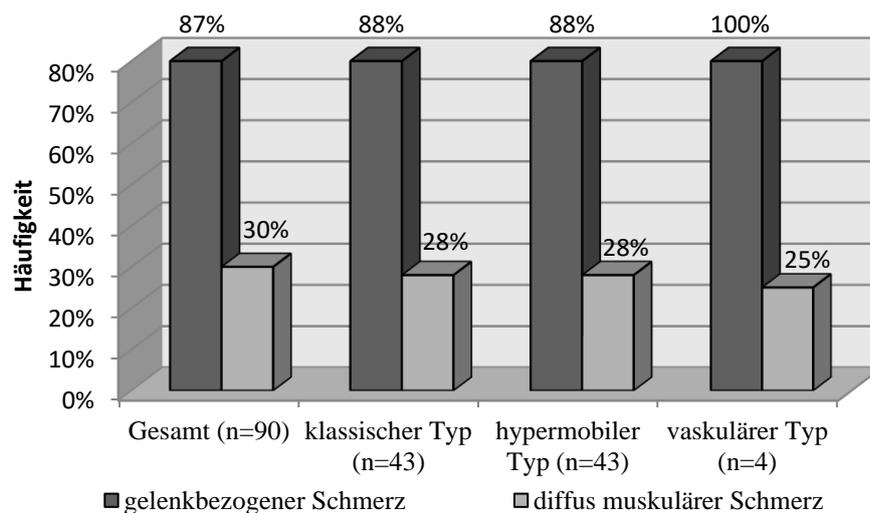


Abb. 22: Häufigkeit der Schmerztypen im Gesamtkollektiv der Schmerzpatienten und in den drei EDS-Gruppen

3.3.2 Analyse der Schmerztypen

Hinsichtlich des Auftretens der Schmerzen wurden *belastungsabhängige* Schmerzen während oder unmittelbar nach körperlicher Belastung von *Ruheschmerzen* und *spontan auftretenden* Schmerzen ohne erkennbaren Auslöser abgegrenzt (siehe Abb. 23). Ruheschmerzen und belastungsabhängige Schmerzen traten insgesamt deutlich häufiger auf als spontane Schmerzen.

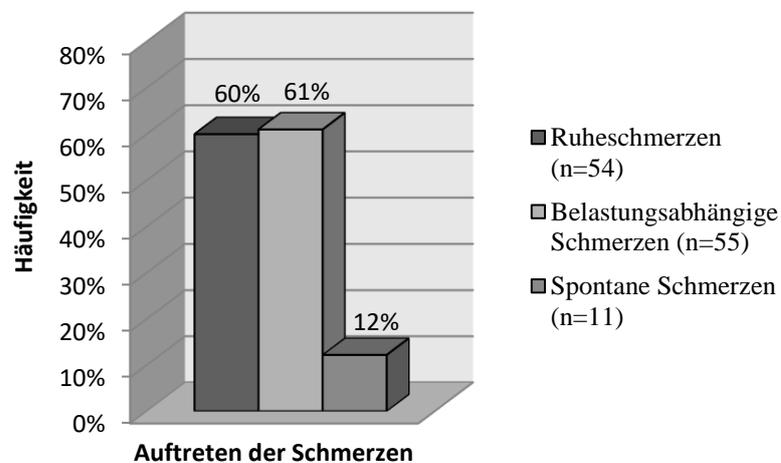


Abb. 23: Häufigkeit und Auftreten der Schmerzen im gesamten Patientenkollektiv (n=90)

3.3.2.1 Gelenkbezogene Schmerzen (Arthralgien)

Gelenkbezogene Schmerzen (78/90 Schmerzpatienten, m=20, w=58, 86,7 %) waren am häufigsten *belastungsabhängig* (66,7%, n=52/78). Daneben zeigten sich Arthralgien in Form von *Ruhschmerzen*, die größtenteils dauerhaft vorlagen (n=46/78, 51,1%, siehe Abb. 24).

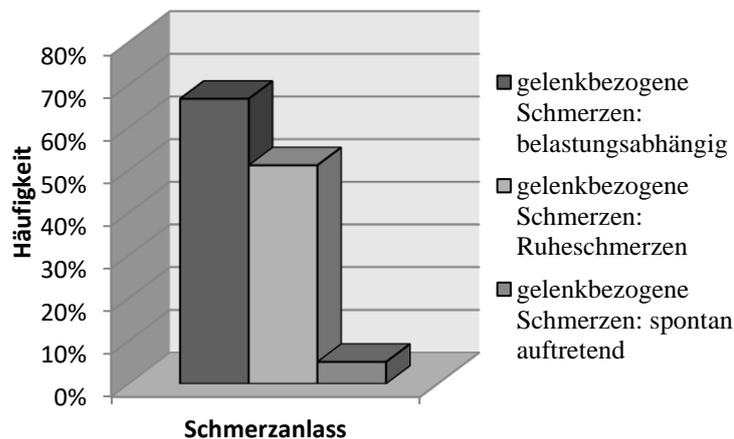


Abb. 24: Anlass von Arthralgien (n=78/90)

Betroffene Gelenke der Arthralgien unterteilt nach belastungsabhängigen Schmerzen und Ruhschmerzen zeigt Abb. 25.

Bei lediglich 4 der 78 Patienten (5,1%) mit gelenkbezogenen Schmerzen traten diese *spontan* auf. Hier waren in 3 Fällen die Wirbelsäule und bei einem Patienten die Hüfte betroffen.

Belastungsabhängige Gelenkschmerzen traten bei mehr als der Hälfte der Patienten an weniger als 3 Gelenken auf, während gelenkbezogene Ruhschmerzen bei mehr als der Hälfte der betroffenen Patienten an 3 oder mehr Gelenken auftraten. Im Detail betrachtet ergab dies, dass bei 20 von 52 Patienten (38,5%) die belastungsabhängigen gelenkbezogenen Schmerzen lediglich an einem Gelenk auftraten. In 14 dieser 52 Fälle (26,9%) waren 2 Gelenke betroffen. Mindestens 3 Gelenke waren bei 18 der 52 Patienten (34,6 %) betroffen. Ein Patient litt unter Schmerzen an 6 Gelenken.

Von Ruhschmerzen war in 18 von 46 Fällen (39,1%) nur ein Gelenk betroffen, in 4 Fällen (8,7%) waren es 2 Gelenke, in 24 Fällen (52,2%) mindestens 3 Gelenke und in 15 Fällen (32,6%) mindestens 4 Gelenke.

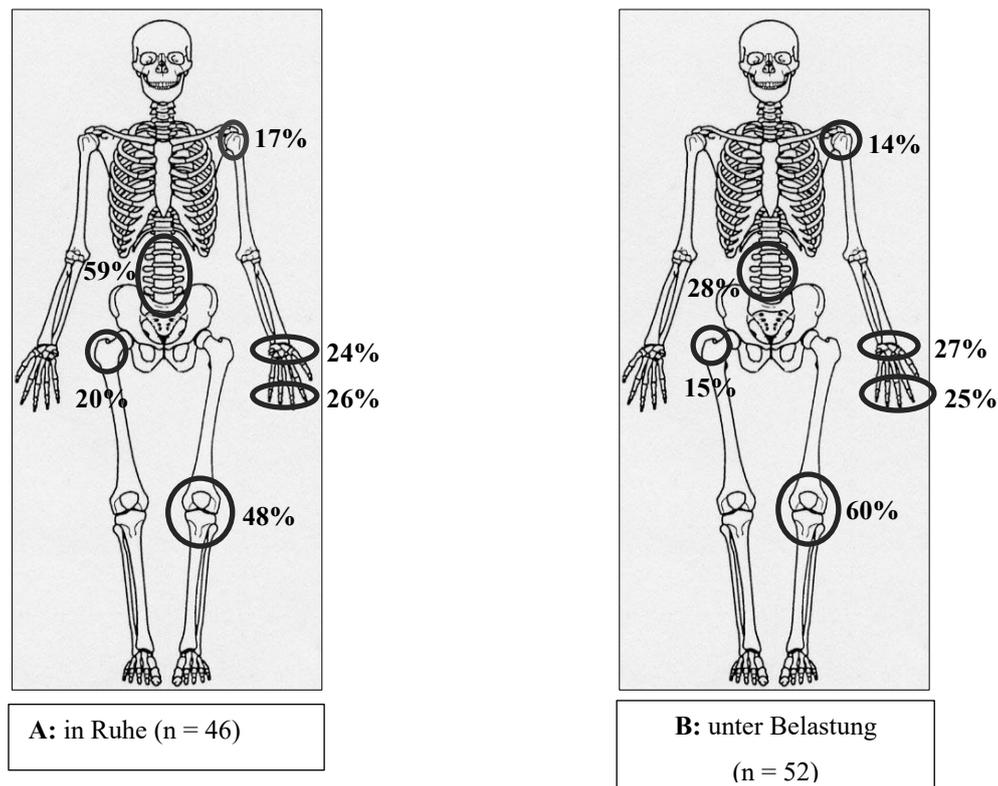


Abb. 25: Gegenüberstellung häufig betroffener Gelenke bei Ruheschmerzen (A, links) und belastungsabhängigen Schmerzen (B, rechts). Mit 59% und somit am häufigsten war die Wirbelsäule von den Ruheschmerzen betroffen, gefolgt von den Kniegelenken mit 48% (A). Belastungsabhängige Schmerzen betrafen am häufigsten das Kniegelenk, gefolgt von Wirbelsäule, Hand- und Fingergelenken (B). Im Vergleich betrachtet fällt auf, dass sich die Ruheschmerzen insbesondere auf Wirbelsäule und Kniegelenke beziehen (59% und 48%), während die belastungsabhängigen Schmerzen mit 60% betroffener Patienten mit Abstand am häufigsten die Kniegelenke betreffen.

3.3.2.2 Muskuläre Schmerzen

Diffus muskuläre Schmerzen traten im Gegensatz zu den Arthralgien am häufigsten in Form von *Ruheschmerzen* auf (n=12/27; 44,4%, siehe Abb. 26) und etwas weniger häufig als *belastungsabhängige* Schmerzen (n=10/27; 37%). Betroffene Körperregionen zeigt Abb. 27.

Spontanes Auftreten von diffus muskulären Schmerzen gaben 8 von 27 Patienten (29,6%) an. Hier bezogen sich die Schmerzen in 7 Fällen auf die Beine, in 3 Fällen auf die Füße sowie in 2 Fällen auf die Hände.

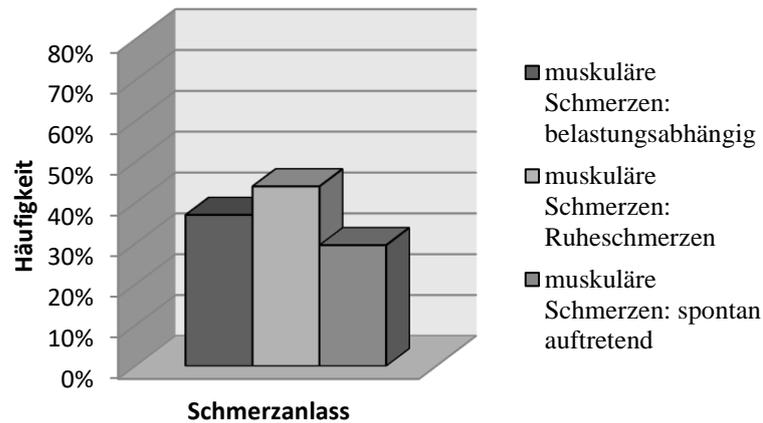


Abb. 26: Anlass von muskulären Schmerzen (n=27/90)

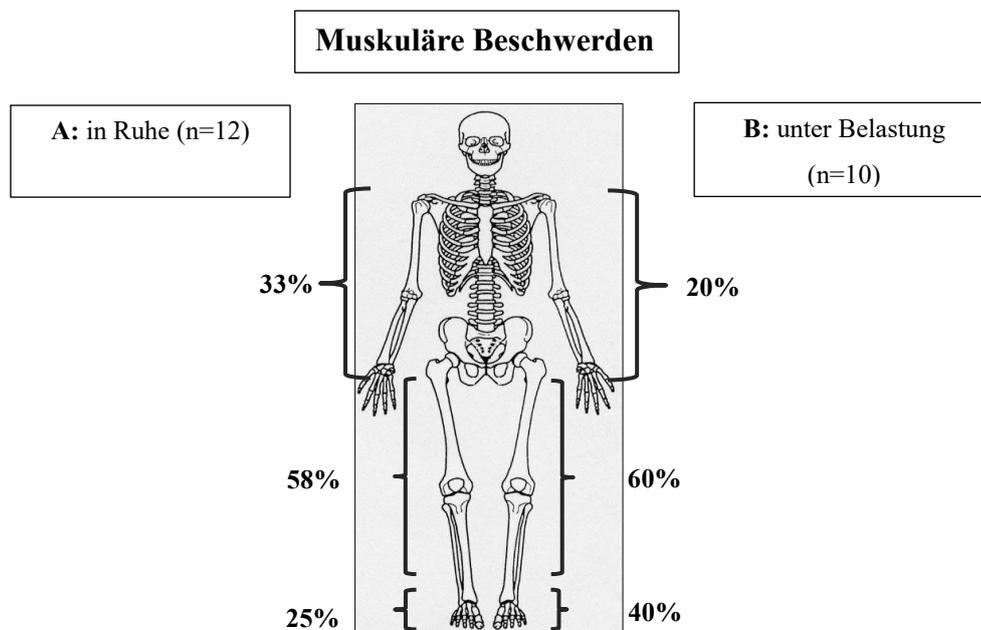


Abb. 27: Betroffene Körperregionen bei Ruheschmerzen (links, A) und belastungsabhängigen Schmerzen (rechts, B) mit diffus muskulärem Charakter. Die diffus muskulären Schmerzen betrafen sowohl in Ruhe als auch bei Belastung häufiger die untere Extremität als die obere Extremität (vgl. A und B).

Der Beighton-Score der Muskelschmerzpatienten lag im Durchschnitt bei 5,0 und der von den Patienten mit Gelenkschmerzen mit 5,2 geringfügig höher.

3.3.3 Vergleich der Schmerztypen in den drei EDS-Gruppen

Beim klassischen und hypermobilen EDS zeigten sich ähnliche Häufigkeitsverteilungen der Schmerztypen, lediglich die belastungsabhängigen Arthralgien zeigten sich beim hypermobilen Typ etwas häufiger als beim klassischen Typ (60% vs. 53%). In beiden Gruppen traten *belastungsabhängige gelenkbezogene* Schmerzen am häufigsten auf. Beim vaskulären Typ hingegen zeigten sich insgesamt am häufigsten *gelenkbezogene Ruheschmerzen* (siehe Abb. 28).

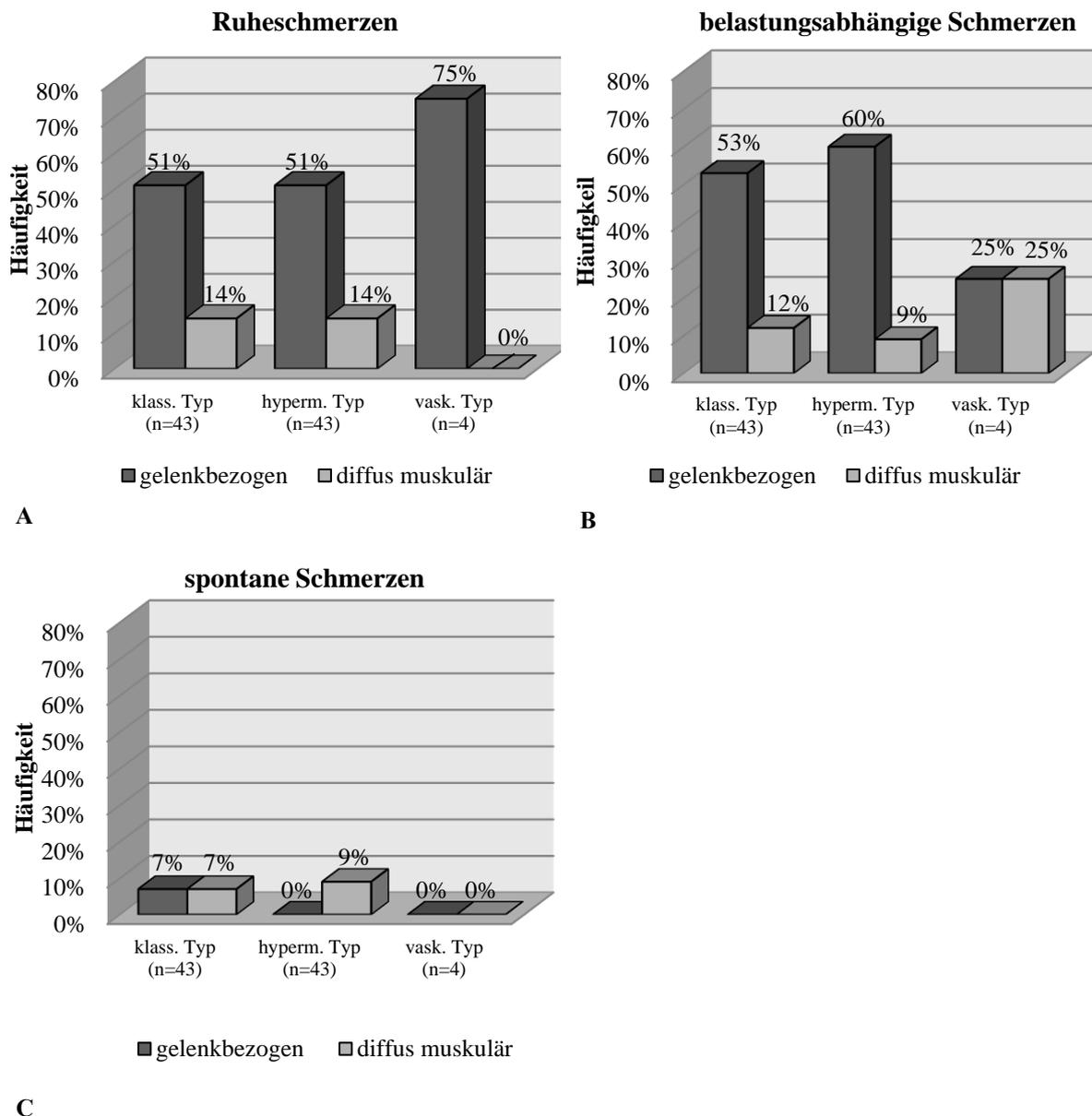


Abb. 28: Schmerztypen und Auftreten der Schmerzen in den drei EDS-Gruppen (n=Gesamtanzahl an Schmerzpatienten des jeweiligen EDS-Typs) unterteilt nach Auftreten der Schmerzen in Ruheschmerzen (A), belastungsabhängige Schmerzen (B) und spontane Schmerzen (C)

Abb. 29 und Abb. 30 zeigen die Verteilung der am häufigsten betroffenen Gelenke bei belastungsabhängigen Schmerzen sowie Ruheschmerzen für den klassischen und hypermobilen Typ im Vergleich. Hier zeigte sich eine ähnliche Häufigkeitsverteilung, lediglich das Hüftgelenk war bei dem hypermobilen Typ häufiger betroffen, bei dem klassischen Typ hingegen das Schultergelenk. Weitere detaillierte Angaben zu den jeweils betroffenen Gelenken finden sich im Anhang (siehe 11.2).

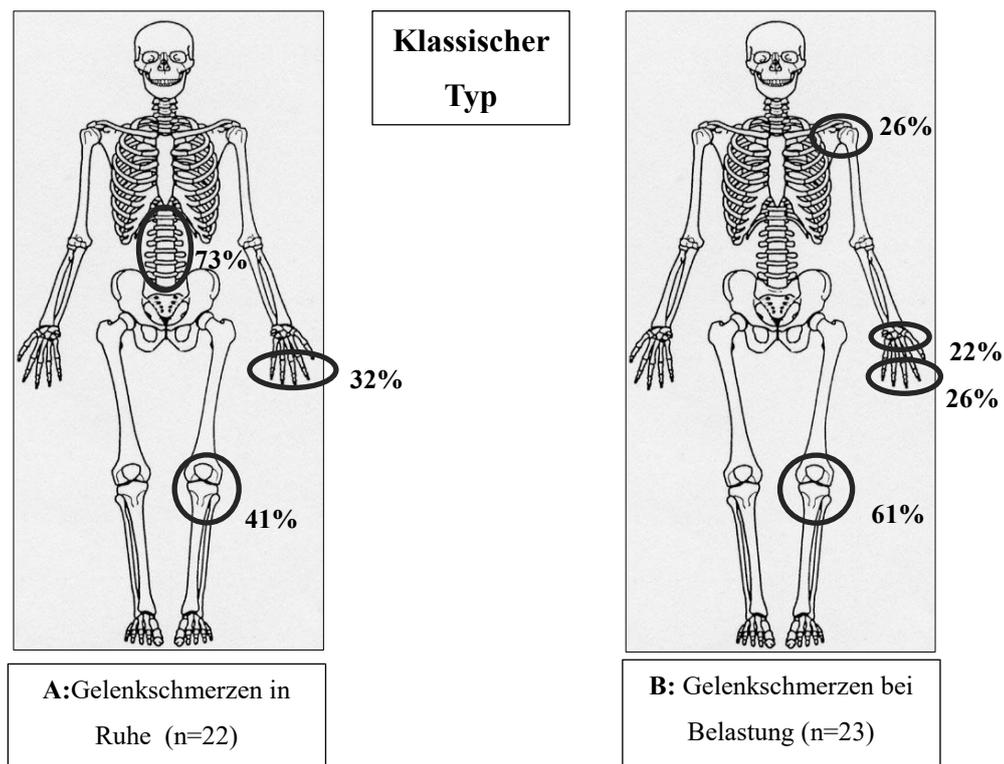


Abb. 29: Häufig betroffene Gelenke bei Ruheschmerzen (links, A) und belastungsabhängigen Schmerzen (rechts, B) bei Patienten mit einem klassischen EDS

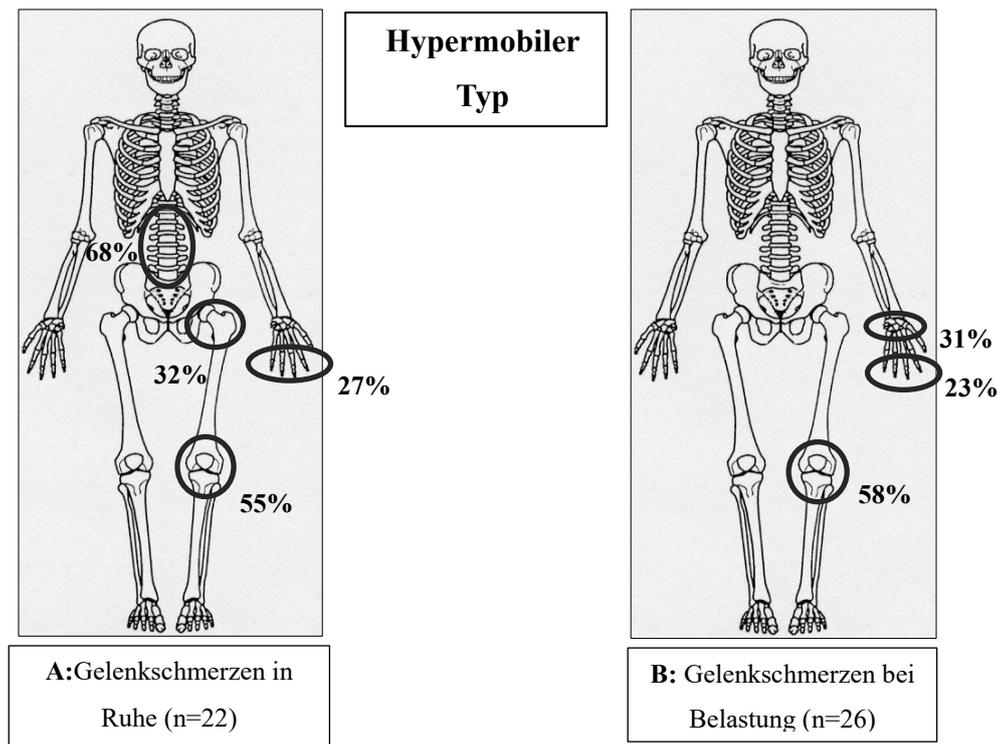


Abb. 30: Häufig betroffene Gelenke bei Ruheschmerzen (links, A) und belastungsabhängigen Schmerzen (rechts, B) bei Patienten mit einem hypermobilen EDS

Wird jeweils die Anzahl der schmerzhaften Gelenke bei Patienten mit einem klassischen und hypermobilen Typ verglichen, so waren grundsätzlich in beiden Gruppen bei Ruheschmerzen häufiger mehrere Gelenke (mind. 3 Gelenke) betroffen als dies bei belastungsabhängigen Schmerzen der Fall war. Zusätzlich ließ sich beobachten, dass bei Patienten mit einem hypermobilen EDS häufiger als bei Patienten mit einem klassischen Typ mindestens 3 Gelenke und somit mehrere Gelenke betroffen waren (54,5% vs. 45,5% bei Ruheschmerzen, 42,3% vs. 26,1% bei belastungsabhängigen Schmerzen).

3.3.4 Vergleich der Schmerztypen in den verschiedenen Altersgruppen

Der Anteil der Patienten mit *Ruheschmerzen* zeigte tendenziell eine Zunahme mit steigendem Alter, wohingegen *belastungsabhängige* Schmerzen eher in den Gruppen der jüngeren Patienten auftraten und mit steigendem Alter abnahmen. Dies galt sowohl für **Gelenk-** als auch für **Muskelschmerzen** (siehe Abb. 31 und Abb. 32).

Wird innerhalb der Altersgruppen die Anzahl der von den Schmerzen betroffenen Gelenke im Vergleich betrachtet, so zeigte sich, dass mit zunehmenden Alter die Patientenzahl derer, die Schmerzen an mindestens 2 Gelenken aufwiesen, tendenziell anstieg (siehe Abb. 33 und Abb. 34). Eine tiefer gehende Analyse hierzu findet sich im Anhang (siehe 11.3).

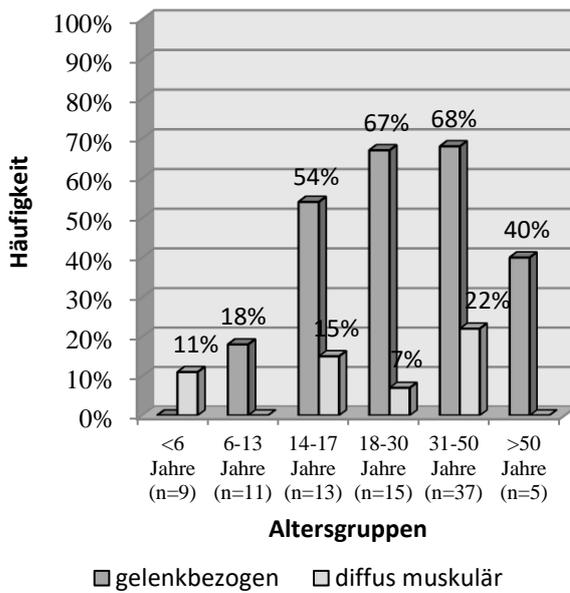


Abb. 31: Auftreten von Ruheschmerzen in den sechs Altersgruppen (n=Schmerzpatienten je Altersgruppe). Tendenziell Zunahme der Ruheschmerzen mit dem Alter und überwiegend gelenkbezogener Schmerz.

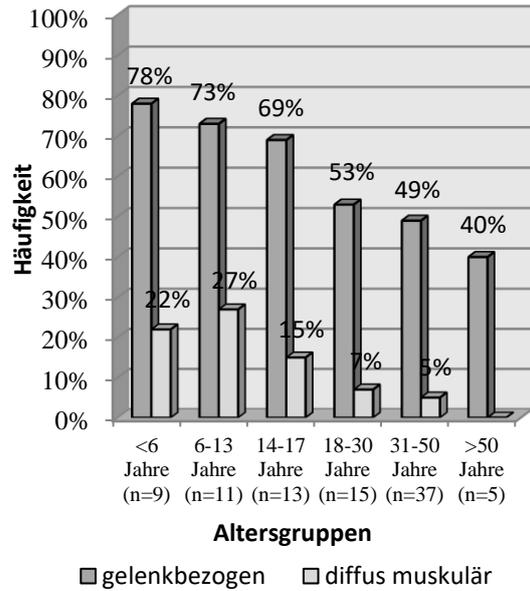


Abb. 32: Auftreten von belastungsabhängigen Schmerzen in den sechs Altersgruppen (n=Schmerzpatienten je Altersgruppen). Belastungsabhängige Schmerzen sind überwiegend gelenkbezogen und nehmen mit zunehmendem Alter tendenziell ab.

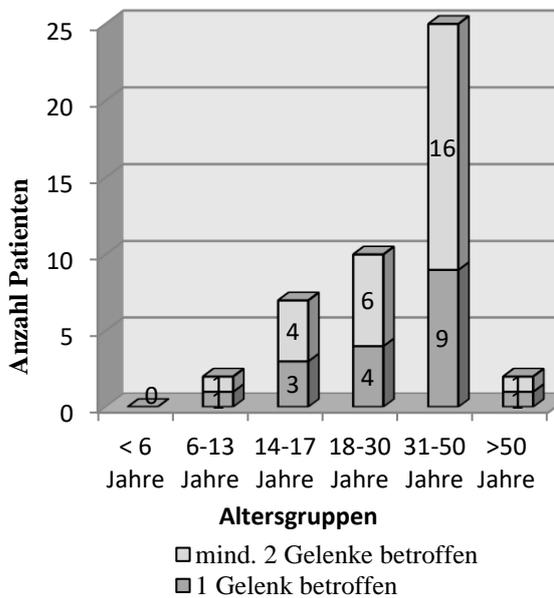


Abb. 33: Anzahl betroffener Gelenke je Altersgruppe bei Ruheschmerzen

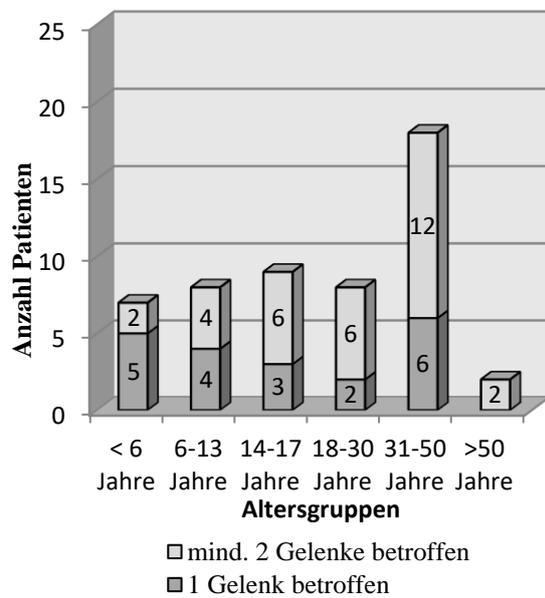


Abb. 34: Anzahl betroffener Gelenke je Altersgruppe bei belastungsabhängigen Schmerzen

3.4 Einnahme von Analgetika

Bei insgesamt 44 Patienten (kEDS=19, hEDS=23, vEDS=2, 33,6%, n=131) erfolgte eine regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten. Werden nur die 90 Schmerzpatienten betrachtet, entspricht dies einer Analgetikaeinnahme bei 49 % dieser Patienten.

Die Medikamenteneinnahme war bei 28 Patienten (63,6%, n=44) zwar regelmäßig, aber bedarfsorientiert (siehe Abb. 35). 16 Patienten (36,4%, n=44) nahmen fest angeordnet täglich mindestens ein Schmerzmedikament ein. 10 Patienten (kEDS=1, hEDS=9, 22,7%, n=44) nahmen mehr als ein Schmerzmedikament ein und in allen Fällen, mit Ausnahme eines Patienten, erfolgte diese Einnahme täglich.

Wird zwischen Nicht-Opioidanalgetika und Opioidanalgetika unterschieden, so wurden in 26 Fällen (kEDS=10, hEDS=14, vEDS=2, 59,1%, n=44) nicht-opioide Schmerzmedikamente eingenommen (NSAR= 18 Patienten, Paracetamol =3 Patienten, Metamizol =5 Patienten) und in 13 Fällen (kEDS=2, hEDS=11, 29,5%, n=44) erfolgte die Einnahme von Opioidanalgetika (siehe Abb. 36). Davon nahmen 11 Patienten täglich Opiate ein. Es wurden in 8 Fällen niederpotente Opioidanalgetika der WHO Stufe II (Tramadol, Tilidin) und in 5 Fällen hochpotente Opioidanalgetika der WHO Stufe III (Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl) eingenommen. Bei 12 Patienten wurde keine genauere Angabe zur Schmerzmittelsubstanz gemacht (27,3%, n=44).

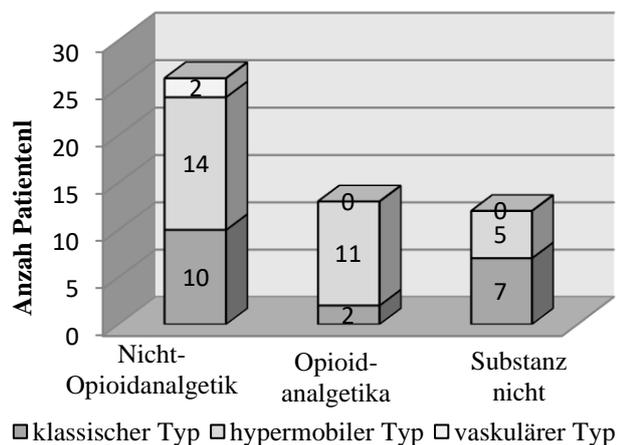
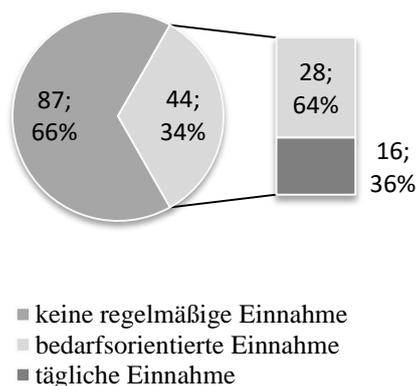


Abb. 35: Einnahme von Analgetika (n=131) **Abb. 36:** Einnahme von Nicht-Opioidanalgetika und Opioidanalgetika und Zuteilung zu den EDS-Gruppen (n=44)

Bei insgesamt 43 Schmerzpatienten sowohl in Gruppe I (klassischer Typ) also auch in Gruppe II (hypermobiler Typ) ist der Anteil derer, die Analgetika einnahmen, beim

hypermobilen EDS mit 23 Patienten gegenüber 19 Patienten etwas höher (53,4% vs. 44,2%, n=43). Mit 47,8 % (11/23) gegenüber 10,5% (2/19) nahmen, verglichen mit Patienten mit einem klassischen Typ, bedeutend mehr Patienten mit hypermobilem EDS Opioid-Analgetika ein (siehe Abb. 36).

Das Durchschnittsalter der Patienten, die regelmäßig Schmerzmittel einnahmen (n=44), lag bei 32 Jahren (3-60 Jahre). Die Abb. 37 zeigt die Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme in den sechs Altersgruppen (Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$). Patienten über 30 Jahren nahmen signifikant häufiger Analgetika ein als die jüngere Vergleichsgruppe (56% vs. 20%; Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$)

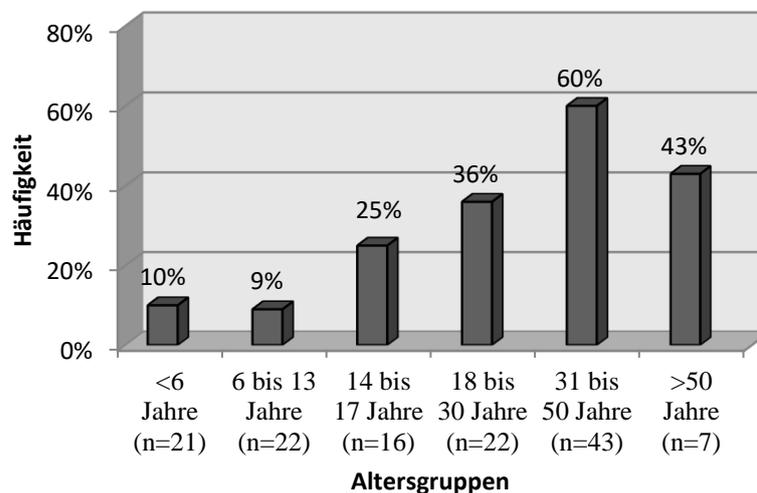


Abb. 37: Schmerzmitteleinnahme in den sechs Altersgruppen (n=Patientenanzahl je Altersgruppe). Mit steigendem Alter der Patienten nimmt die Einnahme von Schmerzmedikamenten tendenziell zu.

3.5 Verminderte körperliche Belastbarkeit und verstärkte Müdigkeit

68 Patienten (m=16, w=52, 51,9%, n=131) bewerteten ihre körperliche Belastbarkeit als eingeschränkt. 41 dieser Patienten (60,3%, n=68) nannten bestehende Schmerzen als Ursache für ihre Einschränkung. 28 Patienten (41,2%, n=68) schilderten, die verminderte Belastbarkeit bestünde aufgrund einer schnellen, allgemeinen körperlichen Erschöpfung bzw. Ermüdung. In 7 Fällen wurde berichtet, dass eine Schwäche bzw. schnelle Ermüdung der Muskulatur die körperliche Belastbarkeit einschränken würde. Bei 10 Patienten (14,7%, n=68) führten instabile Gelenke und damit verbundene Probleme zu einer empfundenen

Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (siehe Abb. 38).

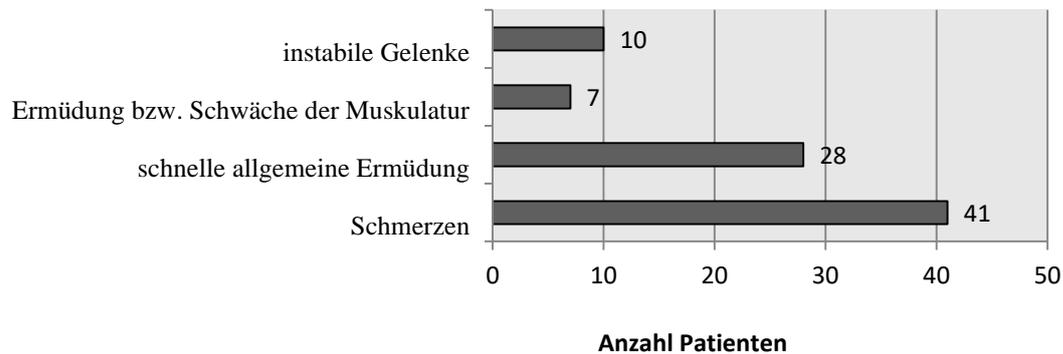


Abb. 38: Anzahl der Patienten mit einer verminderten Belastbarkeit und deren Ursachen (n=68)

19 Patienten (27,9%, n=68) bewerteten die Einschränkung ihrer körperlichen Belastbarkeit im gewöhnlichen Alltag als stark (siehe Abb. 39). 42 Patienten (61,7 %, n=68) fühlten sich aufgrund der verminderten körperlichen Belastbarkeit im Alltag gering eingeschränkt. In 7 Fällen (10,3%, n=68) wurde eine verminderte Belastbarkeit erst bei stärkerer Aktivität, wie sportlicher Betätigung, bemerkt.

In 17 der stark eingeschränkten 19 Fälle waren bestehende Gelenkschmerzen ursächlich, in den übrigen 2 Fällen eine schnelle allgemeine Ermüdung. Bei 2 der 19 stark eingeschränkten Patienten war die körperliche Einschränkung so gravierend, dass sie auf einen Rollstuhl angewiesen waren. In einem weiteren Fall wurde beim Gehen ein Rollator benötigt. 4 Patienten schilderten eine deutliche Einschränkung beim Gehen, so dass sie lediglich Kurzstrecken (ca. 100 m) zurücklegen konnten und dann eine Pause erfolgen musste.

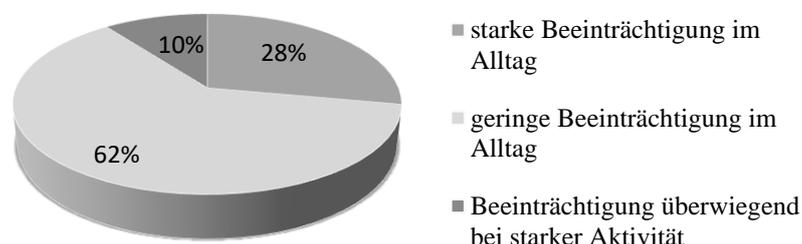


Abb. 39: Grad der Beeinträchtigung im Alltag (n=68)

32 von 131 Patienten (24,4%) empfanden generell eine verstärkte Müdigkeit. Es zeigten sich bei den Patienten mit einer verstärkten Müdigkeit signifikant höhere Werte des Beighton-

Scores als bei denen ohne eine verstärkte Müdigkeit (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,013$, siehe Abb. 40 und Tabelle 8 im Anhang).

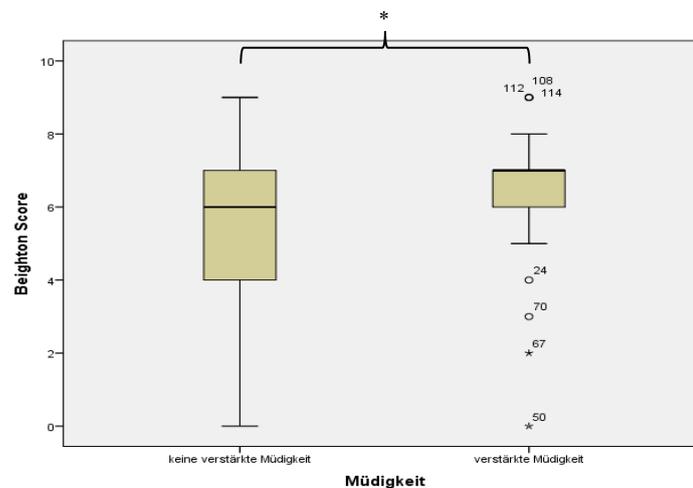


Abb. 40: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten mit und ohne verstärkte Müdigkeit, Ausreißer mit Patienten-ID als Punkte, extreme Ausreißer mit Patienten-ID als Sternchen dargestellt. Statistische Signifikanz: * $p<0,05$

3.5.1 Analyse der EDS-Gruppen

Die Auswertung der Angaben von den Patienten mit einem klassischen EDS ($n=67$) ergab eine verminderte körperliche Belastbarkeit in 34 Fällen (51%). Von den 54 Patienten mit einem hypermobilen EDS gaben 31 Patienten eine Verminderung der körperlichen Belastbarkeit an (57%), bei den Patienten mit einem vaskulären EDS ($n=10$) waren es 3 Patienten (30%). Auf welche Ursachen die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit zurückzuführen war, zeigt Abb. 41.

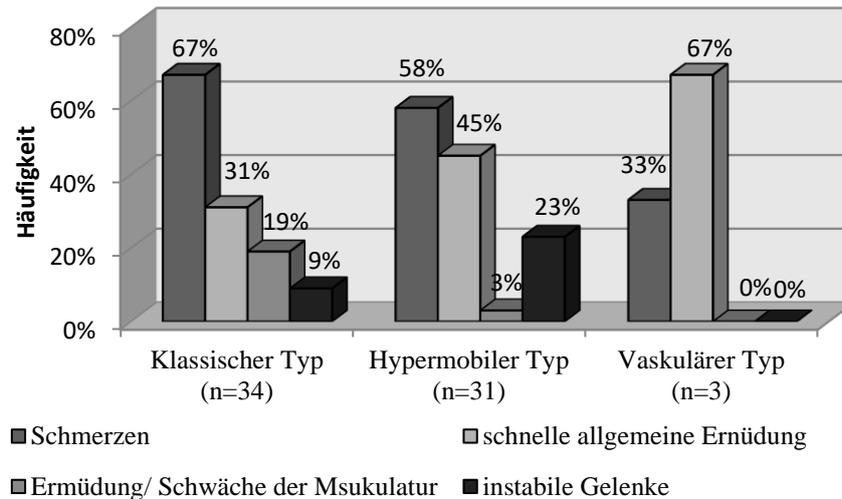


Abb. 41: Ursachen der verminderten Belastbarkeit unterteilt nach EDS-Typen (n= Anzahl an Patienten mit verminderter Belastbarkeit je EDS-Gruppe): Bei Patienten mit einem klassischen oder hypermobilen Typ stellten Schmerzen die häufigste Ursache dar, gefolgt von einer allgemeinen Ermüdung. Diese trat mit 45% der Patienten beim hypermobilen Typ häufiger auf als beim klassischen Typ mit 31 %. Auch Einschränkungen in der Belastbarkeit durch instabile Gelenke waren in der Gruppe der Patienten mit einem hypermobilen EDS im Vergleich am häufigsten zu finden (23%).

Erfolgt eine Zuteilung der insgesamt 32 Patienten mit einer verstärkten Müdigkeit zu den drei EDS-Typen, zeigt sich, dass die Hälfte und somit ein Großteil der Patienten dem hypermobilen Typ des EDS angehört (siehe Abb. 42).

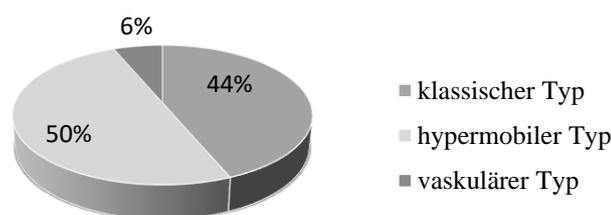


Abb. 42: Zuteilung der Patienten mit verstärkter Müdigkeit (n=32) zu den drei EDS-Typen

Dies entspricht einer verstärkten Müdigkeit bei 21% der Patienten mit einem klassischen EDS (14 Patienten, n=67), 30 % der Patienten mit einem EDS vom hypermobilen Typ (16 Patienten, n=54) und 20 % der Patienten mit einem vaskulären EDS (2 Patienten, n=10, siehe Abb. 43; Chi-Quadrat-Test: p=0,51, siehe Tabelle 7).

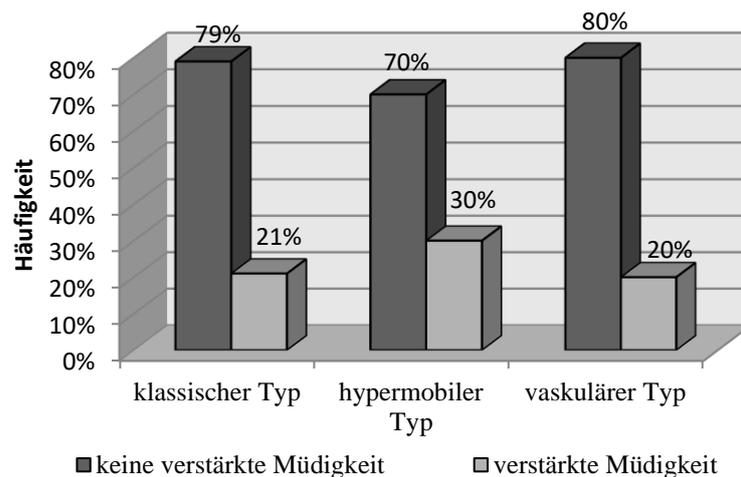


Abb. 43: Prävalenz verstärkter Müdigkeit innerhalb der drei EDS-Gruppen

3.5.2 Analyse der Schmerzpatienten

Werden lediglich die Angaben hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit der 90 Schmerzpatienten ausgewertet, so liegt der Anteil derjenigen Patienten, die ihre körperliche Belastbarkeit als vermindert einstufen, bei 67 % (60 Patienten). Demgegenüber war dieser bei den 41 Patienten ohne Schmerzangabe mit 19,5% (8 Patienten) deutlich niedriger. Schmerzpatienten litten statistisch signifikant häufiger unter einer verminderten Belastbarkeit (Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$). Bei einer Gesamtanzahl von 68 Patienten mit einer verminderten körperlichen Belastbarkeit im gesamten Kollektiv stellten die Schmerzpatienten von diesen mit 88% den Großteil dar.

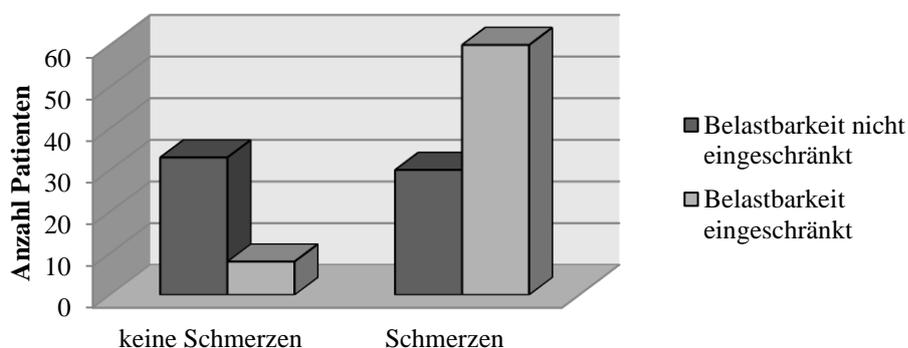


Abb. 44: Auftreten von verminderter Belastbarkeit bei Schmerzpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Schmerzen

Die Schmerzpatienten wurden zudem je nach Auftreten der Schmerzen unterschieden. Bei Betrachtung ausschließlich der Patienten mit Ruheschmerzen (n=54) gaben 80% und somit 43 Patienten eine verminderte körperliche Belastbarkeit an. Patienten, welche die Schmerzen als belastungsabhängig schilderten (n=55), bewerteten ihre körperliche Belastbarkeit in 36 Fällen (67%) als vermindert. Bei den 11 Patienten mit spontan auftretenden Schmerzen lag eine verminderte Belastbarkeit bei 5 Patienten (46%) vor. In der Gruppe der Patienten mit Ruheschmerzen lag somit am häufigsten (80%, n=54) eine verminderte körperliche Belastbarkeit vor.

Die genannten Ursachen für die verminderte körperliche Belastbarkeit der Schmerzpatienten, unterteilt je nach Auftreten der Schmerzen (Ruheschmerzen, belastungsabhängige Schmerzen und spontane Schmerzen), zeigt Abb. 45. In allen drei Gruppen waren bestehende Schmerzen die von den Patienten am häufigsten genannte Ursache, gefolgt von schneller allgemeiner Ermüdung, welche auch in allen drei Gruppen vergleichbar häufig vorkam.

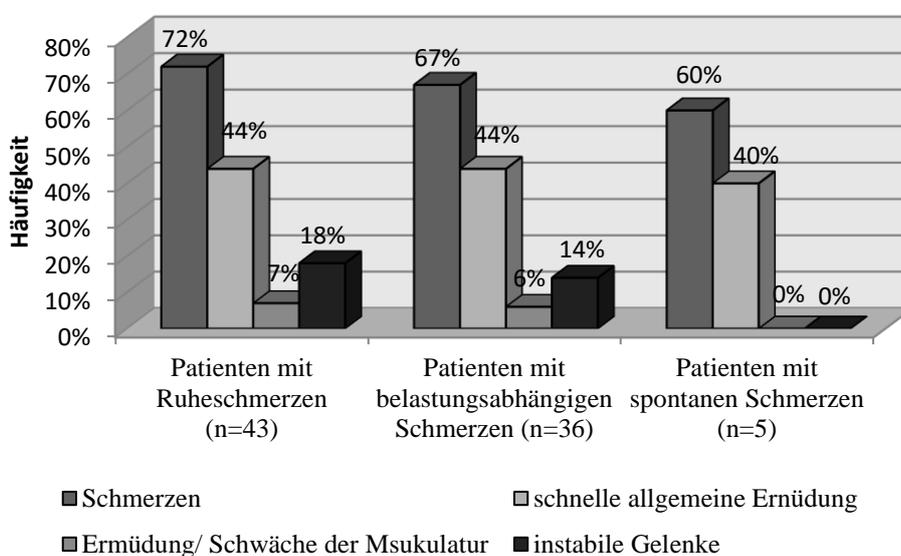


Abb. 45: Ursachen der verminderten Belastbarkeit bei den Schmerzpatienten (n= Anzahl der Schmerzpatienten mit verminderter Belastbarkeit)

Unter verstärkter Müdigkeit litten 32,2 % aller Schmerzpatienten (n=90).

Umgekehrt fand sich, dass 29 von 32 Patienten mit einer verstärkten Müdigkeit chronische Schmerzen angaben (90,6%). Unterteilt nach Auftreten der Schmerzen waren bei den Patienten mit Ruheschmerzen 37% (20 Patienten, n=54), bei Patienten mit

belastungsabhängigen Schmerzen 36% (20 Patienten, n=55) und bei den Patienten mit spontanen Schmerzen 18% (2 Patienten, n=11) von einer vermehrten Müdigkeit betroffen.

Patienten mit chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates litten signifikant häufiger unter verstärkter Müdigkeit (Chi-Quadrat-Test: $p=0,004$; siehe Abb. 46).

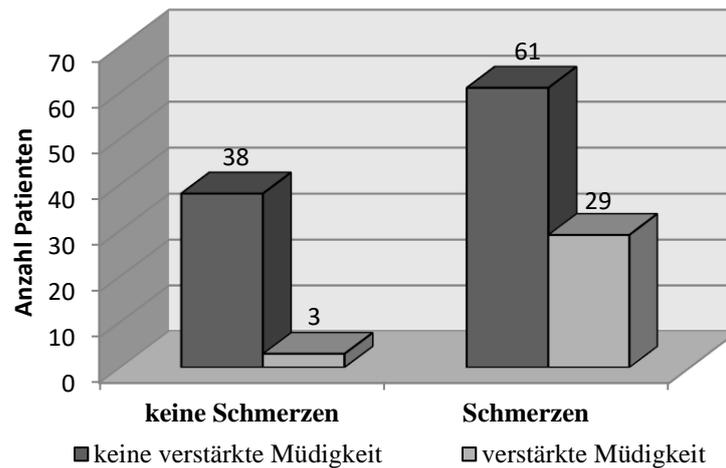


Abb. 46: Auftreten verstärkter Müdigkeit bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Schmerzen des Bewegungsapparates

In der Unterscheidung der beiden Hauptschmerztypen fand sich eine verstärkte Müdigkeit bei Patienten mit Muskelschmerzen in 25,9% und bei Patienten mit Gelenkschmerzen in 37,2% (Chi-Quadrat-Test: $p=0,288$).

4. Diskussion

Obwohl chronische Schmerzen bei Patienten mit einem Ehlers-Danlos-Syndrom bereits 1997 bei der Aufstellung der Diagnose-Kriterien in der Villefranche-Klassifikation als Minor-Kriterium für den hypermobilen EDS-Typ berücksichtigt wurden (siehe 1.3), tritt diese Thematik in der wissenschaftlichen Literatur erst seit einigen Jahren zunehmend in Erscheinung. Wie in der Einleitung beschrieben, existieren nur einige Studien, die schwerpunktmäßig den Aspekt chronischer Schmerzen bei EDS-Patienten untersuchten [24, 30, 100, 122]. Die Ergebnisse der bereits publizierten Studien deuten darauf hin, dass chronische Schmerzen bei EDS-Patienten häufig vorkommen und durchaus Einfluss auf Tätigkeiten des alltäglichen Lebens haben können, was die Notwendigkeit einer suffizienten Therapie nach sich zieht. Eine systematische Analyse der chronischen Schmerzen wurde in zwei Übersichtsarbeiten versucht [30, 105]. Anhand von klinischen Studien mit größeren Fallzahlen, die auch für die Erarbeitung einer effektiven Therapie hilfreich wäre, blieb sie jedoch bisher weitgehend aus.

In dieser Arbeit wurden das Auftreten chronischer Schmerzen und die verschiedenen Schmerztypen in einem Patientenkollektiv von 131 EDS-Patienten klinisch untersucht und insbesondere auch auf mögliche Unterschiede zwischen den drei Haupttypen des Ehlers-Danlos-Syndroms geachtet.

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasste 131 Patienten, welche nach dem vorliegenden EDS-Typ in drei Gruppen unterteilt wurden. Die Gruppe I beinhaltete Patienten mit einem EDS vom klassischen Typ und stellte mit 67 Patienten die größte Gruppe dar. Gruppe II mit 54 Patienten mit einem EDS vom hypermobilen Typ ergab den zweitgrößten Anteil und ist somit zahlenmäßig annähernd mit Gruppe I vergleichbar (51% vs. 41%, n=131). Die geringe Patientenanzahl in der Gruppe III mit lediglich 10 Patienten mit einem EDS vom vaskulären Typ ist in der vergleichsweise deutlich niedrigeren Prävalenz dieses EDS-Untertypen begründet und muss bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Gruppe berücksichtigt werden. Doch da aufgrund des seltenen Auftretens auch nur vereinzelte Publikationen und meist Einzelfallstudien zu diesem Typ des EDS existieren, sollen diese Patienten trotz der geringen Patientenanzahl in dieser Studie Erwähnung finden. Der Schwerpunkt liegt

allerdings auf der Betrachtung und dem Vergleich der Gruppen I und II, da diese beiden EDS-Typen häufiger vorkommen und somit auch für die klinische Praxis von größerer Relevanz sind.

Sowohl Gruppe I als auch Gruppe II zeigten ein Durchschnittsalter von 24 Jahren und sind somit in den Ergebnissen gut vergleichbar. Bei Unterteilung aller Patienten in die sechs verschiedenen Altersgruppen (siehe Abb. 10) stellte die Altersgruppe der 31-50 Jährigen mit 43 Patienten die größte Gruppe dar, während die Gruppen der unter 6 Jährigen, der 6-13 Jährigen, der 14-17 Jährigen und der 18-30 Jährigen mit 16-22 Patienten in der Anzahl eine geringere Gruppengröße aufwiesen.

Mit der klinischen Untersuchung und Befragung von 131 Patienten mit gesicherter Diagnose eines EDS zählt die vorliegende Studie zu einer der umfangreichsten Studien über Patienten mit einem Ehlers-Danlos-Syndrom. Der Großteil der bereits veröffentlichten klinischen Studien umfasste ein Patientengut von deutlich unter 100 Patienten [4, 100, 114, 121]. Studien mit größeren Fallzahlen liegen nur im Rahmen von Fragebogenaktionen ohne ärztliche klinische Untersuchung oder gesicherte Diagnose bzw. gesonderte Typeneinteilung vor [122, 124]. Durch die Größe des vorliegenden klinisch untersuchten Patientengutes ist eine gewisse Aussagekraft der gefundenen Ergebnisse anzunehmen. Die Diskussion der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie orientiert sich im Folgenden an den einleitend formulierten Fragestellungen.

4.2 Chronische Schmerzen des Bewegungsapparates

Wie hoch ist die Prävalenz von chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates bei EDS-Patienten der drei häufigsten Typen (klassischer, hypermobiler und vaskulärer Typ) und in den sechs verschiedenen Altersgruppen?

Ein erster Schwerpunkt dieser Arbeit stellte die Ermittlung der Prävalenz chronischer Schmerzen des Bewegungsapparates bei EDS-Patienten dar. Es zeigte sich, dass 68,7% der 131 EDS-Patienten unter chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates leiden. Eine größere bisher veröffentlichte Studie zu dieser Fragestellung liegt von Voermans *et al.* auf der Grundlage einer Fragebogenaktion aus dem Jahr 2010 vor [122]. In dieser Studie lag die Prävalenz chronischer Schmerzen bei 273 befragten EDS-Patienten sogar bei 90 %. Weitere Studien zeigten anhand geringerer Patientenzahlen eine Häufigkeit chronischer Schmerzen von 80 – 90 % [4, 24, 36, 100, 114]. Die in genannten Studien ermittelte, höhere Prävalenz

chronischer Schmerzen im Gegensatz zu 69% in unserem Patientenkollektiv könnte mit dem geringeren Durchschnittsalter unseres Patientengutes zusammenhängen. Die bereits erwähnten Studien zeigten ein durchschnittliches Patientenalter von 35 bis 45 Jahren, wohingegen dieses in der vorliegenden Arbeit 24 Jahre betrug und somit deutlich niedriger als in vergleichbaren Studien war. Ein Ansteigen der Häufigkeit chronischer Schmerzen parallel zum Alter konnte anhand unserer Ergebnisse beobachtet werden. Ältere Patienten (>30 Jahre) zeigten signifikant häufiger Schmerzen des Bewegungsapparates als jüngere Patienten (< 30 Jahre). Auch Ainsworth und Aulicino beschrieben bereits den Eindruck einer Zunahme der chronischen Schmerzen mit dem Alter [4]. Castori *et al.* beobachteten bei 50 Patienten mit einem hypermobilen EDS-Typ eine Zunahme von Gelenk- und Muskelschmerzen von etwa 30% betroffener Kinder zu über 80% betroffener Erwachsener über 40 Jahre [31, 33].

Abgesehen vom abweichenden Durchschnittsalter der verschiedenen Patientenkollektive der Studien ist eine unterschiedliche Prävalenz chronischer Schmerzen sicherlich auch durch das jeweilige Studiendesign bedingt. So basierte ein Großteil der genannten bereits veröffentlichten Studien auf Fragebogenaktionen. Voermans *et al.* versendeten Fragebögen an die Mitglieder der niederländischen EDS-Patientenvereinigung und folgerten selbst, dass hierüber möglicherweise eine Selektion von EDS-Patienten mit eher ausgeprägter klinischer Symptomatik erfolgte [122]. Auch die Studie von Ainsworth und Aulicino basierte auf einer Umfrage unter Patienten der amerikanischen Selbsthilfegruppe, der Ehlers-Danlos National Foundation (EDNF). Es ist anzunehmen, dass derartigen krankheitsbezogenen Organisationen vermehrt Patienten mit erhöhtem Leidensdruck beitreten als solche, die eher wenig Beeinträchtigung durch die Erkrankung erfahren, welches das etwas häufigere Auftreten chronischer Schmerzen gegenüber den Patienten unserer Studie erklären könnte. Zudem erfolgte das Ausfüllen der Fragebögen selbständig und subjektiv nach eigenem Ermessen ohne eine begleitende ärztliche klinische Untersuchung der Patienten, so dass denkbar ist, dass einerseits vermehrt Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden, den Fragebogen ausfüllten als solche ohne Schmerzen. Andererseits sind die Angaben hierdurch natürlicherweise subjektiv geprägt und unterliegen einer laienhaften Einschätzung mit Möglichkeit der Über- oder Untertreibung. Unser Patientengut besteht aus Patienten, welche in erster Linie die EDS-Sprechstunde mit dem Ziel einer Diagnosestellung aufgesucht haben, so dass von einem repräsentativen Patientenpool ausgegangen werden kann ohne eine spezielle Selektion von Patienten mit chronischen Schmerzzuständen. Auch sollte über die ärztlich durchgeführte klinische Untersuchung und Anamneseerhebung ein objektiver

Befund erhoben worden sein, der durch genaues Nachfragen die verschiedenen Schmerztypen und –auslöser exakter erfassen sollte. Es ist dennoch festzuhalten, dass auch in unserer Studie mit knapp 70% der 131 Patienten eine sehr hohe Prävalenz chronischer Schmerzen festzustellen war, wodurch die Bedeutung einer genauen Untersuchung sowie Behandlung der Schmerzen bei EDS-Patienten unterstrichen wird.

Im nächsten Schritt erfolgte die detaillierte Betrachtung der Schmerzpatienten (90 von 131 Patienten), unterteilt nach dem jeweiligen EDS-Typ sowie den verschiedenen Altersgruppen. In der Gruppe II der Patienten mit einem EDS vom hypermobilen Typ war die Prävalenz chronischer Schmerzen mit 79,6 % am höchsten im Vergleich zu Gruppe I mit Patienten mit einem klassischen Typ mit 64,2 % und der Gruppe III mit EDS-Patienten vom vaskulären Typ mit 40%. Dies deckt sich mit der Beobachtung von Voermans *et al.* Auch dort traten chronische Schmerzen bei Patienten mit einem hypermobilen Typ mit 98% häufiger als bei denen mit einem klassischen Typ mit 76 % auf [122]. Ein vermehrtes Auftreten chronischer Schmerzen bei Patienten mit einem hypermobilen Typ bestätigten auch die Studien von Stanitski *et al.* und Ainsworth und Aulicino sowie Rombaut *et al.* und Bogni *et al.* [4, 17, 69, 93, 114] und findet weiteren Ausdruck in der Berücksichtigung dieses Kriteriums in der diagnostisch orientierten Villefranche-Klassifikation für den hypermobilen EDS-Typ, wenn auch nur als Minor-Kriterium. Weshalb gerade bei Patienten mit einem EDS vom hypermobilen Typ eine deutlich höhere Schmerzprävalenz zu beobachten ist, ist bislang noch nicht hinreichend geklärt. Das Ausmaß der Hypermobilität scheint keine wesentliche Rolle zu spielen. Der Beighton-Score zeigte beim klassischen und hypermobilen EDS vergleichbare Werte. Des Weiteren fanden wir sogar bei Patienten ohne chronische Schmerzen signifikant höhere Werte des Beighton-Scores als bei den Schmerzpatienten (siehe 3.2.3). Auch zeigte sich im Vergleich beim hypermobilen EDS zum klassischen EDS trotz höherer Schmerzprävalenz kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Schmerztypen und –auslöser (siehe 3.3.3).

Trotz hoher Prävalenz auch beim klassischen EDS-Typ finden die chronischen Schmerzen in den Villefranche-Kriterien für diesen EDS-Typ keine Erwähnung (siehe Tabelle 1, [11]). Dies scheint, wie die vorliegende Arbeit zeigt, die Realität der Symptomatik bei EDS-Patienten nicht ausreichend widerzuspiegeln, da sich chronische Schmerzen auch bei diesem EDS-Untertyp als häufig und klinisch bedeutsam herausstellten. Auch die Studie von Voermans *et al.* aus dem Jahr 2010 mit der Befragung von 273 EDS-Patienten unterstreicht die klinische Relevanz chronischer Schmerzen bei allen EDS-Typen, nicht nur beim hypermobilen Typ: 99% der Patienten dieser Studie gaben muskuloskelettale Schmerzen als

eine ihrer drei wichtigsten Beschwerden an. 95% der Patienten benannten bestehende Schmerzen sogar als die Hauptsymptomatik ihres Krankheitsbildes[124].

Bei der Auswertung der vorliegenden Ergebnisse mit Einteilung der Schmerzpatienten in die verschiedenen Altersgruppen zeigte sich bei den Patienten der Gruppe der 31 -50 Jährigen mit 86% die höchste Schmerzprävalenz. Grundsätzlich konnte ein Ansteigen der Schmerzprävalenz mit zunehmendem Alter beobachtet werden. Ältere Patienten litten signifikant häufiger unter Schmerzen als jüngere Patienten. Hier kann zum einen in Betracht gezogen werden, dass generelle, altersentsprechende degenerative Prozesse an den Gelenken zu vermehrten Schmerzzuständen führen, bzw. degenerative Prozesse früher einsetzen, da durch eine permanente Überbeweglichkeit der Gelenke die physiologischen Belastungsgrenzen eher überschritten werden und rezidivierende Mikrotraumata zu vorzeitiger Abnutzung führen. Auch Ainsworth und Aulicino beschrieben diese altersabhängige Progredienz chronischer Schmerzen als einen subjektiven Eindruck bei ihren Patienten, ohne ihn sicher anhand ihrer Daten belegen zu können [4].

Wie eingangs bereits erwähnt, wurde in dieser Studie die Schmerzstärke nicht anhand eines Scores oder einer Skala (z.B. VAS) erfasst. Nach Auswertung der Daten ist dies aufgrund der hohen Prävalenz chronischer Schmerzen und damit verbundener Einschränkungen der Patienten mittlerweile Bestandteil der Ehlers-Danlos-Sprechstunde.

4.2.1 Schmerztyp, Auftreten und Lokalisation chronischer Schmerzen

Gibt es auch in der klinischen Auswertung einer größeren Patientenfallzahl Anhalt für einen zweiten, eher diffusen und muskulär bedingten Schmerztyp neben den überwiegend beschriebenen Gelenkschmerzen bei EDS-Patienten? Wie lassen sich die beiden Hauptschmerztypen charakterisieren?

Ein weiterer Kernpunkt dieser Arbeit stellte die Differenzierung und Gegenüberstellung der chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates nach Schmerztyp (gelenkbezogene Schmerzen, diffus muskuläre Schmerzen), Auftreten (Ruheschmerz, belastungsabhängige Schmerzen, spontane Schmerzen) und Lokalisation bei den drei EDS- Typen dar, welche in dieser Form in den bisher veröffentlichten Studien noch nicht untersucht wurden.

Hinsichtlich der beiden unterschiedenen Schmerztypen erfolgte die Orientierung an der 2012 vorgelegten Klassifikation von Castori *et al.*, in welcher als Hauptschmerzentitäten der gelenkbezogene Schmerz (in der dortigen Klassifikation unterteilt in akut, subakut und

chronisch) und der muskuläre Schmerz der Extremitäten beschrieben wurden [30]. Auch in unseren Ergebnissen erwiesen sich gelenkbezogene Schmerzen als häufigste Schmerzentität. Entgegen Castori *et al.* und anderen Vorarbeiten [100] schlossen wir jedoch zur besseren Eingrenzung und objektiveren Bewertung der zu untersuchenden, rein chronischen Schmerzen akute und subakute gelenkbezogene Schmerzen infolge von Luxations-/Subluxationsereignissen aus.

Neben den vorliegenden chronischen Gelenkschmerzen konnten wir anhand unserer klinischen Daten bei insgesamt 30% der EDS-Patienten das Vorhandensein der vereinzelt bereits beschriebenen, muskulär bedingten Schmerzen bestätigen [30, 67]. Es zeigte sich in unserer Studie bei allen drei untersuchten EDS-Typen (klassisch, hypermobil, vaskulär) das Auftreten dieser nicht-gelenkbezogenen chronischen Schmerzen mit diffus muskulärem Charakter (Gruppe I und II 28%, Gruppe III 25%). Pathogenetisch scheinen die diffus muskulären Beschwerden mit ausgeprägten muskulären Verspannungen infolge von Überlastungen der gelenkstabilisierenden Muskulatur durch die chronischen Hypermobilitäten und Instabilitäten zusammenzuhängen. Erschwerend muss hierbei ein deutlich gehäuftes Auftreten einer muskulären Hypotonie und verminderten Kraftentwicklung bei EDS-Patienten berücksichtigt werden. So fanden Voermans *et al.* in einer Studie an 40 Patienten mit verschiedenen EDS-Typen bei 85% des Patientengutes anamnestisch und klinisch eine milde bis mäßige Muskelschwäche [121] und beschrieben hierbei ebenfalls das Auftreten von Muskelschmerzen. Auffälligkeiten in der Elektromyographie im Sinne einer gemischt neurogen-myopathischen Störung fanden sich begleitend bei 60% ihrer Patienten. Eine weitere Studie an 30 Patienten mit verschiedenen EDS-Typen zeigte anhand von dynamometrischen Untersuchungen an fünf unterschiedlichen Muskelgruppen eine Kraftminderung an mindestens zwei der fünf untersuchten Muskeln bei allen untersuchten Patienten [123]. Rombaut *et al.* bestätigten diese dynamometrisch signifikant verringerten Werte für Muskelkraft und –ausdauer an 43 Patienten mit einem EDS vom hypermobilen Typ verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe [94]. Diese Untersuchungsergebnisse stützen die Theorie der Entstehung von Schmerzen und Verspannungen aufgrund eines Missverhältnisses zwischen hoher Anforderung an die muskuläre Stabilisierung hypermobiler Gelenke im Verhältnis zu einem niedrigen Muskeltonus bzw. geringer Kraftentfaltung. Passend dazu fiel in unserer Analyse der Schmerzcharakteristika ein überwiegendes Imponieren der Muskelschmerzen als anhaltende Ruheschmerzen auf, die belastungsunabhängig fortbestanden. Insgesamt scheint sich im Krankheitsverlauf ein Vermeidungsverhalten („Deconditioning“) zu entwickeln, das

die muskuläre Situation weiter verschlechtert und zu vermehrten Schmerzen bei immer geringeren Anlässen und einem Vermeiden von Belastungen führt [99].

Die chronischen gelenkbezogenen Schmerzen erwiesen sich jedoch auch in unserem Patientengut, wie von Castori *et al.* [30] in seiner Klassifikation beschrieben, als deutlich häufiger gegenüber den diffus muskulären Schmerzen (86,7% gegenüber 30%). Auch die anderen Vorarbeiten beschrieben bestehende Schmerzen bei EDS-Patienten überwiegend als Gelenkschmerzen [100, 114, 122]. Als ursächlich für die hauptsächlich gelenkbezogene Lokalisation der Schmerzen wurden neben häufigen Luxationen auch chronische Instabilitäten der Gelenke mit konsekutiven degenerativen Prozessen, Reizzuständen und Knorpelschäden vermutet, sodass es sich bei dieser Schmerzentität um einen nozizeptiven Schmerz zu handeln scheint [54, 105, 122]. Bei erhöhtem Bewegungsausmaß der Extremitäten sowie Wirbel- und Rippengelenke treten auch segmentale Funktionsstörungen und rezidivierende Blockierungsphänomene gehäuft auf und können chronische gelenkbezogene Schmerzen durch das gestörte Gelenkspiel bedingen. Primäre und schmerzbedingt sekundäre Änderungen der Bewegungsabläufe führen dann zu Fehlbelastungen nicht nur der betroffenen, sondern auch der angrenzenden Gelenke mit konsekutiven Beschwerden. Ein zusätzlicher Faktor der gestörten Bewegungsabläufe und Fehlbelastungen scheint eine insuffiziente Propriozeption der hypermobilen Gelenke bei EDS-Patienten zu sein [112]. Ob es sich hierbei primär um eine Funktionsstörung aufgrund der Kapsel-/Bandlaxität handelt oder ob es infolge wiederholter Mikrotraumata des Kapselbandapparates hypermobiler Gelenke sekundär zu Störungen der Propriozeption kommt, ist jedoch unklar.

Neuropathische Schmerzen, welche generell gegenüber den nozizeptiven Schmerzen als ein weiterer Schmerztyp unterschieden werden und sich als brennende und kribbelnde Missempfindungen im Bereich des Versorgungsgebietes eines peripheren Nervens äußern können, wurden von Camerota *et al.* bei 68% von 44 EDS-Patienten beobachtet [24] und in weiteren Übersichtsdarstellungen zum hypermobilen EDS-Typ erwähnt [30, 67]. Aufgrund unterschiedlicher Therapien dieser beiden Schmerzformen - dem nozizeptiven und neuropathischen Schmerz - ist eine Unterscheidung durchaus relevant [24, 27]. Diese Form der neuropathischen Schmerzen fand sich im hier vorliegenden Patientengut jedoch nicht.

Zur Charakterisierung der verschiedenen Schmerztypen wurden in vorliegender Studie mögliche Auslöser bzw. Anlässe des Auftretens von Schmerzen untersucht und hierbei Ruheschmerzen von belastungsabhängigen bzw. spontan (wie anfallsartig) auftretenden

Schmerzen unterschieden. Bei alleiniger Auswertung der 90 Schmerzpatienten traten Ruheschmerzen bei 60% und belastungsabhängige Schmerzen bei 61% der Patienten auf, sodass sich hier im Auftreten der Schmerzen ähnliche Häufigkeiten zeigten. Spontane Schmerzen gaben nur 12% der Schmerzpatienten an, diese sind somit als deutlich seltener zu bezeichnen (siehe Abb. 23). Bei Vergleich der Schmerztypen und dem jeweiligen Auftreten fiel auf, dass die gelenkbezogenen Schmerzen im Gegensatz zu den diffus muskulären Schmerzen am häufigsten als belastungsabhängige Schmerzen vorlagen, wohingegen die diffus muskulären Schmerzen häufiger als Ruheschmerzen auftraten. Eine mögliche Begründung hierfür liegt sicherlich in der eher mechanischen Ursache des Gelenkschmerzes infolge von Gelenkbelastungen im Gegensatz zu den in Ruhe fortbestehenden muskulären Beschwerden als Ausdruck der die Überlastung überdauernden muskulären Verspannungen. Die gelenkbezogenen Schmerzen in Ruhe (51%) waren klinisch am ehesten durch gelenknahe Blockierungsphänomene bzw. Reizzustände der Gelenke erklärbar. Bei Kindern und Jugendlichen fanden sich überwiegend im Bereich der unteren Extremität diffuse nicht-gelenkbezogene Schmerzen mit plötzlichem Auftreten ohne erkennbaren Auslöser. Diese Beschwerden wurden bei nicht nachweisbarer organischer Pathologie im Sinne von „Wachstumsschmerzen“ gewertet. Das Auftreten von sogenannten „Wachstumsschmerzen“ überwiegend im Bereich der unteren Extremität wird bei Kindern v.a. zwischen dem dritten und zwölften Lebensjahr mit einer Inzidenz von 10-20% angegeben [16, 118]. Es konnte eine Assoziation zwischen Wachstumsschmerzen und einer Gelenkhypermobilität festgestellt werden, sodass Wachstumsschmerzen bei Kindern mit einer Gelenkhypermobilität mit etwa 30% häufiger auftreten [2, 78]. In diesem Zusammenhang wurden die spontan auftretenden, diffusen Schmerzen überwiegend im Bereich der unteren Extremität, die in unserem Patientenkollektiv bei den Kindern beobachtet werden konnten, in diesem Sinne interpretiert.

Welcher Schmerztyp liegt im Bereich des Bewegungsapparates bei den drei häufigsten EDS-Typen und in den verschiedenen Altersgruppen überwiegend vor?

Existieren Unterschiede im Anlass und Auftreten der Schmerzen bei Patienten der drei EDS-Gruppen sowie in den Altersgruppen?

In den beiden Hauptgruppen I und II mit Patienten eines EDS vom klassischen und hypermobilen Typ ergaben sich im Hinblick auf Schmerztyp und Auftreten der Schmerzen sehr ähnliche Häufigkeitsverteilungen. In beiden Gruppen zeigten sich gelenkbezogene

Schmerzen mit 88% deutlich häufiger als diffus muskuläre Schmerzen. Diffus muskuläre Schmerzen traten im Gegensatz dazu sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II bei nur 28% der Patienten auf. Auch im Hinblick auf das Auftreten der Schmerzen zeigten sich zwischen beiden EDS-Typen ähnliche Häufigkeitsverteilungen. In beiden Gruppen waren die gelenkbezogenen Schmerzen häufiger als belastungsabhängig charakterisiert (kEDS= 53%, hEDS=60%) denn als Ruheschmerz mit 51% betroffener Patienten in beiden Gruppen. Eine derartige Gegenüberstellung der Schmerztypen und des Auftretens der Schmerzen bei Patienten mit klassischem und hypermobilem Typ ist in bisher veröffentlichter Literatur auf diese Weise nicht beschrieben. Es lässt sich festhalten, dass sich sowohl im Auftreten der Schmerzen als auch im Hinblick auf den Schmerztyp bei Patienten mit einem hypermobilen und klassischen EDS-Typ in den hier zugrunde liegenden Ergebnissen keine wesentlichen Unterschiede zeigten.

Bei den Patienten mit einem vaskulären Typ hingegen ergab sich insgesamt eine deutlich geringere Prävalenz von chronischen Schmerzen, die in der bereits im Rahmen der Villefranche-Klassifikation [11] beschriebenen deutlich geringer ausgeprägten Gelenkhypermobilität begründet sein kann. Am häufigsten fanden sich im Gegensatz zu Gruppe I und II bei Patienten mit vaskulärem EDS gelenkbezogene Ruheschmerzen, wohingegen belastungsabhängige Schmerzen der Gelenke deutlich seltener auftraten. Im Vergleich fiel jedoch in dieser Gruppe auf, dass die belastungsabhängigen diffus muskulären Schmerzen mit 25% deutlich häufiger auftraten als in den anderen beiden Gruppen (siehe Abb. 28). Aufgrund der im Vergleich zu Gruppe I und II jedoch deutlich geringeren Patientenzahl sollen diese Ergebnisse nur am Rande Erwähnung finden.

Hinsichtlich der verschiedenen Altersgruppen ließ sich beobachten, dass der Anteil an Patienten mit belastungsabhängigen Schmerzen mit zunehmendem Alter abnahm, stattdessen stieg der Anteil der Patienten mit Ruheschmerzen mit zunehmendem Alter deutlich an (siehe Abb. 31 und Abb. 32). Des Weiteren zeigte sich auch, dass mit zunehmendem Alter der Patienten eine größere Anzahl an Gelenken von den Schmerzen betroffen war (siehe Abb. 33 und Abb. 34). Diese beiden Beobachtungen können als ein weiterer Beleg für einen progredienten Verlauf der chronischen Schmerzen bei EDS-Patienten gewertet werden. Sie weisen jedoch möglicherweise auch auf die Zunahme sekundärer, degenerativer Gelenkveränderungen als Schmerzzursache mit Auftreten von Beschwerden in einer größeren Anzahl von Gelenken hin. Daneben sind diese Ergebnisse

sicher auch Ausdruck einer Abnahme der Aktivitäten und Belastungen aufgrund chronischer Schmerzen und Anpassung des Alltags an die chronische Erkrankung, sodass mit zunehmendem Alter häufiger Ruheschmerzen als belastungsabhängige Beschwerden angegeben werden.

Welche Gelenke bzw. Körperregionen sind überwiegend betroffen?

Auch die Lokalisation der Ruhe- und Belastungsschmerzen zeigte deutliche Unterschiede. Ruheschmerzen traten bei 59% der Schmerzpatienten im Bereich der Wirbelsäule auf, gefolgt von den Kniegelenken mit 48% (siehe Abb. 25). Die belastungsabhängigen Schmerzen hingegen traten am häufigsten, d.h. bei 60% der Patienten, in den Kniegelenken auf. Bei nur 28 % der Schmerzpatienten betrafen diese die Wirbelsäule (siehe Abb. 25). Es lässt sich somit beobachten, dass Ruheschmerzen und belastungsabhängige Schmerzen einen Unterschied in der Lokalisation zeigten. Dieser Unterschied ist durch eine eher muskuläre Genese der häufigen Ruheschmerzen im Bereich der paravertebralen Muskulatur der Wirbelsäule und eine eher mechanisch verursachten und somit belastungsabhängigen Schmerzentstehung im Bereich der Kniegelenke bedingt. Hinsichtlich der Lokalisation gelenkbezogener Schmerzen existieren bisher nur wenige weitere Studien. Bei Sacheti *et al.* [100] ergab sich die Schulter mit 80% als häufigste Schmerzlokalisierung gefolgt von Händen (75%), Kniegelenken (71%) und der Wirbelsäule (67%). Somit zeigte sich auch hier das Kniegelenk als häufig betroffen.

Bei Vergleich der betroffenen Gelenke bei Patienten der Gruppe I und II zeigte sich in beiden Gruppen die Wirbelsäule, gefolgt vom Kniegelenk, am häufigsten von Ruheschmerzen betroffen. Im Unterschied zu Patienten der Gruppe I war bei Patienten der Gruppe II mit einem hypermobilen EDS auch das Hüftgelenk mit 32% häufig Lokalisation der Ruheschmerzen. Bei den belastungsabhängigen Schmerzen wurde in beiden Gruppen das Kniegelenk am häufigsten genannt, in der Gruppe I bei Patienten mit einem klassischen EDS war zusätzlich auch das Schultergelenk bei 26% der Patienten schmerzhaft (siehe Abb. 29 und Abb. 30).

Gibt es Korrelationen zu Hypermobilität bzw. Instabilität? Welche Rolle spielen Gelenkluxationen?

Bei Vergleich der erreichten Punktwerte des Beighton-Scores von Patienten mit und ohne Schmerzen zeigte sich interessanterweise ein signifikant höherer Beighton-Score bei den

Patienten ohne Schmerzangabe (siehe Abb. 21). Eine erhöhte passive Beweglichkeit der Gelenke im Sinne einer ausgeprägten Hypermobilität ist somit in vorliegender Studie nicht mit gehäuften Auftreten von Schmerzen des Bewegungsapparates assoziiert.

Dennoch leiden viele EDS-Patienten an akut auftretenden Schmerzen, verursacht durch Gelenkluxationen infolge von Hypermobilität bzw. Instabilität der Gelenke. Rezidivierende Gelenkluxationen wiederum traumatisieren die periartikulären Weichteile und können eine vorzeitige Arthroseentwicklung fördern, sodass hierüber die Entstehung chronischer Schmerzen begünstigt werden kann [31]. Daher soll auch dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit Berücksichtigung finden.

Bei insgesamt 42% unserer Patienten traten Gelenkluxationen auf, wobei diese in der Gruppe II mit Patienten mit einem hypermobilen EDS mit 55,6% gegenüber 32,8% beim klassischen Typ am häufigsten waren. Die Häufigkeit von Gelenkluxationen liegt damit in unserer Studie niedriger als in beschriebener Literatur [114, 122]. Auch Voermans *et al.* konnten bei 273 befragten EDS-Patienten in insgesamt 71% der Fälle Luxationen der Gelenke beobachten, auch hier lag, wie auch in dieser Studie beobachtet, die Häufigkeit bei EDS-Patienten mit einem hypermobilen Typ mit 85% betroffener Patienten deutlich höher gegenüber 38% bei Patienten mit einem klassischen EDS [122]. In diesem Zusammenhang interessant erscheint die Tatsache, dass der erreichte Punktwert des Beighton-Scores als Maß der Hypermobilität bei Patienten mit einem hypermobilen EDS in vorliegender Arbeit tendenziell niedriger als der von Patienten mit einem klassischen EDS lag (siehe Tabelle 8).

In unserer Studie ergaben sich bei den von den Luxationen betroffenen Gelenken sowohl beim klassischen als auch beim hypermobilen Typ ähnliche Häufigkeitsverteilungen. In beiden Gruppen waren Luxationen der Schulter am häufigsten, gefolgt von der Kniescheibe und dem Ellenbogengelenk (bzw. Radiusköpfchen, siehe Abb. 16). Auch Ainsworth und Aulicino beobachteten ähnliche Häufigkeitsverteilungen der von Luxationen betroffenen Gelenke in ihrer Studie mit 98 EDS-Patienten [4, 114]. Auch dort waren das Schultergelenk, gefolgt von Knie- und Ellenbogengelenk, am häufigsten betroffen. Die Ursache für die gesteigerte Häufigkeit der Luxationen in den genannten Gelenken muss in der überwiegend ligamentären bzw. muskulären Führung dieser Gelenke im Gegensatz zu anderen, vorwiegend knöchern formschlüssig geführten Gelenken wie dem Hüftgelenk, welches bei unseren Patienten ebenso wie bei Ainsworth und Aulicino beschrieben seltener luxierte, angenommen werden. In unserem Patientengut zeigte sich entgegen der Untersuchungen von Ainsworth und Aulicino auch das ebenfalls ligamentär geführte Kiefergelenk (Temporomandibulargelenk) mit immerhin insgesamt 18% betroffener Patienten als zu

Luxationen neigendes Gelenk. Des Weiteren luxierten in unserer Studie beim hypermobilen EDS zusätzlich deutlich häufiger die Fingergelenke als beim klassischen EDS (30% vs. 9%, siehe Abb. 16).

Bei Stanitski *et al.* lag mit 72% betroffener Patienten von 58 befragten Patienten die Häufigkeit von Gelenkluxationen deutlich über der in unserem Patientenkollektiv [114]. Im Vergleich lag das Durchschnittsalter in seiner Studie mit 34 Jahren ebenfalls über dem in der vorliegenden Studie.

Nach unseren Ergebnissen ließ sich ein gehäuftes Auftreten von Luxationen im jungen bis mittleren Erwachsenenalter beobachten (siehe Abb. 17). Es fiel auf, dass insbesondere Patienten der Altersgruppen 4 und 5 (18-30 Jahre bzw. 31-50 Jahre) von Luxationen betroffen waren (54% bzw. 49% betroffener Patienten). Der höchste Beighton-Score als Maß für die Gelenkhypermobilität fand sich demgegenüber jedoch bei den unter 13-jährigen Patienten (Altersgruppe 2, 6-12 Jahre), der Beighton-Score der Altersgruppe 4 bzw. 5 lag im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am niedrigsten. Auch fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Punktwert des Beighton-Scores von Patienten mit und ohne Luxationsereignissen, der durchschnittliche Wert lag bei Patienten ohne Luxationen sogar geringfügig höher. Interessanterweise ist somit zu folgern, dass ein hohes Ausmaß der passiven Gelenkbeweglichkeit, wie sie der Beighton-Score erfasst, nicht zwingend mit einem hohen Risiko für das Auftreten von Gelenkluxationen / -instabilitäten verbunden ist. Hier scheinen andere, möglicherweise funktionelle Faktoren, die muskuläre Stabilisierung oder auch das Aktivitätsniveau eine Rolle zu spielen. Die Altersgruppe 5 mit gehäuften Auftreten von Gelenkluxationen (49%) entspricht der Altersgruppe mit den meisten Schmerzen. Werden diesbezüglich die am häufigsten angegebenen Lokalisationen der Gelenkluxationen mit denen des gelenkbezogenen Schmerzes der Patienten verglichen, so findet sich jedoch weder beim belastungsabhängigen noch beim Ruheschmerz ein deutlicher Zusammenhang. Belastungsabhängige Gelenkschmerzen traten beim klassischen bzw. hypermobilen EDS am häufigsten im Bereich des Kniegelenkes (61% bzw. 58%), Ruheschmerzen im Bereich der kleinen Wirbelgelenke (73% bzw. 68%) bzw. ebenfalls des Kniegelenkes (41% bzw. 55%) auf. Auch wenn keine enge Unterscheidung des Kniegelenkes vom Femoropatellargelenk durchgeführt wurde, ließ sich ein sicherer Zusammenhang zwischen rezidivierenden Patellaluxationen und dem Auftreten von chronischen Kniegelenksschmerzen nicht finden. Bezüglich der kleinen Fingergelenke fand sich zwar ein gewisser Zusammenhang zwischen den von 30% der Patienten mit hypermobilem EDS angegebenen Luxationen und der Angabe chronischer

Fingergelenksschmerzen (23% belastungsabhängig, 27% Ruheschmerz). Eine ähnliche Verteilung chronischer Fingergelenksschmerzen zeigte sich aber auch beim klassischen EDS (26% belastungsabhängig, 32% Ruheschmerz), wo nur bei 9% der Patienten Luxationen der Fingergelenke auftraten. Das Schultergelenk, das bei beiden EDS-Haupttypen am häufigsten luxierte, zeigte einen geringeren Anteil an chronischen Gelenkschmerzen beim klassischen bzw. hypermobilen Typ (26% bzw. 4% belastungsabhängig, 14% bzw. 27% Ruheschmerz). Auch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Schmerzen hinsichtlich der Häufigkeit von Gelenkluxationen. Somit scheint interessanterweise das Auftreten von rezidivierenden Gelenkluxationen nicht zwingend mit der Entwicklung von chronischen Gelenkschmerzen verbunden zu sein.

4.2.2 Analgetikaeinnahme

Im vorliegenden Patientenkollektiv nahm etwa ein Drittel aller Patienten (33,6%) regelmäßig Analgetika ein. Nur die Schmerzpatienten betrachtet, ergab sich eine regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten bei 49% und somit etwa der Hälfte der Schmerzpatienten. Davon gehörten 44% der Gruppe I und 53% der Gruppe II an, sodass Patienten mit einem hypermobilen Typ, bei gleicher Anzahl an Schmerzpatienten in beiden Gruppen, häufiger eine regelmäßige Analgetika-Einnahme angaben. Zudem fiel auf, dass Patienten mit einem hypermobilen EDS deutlich häufiger opioide Analgetika verwendeten als Patienten mit einem klassischen EDS (siehe Abb. 36). So erfolgte bei 48% der Patienten mit einem hypermobilen EDS und regelmäßiger Analgetikaeinnahme die Einnahme von opioiden Schmerzmitteln. Beim klassischen Typ war dies bei nur 10% dieser Patienten der Fall. Dies könnte vermuten lassen, dass die Schmerzen bei Patienten mit einem hypermobilen Typ stärker ausgeprägt sind oder stärker empfunden werden bzw. möglicherweise schwieriger medikamentös zu beeinflussen sind, sodass häufiger eine regelmäßige Einnahme hochpotenter Analgetika notwendig wurde. Passend zu der ansteigenden Schmerzprävalenz mit dem Alter zeigte sich auch die regelmäßige Einnahme von Analgetika in der Altersgruppe der 31-50 Jährigen am häufigsten (siehe Abb. 37).

In bereits veröffentlichter Literatur finden sich bisher wenige Angaben in Bezug auf die regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten bei EDS-Patienten. Voermans *et al.* erfassten in ihrer Fragebogenaktion die Einnahme von Medikamenten unter 273 EDS-Patienten [122]. Dort zeigte sich mit 89% der Schmerzpatienten eine deutlich häufigere Einnahme von Analgetika als im hier vorliegenden Patientengut. Die Einnahme von

opioiden Schmerzmitteln war mit 23% etwas niedriger gegenüber der vorliegenden Studie mit 29,5%. Bei 67% der dort befragten Patienten erfolgte die Einnahme von NSAR als nicht-opioide Analgetika, auch bei uns war die Einnahme von NSAR mit 41% unter den Schmerzmittelklassen am häufigsten vertreten. In einer weiteren Studie konnte eine Einnahme von Analgetika lediglich bei 23 % der EDS-Patienten beobachtet werden, wovon jedoch immerhin über die Hälfte Opiate einnahm [124]. Bei Sacheti *et al.* lag die Anzahl an Patienten, die Analgetika einnahmen, mit 88% höher als in der vorliegenden Studie. Auch Opioide wurden von 51% der Patienten eingenommen, jedoch war auch die Schmerzprävalenz mit 90% deutlich höher als in vorliegender Arbeit [100]. Eine Unterscheidung nach EDS-Typen erfolgte in bisheriger Literatur nicht, sodass hier kein Vergleich mit unseren Ergebnissen möglich ist. Festhalten lässt sich sicher, dass chronische Schmerzen bei EDS-Patienten häufig mit der regelmäßigen Einnahme von Analgetika einhergehen und insbesondere bei Patienten mit einem hypermobilen EDS auch häufig hochpotente Analgetika, wie Opiate, eingenommen werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass sich Hinweise für eine generelle Hyperalgesie bei Patienten mit einem hypermobilen EDS ergaben, welches durchaus Auswirkungen auf die Schmerztherapie haben kann [95]. Zusätzlich konnte bisher zumindest für Lokalanästhetika eine verminderte Wirkung bei EDS-Patienten nachgewiesen werden, sodass auch in diesem Zusammenhang von einer veränderten Schmerzwahrnehmung und -beeinflussung bei Patienten mit einem Hypermobilitätssyndrom ausgegangen werden kann [57].

4.3 Verminderte körperliche Belastbarkeit und verstärkte Müdigkeit

Lassen sich Hinweise auf das Vorliegen einer verminderten körperlichen Belastbarkeit und vermehrten Müdigkeit bei EDS-Patienten finden? Finden sich Assoziationen dieses Symptomenkomplexes zu chronischen Schmerzen?

Insgesamt zeigte sich, dass etwa die Hälfte aller Patienten (51,9%) ihre körperliche Belastbarkeit als eingeschränkt empfand. Als deutlich häufigste Ursache der Einschränkung wurden von 60% dieser Patienten bestehende Schmerzen genannt, gefolgt von einer schnellen allgemeinen Ermüdung (41%) sowie in einigen wenigen Fällen einer Schwäche der Muskulatur und Instabilität der Gelenke (siehe Abb. 38). Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem Auftreten einer verminderten körperlichen Belastbarkeit und dem Vorliegen von chronischen Schmerzen belegt werden und zeigt, dass

es sich nicht um einzelne Probleme der Grunderkrankung handelt, sondern um einen Symptomenkomplex mit hoher Prävalenz.

In einer Studie von Voermans *et al.* gaben 40% der 273 befragten Patienten an, dass eine empfundene, generelle Müdigkeit deutliche Einschränkungen im alltäglichen Leben bewirke. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen empfanden nur 26% der Patienten die Schmerzen als stärker einschränkend als die Müdigkeit, 34% sah sich durch die Schmerzen und die Müdigkeit gleichermaßen in der Belastbarkeit eingeschränkt [124].

In vorliegender Studie fühlten sich 28% dieser Patienten durch die verminderte körperliche Belastbarkeit in ihrem Alltag stark eingeschränkt, 62% gering und 10% lediglich bei starker körperlicher Aktivität. Da dieser Aspekt nicht den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit darstellte und im Rahmen der diagnostisch ausgerichteten EDS-Sprechstunde auch nicht ausführlich evaluiert wurde, wurden detailliertere Untersuchungen zur körperlichen Belastbarkeit und deren Einschränkung nicht durchgeführt. Eine ausführlichere Aufschlüsselung der körperlichen Einschränkungen bei EDS-Patienten erfolgte von Stanitski *et al.* Dort zeigte sich, dass von insgesamt 58 Patienten 61% in ihrer Gehstrecke und 51% auch beim Treppensteigen begrenzt waren, wodurch sich Beeinträchtigungen im Alltag ergaben. 69% der dort befragten Patienten nutzten Hilfsmittel wie Rollatoren, Rollstühle oder Orthesen [114]. Auch Voermans *et al.* beschäftigten sich mit dieser Thematik. So wurden 30 EDS-Patienten hinsichtlich ihrer maximalen Gehstrecke befragt, bei 76% der Patienten ergab sich hierbei eine Gehstrecke von unter 5 km. Die genauen Ursachen der limitierten Gehstrecke wurden nicht weiter untersucht [123]. Auch bei uns waren 4 Patienten in ihrer Gehstrecke auf etwa 100 m limitiert, 2 weitere Patienten nutzten einen Rollstuhl.

Unter den 90 Schmerzpatienten unserer Studie zeigte sich eine verminderte körperliche Belastbarkeit bei 67% und war somit in diesem Kollektiv häufiger im Vergleich zum Gesamtkollektiv (51,9%, n=131) und im Vergleich zu den Patienten ohne chronische Schmerzen (19,5%, n=41). Die Schmerzpatienten stellten 88% aller Patienten mit einer verminderten Belastbarkeit dar. Am häufigsten waren hier Patienten mit Ruheschmerzen betroffen, gefolgt von denjenigen mit belastungsabhängigen und spontanen Schmerzen. Dass eine verminderte körperliche Belastbarkeit bei Schmerzpatienten häufig ist, ergab sich auch bei Voermans *et al.* Dort gaben von 246 Schmerzpatienten sogar 87% eine Einschränkung in Tätigkeiten des Alltags an und bewerteten sie in 55% als mittlere bis starke Beeinträchtigung [122].

Innerhalb der drei EDS-Typen zeigte sich beim hypermobilen Typ mit 57% der größte Anteil

an Patienten mit einer verminderten körperlichen Belastbarkeit, beim klassischen Typ waren es 51%. Sowohl beim klassischen als auch beim hypermobilen Typ ergaben sich als häufigste Ursache chronische Schmerzzustände, beim vaskulären Typ hingegen die verstärkte Müdigkeit. Weiter fiel auf, dass beim hypermobilen Typ auch die instabilen Gelenke mit 23% häufig als Ursache genannt wurden, beim klassischen Typ trat dies nur bei 9% auf. Dass der hypermobile Typ des EDS von den drei untersuchten EDS-Typen am häufigsten von einer Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit betroffen ist, zeigten auch die Ergebnisse der Studie von Stanitski *et al.* Auch dort wurden Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit, beispielsweise beim Gehen und Treppensteigen, bei Patienten mit einem hypermobilen EDS-Typ am häufigsten beobachtet [114].

Insgesamt unterstreichen diese Zusammenhänge von chronischen Schmerzen mit einer verminderten körperlichen Belastbarkeit die Notwendigkeit einer genauen Untersuchung der Schmerzzustände bei EDS-Patienten mit der Folge einer möglichst effektiven Therapie.

Eine verstärkte Müdigkeit gaben 24% aller 131 Patienten an. Unterteilt nach EDS-Typen, trat die verstärkte Müdigkeit mit 30% betroffener Patienten beim hypermobilen Typ am häufigsten auf, gefolgt von 21% beim klassischen Typ und 20% beim vaskulären Typ. Die Thematik der verstärkten Müdigkeit bei EDS-Patienten wurde von Voermans *et al.* in der bereits beschriebenen Fragebogenstudie an 273 Mitgliedern der niederländischen EDS-Patientenorganisation mit erfasst: Hierbei wurden Fragen insbesondere hinsichtlich verstärkter Müdigkeit, körperlicher Aktivität und bestehender Schmerzen und deren Einfluss auf alltägliche Tätigkeiten gestellt [124]. Mit einer verstärkten Müdigkeit bei 77% der befragten Patienten war diese deutlich häufiger als in unserem Patientenkollektiv. Auch hier zeigten sich, ähnlich unserer Resultate, Patienten mit einem hypermobilen Typ häufiger betroffen als Patienten mit einem klassischen EDS. Dass mit 77% deutlich mehr Patienten betroffen waren, kann zum einen durch das deutlich höhere Durchschnittsalter der Patienten von 40 Jahren gegenüber 24 Jahren in unserem Patientenkollektiv bedingt sein, zum anderen durch den höheren Anteil von Patienten mit einem hypermobilen Typ (59% gegenüber 41%), dem EDS-Typ, der am häufigsten mit verstärkter Müdigkeit assoziiert ist. In einer weiteren Studie von Voermans *et al.* an 30 EDS-Patienten ergab sich eine verstärkte Müdigkeit bei 53% der Patienten und es konnte eine Korrelation zwischen der Stärke der Müdigkeit und einer bestehender Muskelschwäche beobachtet werden [123].

In vorliegender Arbeit fiel auf, dass bei den Patienten mit einer verstärkten Müdigkeit der Mittelwert des erreichten Beighton-Scores signifikant höher lag als bei denen ohne

verstärkte Müdigkeit (6 vs. 5). Ähnliches wurde in einer kleineren Studie beim Vergleich der Prävalenz von Gelenkhypermobilität von Kindern mit und ohne Vorliegen eines chronischen Erschöpfungssyndroms (Chronic-fatigue Syndroms, CFS) beobachtet. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikant höherer durchschnittlicher Beighton-Score bei den Kindern mit einem CFS im Vergleich zur Kontrollgruppe [9], was auf mögliche Zusammenhänge beider Phänomene hindeuten könnte. Diesbezüglich wurde in einer weiteren Studie eine Assoziation von bestehender orthostatischer Intoleranz und CFS beobachtet. Es wurde vermutet, dass eine bestehende Schwäche des Bindegewebes sowie der Blutgefäße, wie sie auch beim EDS vorliegen, zu einem verminderten Rückfluss des Blutes zum Herzen im Stehen führen kann und es so zu einem Absinken von Herzfrequenz und Blutdruck mit den klinischen Symptomen einer orthostatischen Intoleranz kommt [97]. Dies könnte einer der möglichen Faktoren einer Assoziation zwischen verstärkter Müdigkeit bzw. CFS, orthostatischer Intoleranz und Gelenkhypermobilität darstellen. Begleitend wurden wiederholt Zeichen einer autonomen Dysfunktion (Dysautonomie) bei EDS-Patienten beobachtet, die die orthostatische Intoleranz verstärkt [35, 50, 56, 127].

In unserer Studie fand sich eine signifikante Assoziation der verstärkten Müdigkeit bei EDS-Patienten und dem Vorliegen von chronischen Schmerzen: 32% der Schmerzpatienten unseres Patientenkollektivs gaben eine verstärkte Müdigkeit an, damit liegt der Anteil über dem des gesamten Patientenkollektivs und 90% aller Patienten mit verstärkter Müdigkeit litten auch unter chronischen Schmerzen. Eine solche Korrelation zwischen bestehenden Schmerzen und verstärkter Müdigkeit wurde bereits von Voermans *et al.* in einer kleinen EDS-Patientengruppe beobachtet [123]. Ursächlich muss hier von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Während mögliche gemeinsame Auslöser von Schmerzen, vermehrter Erschöpfung und Müdigkeit wie beim CFS noch weitgehend unklar sind, kommt den chronischen Schmerzen im Krankheitsverlauf zumindest eine verstärkende Funktion der Müdigkeit und Erschöpfung zu. So können nächtliche Schmerzen ebenso zu Schlafstörungen und mangelnder Erholung führen wie psychosoziale Probleme und reaktive Depression bei chronischen Schmerzen und eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit. Hinzu treten u.U. körperliche Probleme, wie ein bei EDS gehäuft auftretendes Schlafapnoesyndrom [119] bzw. Restless-leg Syndrom [116]. Chronische Schmerzen am Tage und die Einnahme von Analgetika können dann zusätzlich die Tagesmüdigkeit und das Gefühl der Erschöpfung verstärken. Diesbezüglich wichtig ist die Berücksichtigung von eventuell sedierenden Nebenwirkungen von Analgetika, insbesondere der Opiode, die u.a., wie auch unserem Patientenkollektiv, von EDS-Patienten mit chronischen Schmerzen

eingenommen werden [124]. Hinzu treten Faktoren wie muskuläre Hypotonie und autonome Dysfunktion (s.o.) [29, 50, 56, 123] sowie das oben ausgeführte Vermeidungsverhalten im Sinne eines „Deconditioning“ [99].

Um sich detailliert mit dem Aspekt der verstärkten Müdigkeit bei EDS-Patienten zu beschäftigen und mögliche Einflussfaktoren und Ursachen zu untersuchen, wäre eine genauere Untersuchung der Müdigkeit anhand von standardisierten Scores (z.B. Checklist for Individual Strength) notwendig, welche hier nicht erfolgte, da der Schwerpunkt der EDS-Sprechstunde auf der Diagnosestellung der Erkrankung lag und eine retrospektive Score-Erhebung anhand der Aktenlage nicht exakt möglich war. Diese Arbeit soll somit lediglich unterstreichen, dass auch das Auftreten einer verstärkten Müdigkeit möglicherweise im Sinne eines „Chronic-fatigue“ bei EDS-Patienten häufig zu sein scheint und eine Beeinträchtigung im alltäglichen Leben darstellt, sodass weitere Studien sinnvoll erscheinen, um die möglichen Zusammenhänge zu evaluieren und auch hier optimale Therapieleitlinien erarbeiten zu können [123].

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Thematik chronischer Schmerzen und verstärkter Müdigkeit bei EDS-Patienten wird erst seit einigen Jahren zunehmend beschrieben. Bisher fehlte eine differenzierte Betrachtung der chronischen Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates und assoziierter Probleme auf der Grundlage klinischer Untersuchungen größerer Patientenzahlen bei den verschiedenen EDS-Typen. In der vorliegenden klinischen Arbeit ließ sich mit 69% betroffener Patienten eine hohe Prävalenz chronischer Schmerzen des Bewegungsapparates, insbesondere bei Patienten mit einem hypermobilen EDS-Typ, beobachten. Hierbei zeigte sich als Hauptanteil ein gelenkbezogener Schmerz. Daneben konnte das Vorliegen eines weiteren Schmerztyps mit diffus muskulärem Charakter bestätigt werden. Es ließ sich ein Ansteigen der Schmerzprävalenz mit zunehmendem Alter beobachten, welches eine Progredienz der Schmerzsymptomatik vermuten lässt. Ein Zusammenhang mit dem wiederholten Auftreten von Gelenkluxationen bzw. dem Ausmaß der Hypermobilität ließ sich nicht beobachten. Im Gegenteil fand sich bei chronischen Schmerzpatienten ein signifikant niedrigerer Beighton-Score als Ausdruck einer geringer ausgeprägten Hypermobilität.

Hinsichtlich Schmerztyp und Auslöser ergaben sich zwischen den beiden häufigsten EDS-Typen - dem hypermobilen und klassischen Typ - keine relevanten Unterschiede. Es lässt sich jedoch festhalten, dass bei Patienten mit einem hypermobilen Typ gegenüber dem klassischen und vaskulären Typ generell sowohl chronische Schmerzen als auch eine verstärkte Müdigkeit und Einschränkungen in der körperlichen Belastbarkeit deutlich häufiger auftraten. Die Daten zeigten, dass die chronischen Schmerzen Auswirkungen auf die körperliche Belastbarkeit der Patienten haben. 51% bewerteten ihre körperliche Belastbarkeit als eingeschränkt, von diesen nannte mit 61% der Großteil der Patienten bestehende chronische Schmerzen des Bewegungsapparates als ursächlich. Insgesamt gaben 24 % der EDS-Patienten eine verstärkte Müdigkeit an, auch davon litt mit 90% ein Großteil unter chronischen Schmerzen.

Die vorliegende Arbeit konnte somit neben einer hohen Prävalenz chronischer Schmerzen des Bewegungsapparates das Vorliegen zweier Hauptschmerztypen, Gelenk- und Muskelschmerzen, bei EDS-Patienten bestätigen. Zusätzlich ergab sich eine Assoziation der chronischen Schmerzen zu einer verstärkten Tagesmüdigkeit und Erschöpfung, sodass von einem multifaktoriellen Symptomenkomplex ausgegangen werden muss. Neben der Therapie der überwiegend als belastungsabhängig charakterisierten und am ehesten mechanisch bedingten gelenkbezogenen Schmerzen muss eine Behandlung der muskulären Beschwerden durch Tonus-Regulation, Besserung von muskulären Verspannungen und einer individuell dosierten muskulären Kräftigungstherapie erfolgen. Hierüber könnte zusätzlich eine Besserung der Gelenkschmerzen durch effektivere muskuläre Stabilisierung der Gelenke erreicht werden. Ob die verstärkte Müdigkeit unter suffizienter Therapie der chronischen Schmerzen ebenfalls besserbar erscheint, bleibt Gegenstand weiterer prospektiver Studien.

Als Ausblick dieser Arbeit sind weitere klinische Studien anhand größerer Patientenzahlen so wie in dieser Studie zu fordern, um den Symptomenkomplex aus chronischen Schmerzen und verminderter körperlicher Belastbarkeit beim Ehlers-Danlos-Syndrom zu evaluieren. Hierbei wäre ein prospektives Studiendesign mit Erfassung objektiver Schmerz-Scores (z.B. der visuellen Analog-Scala) zur Einschätzung von Schmerzen und klinischer Scores zur körperlichen Belastbarkeit einschließlich der CFS-Diagnosekriterien nach Fukuda zu fordern.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit ließ sich mit 69% betroffener EDS-Patienten eine hohe Prävalenz chronischer Schmerzen des Bewegungsapparates, insbesondere bei Patienten mit einem hypermobilen EDS-Typ, beobachten. Hierbei zeigte sich als Hauptanteil ein gelenkbezogener Schmerz. Daneben konnte das Vorliegen eines weiteren Schmerztypen mit diffus muskulärem Charakter bestätigt werden. Es ließ sich ein Ansteigen der Schmerzprävalenz mit zunehmendem Alter beobachten, welches eine Progredienz der Schmerzsymptomatik nahe legt. Ein Zusammenhang mit dem wiederholten Auftreten von Gelenkluxationen bzw. dem Ausmaß der Hypermobilität ließ sich nicht beobachten.

Hinsichtlich der Schmerztypen und Auslöser ergaben sich zwischen den beiden häufigsten EDS-Typen - dem hypermobilen und klassischen Typ - keine relevanten Unterschiede. Es traten aber bei Patienten mit einem hypermobilen Typ generell sowohl chronische Schmerzen als auch eine verstärkte Müdigkeit und Einschränkungen in der körperlichen Belastbarkeit deutlich häufiger als bei dem klassischen und vaskulären Typ auf.

Insgesamt gaben 24 % der EDS-Patienten eine verstärkte Müdigkeit an, davon litten 90% unter chronischen Schmerzen. Es zeigte sich, dass die chronischen Schmerzen auch Auswirkungen auf die körperliche Belastbarkeit der Patienten haben. 51% bewerteten ihre körperliche Belastbarkeit als eingeschränkt, von diesen nannte mit 61% der Großteil der Patienten bestehende chronische Schmerzen des Bewegungsapparates als ursächlich. Chronische Schmerzen des Bewegungsapparates führen somit auch zu einer Einschränkung der Patienten in ihren alltäglichen Aktivitäten, wodurch die Bedeutung einer Optimierung der Therapien chronischer Schmerzen bei EDS-Patienten unterstrichen wird. Zusätzlich scheint eine Assoziation zu einer vermehrten Tagesmüdigkeit und Erschöpfung vorzuliegen.

Zusammenfassend treten chronische Schmerzen des Bewegungsapparates bei Patienten mit Ehlers-Danlos-Syndrom der häufigsten drei Untertypen mit hoher Prävalenz auf. Neben lokalisierten gelenkbezogenen Beschwerden müssen muskulär bedingte Schmerzen mit diffusem Charakter berücksichtigt werden, um eine effiziente Therapie mit langfristig schmerzlinderndem Effekt zu planen. Eine zusätzliche Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten kann durch eine verstärkte Müdigkeit entstehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abayazeed A, Hayman E, Moghadamfalahi M, Cain D (2014) Vascular type Ehlers-Danlos Syndrome with fatal spontaneous rupture of a right common iliac artery dissection: case report and review of literature. *J Radiol Case Rep* 8:63–69. doi: 10.3941/jrcr.v8i2.1568
2. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ (2005) Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford)* 44:744–750. doi: 10.1093/rheumatology/keh557
3. Ahmed S, Ali SR, Nadeem N, Hamid M (2014) Vascular Ehlers-Danlos syndrome: a rare disorder presenting with focal convulsions. *J Coll Physicians Surg Pak* 24 Suppl 3:S262–264. doi: 11.2014/JCPSP.S262S264
4. Ainsworth SR, Aulicino PL (1993) A survey of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 250–256.
5. Ainsworth SR, Aulicino PL (1993) A survey of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 250–256.
6. Arthur K, Caldwell K, Forehand S, Davis K (2016) Pain control methods in use and perceived effectiveness by patients with Ehlers-Danlos syndrome: a descriptive study. *Disabil Rehabil* 38:1063–1074. doi: 10.3109/09638288.2015.1092175
7. Barabas AP (1966) Ehlers-Danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *Br Med J* 2:682–684.
8. Barabas AP (1967) Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s). *BMJ* 2:612–613. doi: 10.1136/bmj.2.5552.612
9. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC (2002) Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *J Pediatr* 141:421–425. doi: 10.1067/mpd.2002.127496

10. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA (1988) International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 29:581–594. doi: 10.1002/ajmg.1320290316
11. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ (1998) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 77:31–37.
12. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL (1973) Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 32:413–418.
13. Bendik EM, Tinkle BT, Al-shuik Enas, Levin L, Martin A, Thaler R, Atzinger CL, Rueger J, Martin VT (2011) Joint hypermobility syndrome: A common clinical disorder associated with migraine in women. *Cephalalgia* 31:603–613. doi: 10.1177/0333102410392606
14. Berglund B, Nordström G (2001) Symptoms and functional health status of individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS). *J Clin Rheumatol* 7:308–314.
15. Beridze N, Frishman WH (2012) Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiol Rev* 20:4–7. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182342316
16. Birnbaum K, Stollbrink-Peschgens C, Hübner D, Niethard FU (2000) Diagnostischer Algorithmus zum Ausschluss des Wachstumsschmerzes. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 876–882.
17. Bogni M, Bassotti A, Leocata G, Barretta F, Brunani A, Bertazzi PA, Riboldi L, Vigna LM (2015) [Workers with Ehlers-Danlos syndrome: indications for health surveillance and suitable job assignment]. *Med Lav* 106:23–35.
18. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavalley ME, Malfait F, Francomano CA (2017) Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175:27–39. doi: 10.1002/ajmg.c.31548

19. Brinckmann J, Behrens P, Brenner R, Bätge B, Tronnier M, Wolff HH (1999) [Ehlers-Danlos syndrome]. *Hautarzt* 50:257–265.
20. Burcharth J, Rosenberg J (2012) Gastrointestinal surgery and related complications in patients with ehlers-danlos syndrome: a systematic review. *Dig Surg* 29:349–357. doi: 10.1159/000343738
21. Burch GH, Gong Y, Liu W, Dettman RW, Curry CJ, Smith L, Miller WL, Bristow J (1997) Tenascin-X deficiency is associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Nat Genet* 17:104–108. doi: 10.1038/ng0997-104
22. Burrows NP, Nicholls AC, Richards AJ, Luccarini C, Harrison JB, Yates JR, Pope FM (1998) A point mutation in an intronic branch site results in aberrant splicing of COL5A1 and in Ehlers-Danlos syndrome type II in two British families. *Am J Hum Genet* 63:390–398. doi: 10.1086/301948
23. Byers PH (1994) Ehlers-Danlos syndrome: recent advances and current understanding of the clinical and genetic heterogeneity. *J Invest Dermatol* 103:47S–52S.
24. Camerota F, Celletti C, Castori M, Grammatico P, Padua L (2011) Neuropathic pain is a common feature in Ehlers-Danlos syndrome. *J Pain Symptom Manage* 41:2–4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.09.012
25. Carley ME, Schaffer J (2000) Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 182:1021–1023.
26. Castori M (2012) Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations. *ISRN Dermatology* 2012:1–22. doi: 10.5402/2012/751768
27. Castori M, Camerota F, Celletti C, Danese C, Santilli V, Saraceni VM, Grammatico P (2010) Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am J Med Genet A* 152A:556–564. doi: 10.1002/ajmg.a.33231

28. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L (2010) Quality of life in the classic and hypermobility types of Ehlers-Danlos syndrome [corrected]. *Ann Neurol* 67:145–146; author reply 146–147. doi: 10.1002/ana.21934
29. Castori M, Celletti C, Camerota F, Grammatico P (2011) Chronic fatigue syndrome is commonly diagnosed in patients with Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type/joint hypermobility syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 29:597–598.
30. Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, Camerota F, Grammatico P (2012) Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A* 158A:2055–2070. doi: 10.1002/ajmg.a.35483
31. Castori M, Morlino S, Celletti C, Ghibellini G, Bruschini M, Grammatico P, Blundo C, Camerota F (2013) Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet A* 161A:2989–3004. doi: 10.1002/ajmg.a.36315
32. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P (2015) Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. doi: 10.1002/ajmg.c.31426
33. Castori M, Sperduti I, Celletti C, Camerota F, Grammatico P (2011) Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type). *Clin Exp Rheumatol* 29:998–1005.
34. Cattalini M, Khubchandani R, Cimaz R (2015) When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children. *Pediatr Rheumatol Online J* 13:40. doi: 10.1186/s12969-015-0039-3
35. Celletti C, Camerota F, Castori M, Censi F, Giofrè L, Calcagnini G, Strano S (2017) Orthostatic Intolerance and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: Neurovegetative Dysregulation or Autonomic Failure? *Biomed Res Int* 2017:9161865. doi: 10.1155/2017/9161865

36. Celletti C, Castori M, La Torre G, Camerota F (2013) Evaluation of kinesiophobia and its correlations with pain and fatigue in joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type. *Biomed Res Int* 2013:580460. doi: 10.1155/2013/580460
37. Celletti C, Galli M, Cimolin V, Castori M, Albertini G, Camerota F (2012) Relationship between fatigue and gait abnormality in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type. *Res Dev Disabil* 33:1914–1918. doi: 10.1016/j.ridd.2012.06.018
38. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, Francomano C (2017) Pain management in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175:212–219. doi: 10.1002/ajmg.c.31554
39. Cooper TK, Zhong Q, Krawczyk M, Tae H-J, Müller GA, Schubert R, Myers LA, Dietz HC, Talan MI, Briest W (2010) The haploinsufficient Col3a1 mouse as a model for vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Vet Pathol* 47:1028–1039. doi: 10.1177/0300985810374842
40. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A (2005) Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 34:298–307. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00300.x
41. Cuckow PM, Blackhall RJ, Mouriquand PD (1994) Huge bladder diverticula associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J R Soc Med* 87:290–291.
42. Danlos M (1908) Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des Mace de Lepinay. *Bulletin of the Societe Frncais Dermatologie* 19:70.
43. Denko CW (1978) Chernogubov's syndrome: a translation of the first modern case report of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Rheumatol* 5:347–352.
44. Downton SB, Pincott S, Demmer L (1996) Respiratory complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Clin Genet* 50:510–514.
45. Dubruc E, Dupuis-Girod S, Khau Van Kien P, Denis-Belicard E, Chirossel C, Fokstuen S, Touraine R, Plauchu H (2013) [Pregnancy and Ehlers-Danlos vascular

- syndrome: patients' care and complications]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42:159–165. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.08.003
46. Eckstein PP (2006) *Angewandte Statistik mit SPSS: praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler*. Springer-Verlag
 47. Ehlers E (1901) Cutis laxa, Neigung zu hemorrhagien in der Haut, Lockherung mehrerer artikulationen. *Dermatologische Zeitschrift* 8:173.
 48. Ellis RJB, Salehin M, Zhou R, Somauroo M (2012) Type IV Ehlers-Danlos syndrome presenting as recurrent, bilateral carotid dissections. *BMJ Case Rep*. doi: 10.1136/bcr-2012-007435
 49. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121:953–959.
 50. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G (2003) Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med* 115:33–40.
 51. Germain DP (2002) Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg* 16:391–397. doi: 10.1007/s10016-001-0229-y
 52. Germain DP, Herrera-Guzman Y (2004) Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet* 47:1–9.
 53. Giunta C, Steinmann B (2000) Compound heterozygosity for a disease-causing G1489E [correction of G1489D] and disease-modifying G530S substitution in COL5A1 of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability? *Am J Med Genet* 90:72–79.
 54. Grahame R (2000) Heritable disorders of connective tissue. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:345–361. doi: 10.1053/berh.1999.0069
 55. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J (2004) Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthod Craniofac Res* 7:178–185.

56. Hakim AJ, Grahame R (2004) Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? *Rheumatology (Oxford)* 43:1194–1195. doi: 10.1093/rheumatology/keh279
57. Hakim AJ, Grahame R, Norris P, Hopper C (2005) Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome. *J R Soc Med* 98:84–85. doi: 10.1258/jrsm.98.2.84
58. Hakim A, De Wandele I, O’Callaghan C, Pocinki A, Rowe P (2017) Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-Hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175:175–180. doi: 10.1002/ajmg.c.31542
59. Hampole CV, Philip F, Shafii A, Pettersson G, Anesi GL, Patel JB, Menon V (2011) Spontaneous coronary artery dissection in Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Thorac Surg* 92:1883–1884. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.136
60. Hausser I, Anton-Lamprecht I (1994) Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostics and classification. *Hum Genet* 93:394–407.
61. Hershenfeld SA, Wasim S, McNiven V, Parikh M, Majewski P, Faghfoury H, So J (2016) Psychiatric disorders in Ehlers-Danlos syndrome are frequent, diverse and strongly associated with pain. *Rheumatol Int* 36:341–348. doi: 10.1007/s00296-015-3375-1
62. Hyland J, Ala-Kokko L, Royce P, Steinmann B, Kivirikko KI, Myllylä R (1992) A homozygous stop codon in the lysyl hydroxylase gene in two siblings with Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Nat Genet* 2:228–231. doi: 10.1038/ng1192-228
63. Jacome DE (1999) Headache in Ehlers-Danlos syndrome. *Cephalalgia* 19:791–796.
64. Johnson S, Falls HF (1949) Ehlers-Danlos syndrome; a clinical and genetic study. *Arch Derm Syphilol* 60:82–105.
65. Keer R, Simmonds J (2011) Joint protection and physical rehabilitation of the adult with hypermobility syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 23:131–136. doi: 10.1097/BOR.0b013e328342d3af

66. Kulozik AE, Hentze MW, Hagemeyer C, Bartram CR (2000) *Molekulare Medizin: Grundlagen, Pathomechanismen, Klinik*. Walter de Gruyter
67. Levy HP (1993) Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. GeneReviews™
68. Lind J, Wallenburg HCS (2002) Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:293–300.
69. Lumley MA, Jordan M, Rubenstein R, Tsipouras P, Evans MI (1994) Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet* 53:149–152. doi: 10.1002/ajmg.1320530206
70. Malfait F, De Paepe A (2005) Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 139C:17–23. doi: 10.1002/ajmg.c.30070
71. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A (2010) Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 12:597–605. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181eed412
72. Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A (1993) Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. GeneReviews™
73. Martens J (2003) *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows*. Oldenbourg Verlag
74. Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y (2012) Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: a novel missense mutation in the COL3A1 gene. *Congenit Anom (Kyoto)* 52:207–210. doi: 10.1111/j.1741-4520.2011.00353.x
75. Mayer K, Marschall C (2005) Molekulargenetische Diagnostik von Bindegewebserkrankungen Molecular genetic analysis of connective tissue disorders. *LaboratoriumsMedizin* 29:176–193. doi: 10.1515/JLM.2005.026
76. Merke DP, Chen W, Morissette R, Xu Z, Van Ryzin C, Sachdev V, Hannoush H, Shanbhag SM, Acevedo AT, Nishitani M, Arai AE, McDonnell NB (2013) Tenascin-X haploinsufficiency associated with Ehlers-Danlos syndrome in patients with

- congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E379–387. doi: 10.1210/jc.2012-3148
77. Mitchell AL, Schwarze U, Jennings JF, Byers PH (2009) Molecular mechanisms of classical Ehlers-Danlos syndrome (EDS). *Hum Mutat* 30:995–1002. doi: 10.1002/humu.21000
78. Murray KJ, Woo P (2001) Benign joint hypermobility in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 40:489–491.
79. Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH (2014) Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 16:874–880. doi: 10.1038/gim.2014.53
80. Nakanishi K, Tajiri N, Nakai M, Shimizu S (2014) Recurrent arterial aneurysm rupture of the upper extremity in a patient with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19:702–704. doi: 10.1093/icvts/ivu208
81. Neilson D, Martin VT (2014) Joint hypermobility and headache: understanding the glue that binds the two together--part 1. *Headache* 54:1393–1402. doi: 10.1111/head.12418
82. Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, Deyle D, Pichurin P, Acosta A, Camilleri M (2015) Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil* 27:1657–1666. doi: 10.1111/nmo.12665
83. O’Connell M, Burrows NP, van Vlijmen-Willems MJJ, Clark SM, Schalkwijk J (2010) Tenascin-X deficiency and Ehlers-Danlos syndrome: a case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 163:1340–1345. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09949.x
84. Ong K-T, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret A-L, Fiessinger J-N, Germain DP, Georgesco G, Hulot J-S, De Paepe A, Plauchu H, Jeunemaitre X, Laurent S, Boutouyrie P (2010) Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised,

- open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 376:1476–1484. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60960-9
85. De Paepe A, Nuytinck L, Hausser I, Anton-Lamprecht I, Naeyaert JM (1997) Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos syndromes I and II. *Am J Hum Genet* 60:547–554.
86. Parapia LA, Jackson C (2008) Ehlers-Danlos syndrome--a historical review. *Br J Haematol* 141:32–35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06994.x
87. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH (2000) Clinical and Genetic Features of Ehlers–Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type. *New England Journal of Medicine* 342:673–680. doi: 10.1056/NEJM200003093421001
88. Piper BF, Rieger PT, Brophy L, Haeuber D, Hood LE, Lyver A, Sharp E (1989) Recent advances in the management of biotherapy-related side effects: fatigue. *Oncol Nurs Forum* 16:27–34.
89. Pope FM, Martin GR, Lichtenstein JR, Penttinen R, Gerson B, Rowe DW, McKusick VA (1975) Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72:1314–1316.
90. Prahlow JA, Wagner SA (2005) Death due to Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Forensic Med Pathol* 26:78–82.
91. Proske S, Hartschuh W, Enk A, Hausser I (2006) Ehlers-Danlos syndrome – 20 years experience with diagnosis and classification. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 4:308–318. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.05958.x
92. Rombaut L, Malfait F, Cools A, De Paepe A, Calders P (2010) Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disabil Rehabil* 32:1339–1345. doi: 10.3109/09638280903514739
93. Rombaut L, Malfait F, Cools A, De Paepe A, Calders P (2010) Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the

- Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disabil Rehabil* 32:1339–1345. doi: 10.3109/09638280903514739
94. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, Calders P (2012) Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care & Research* 64:1584–1592. doi: 10.1002/acr.21726
95. Rombaut L, Scheper M, De Wandele I, De Vries J, Meeus M, Malfait F, Engelbert R, Calders P (2014) Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. *Clin Rheumatol*. doi: 10.1007/s10067-014-2499-0
96. Rombaut L, Scheper M, De Wandele I, De Vries J, Meeus M, Malfait F, Engelbert R, Calders P (2015) Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. *Clin Rheumatol* 34:1121–1129. doi: 10.1007/s10067-014-2499-0
97. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT (1999) Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 135:494–499.
98. Royce PM, Steinmann B (2003) *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*. John Wiley & Sons
99. Russek LN (1999) Hypermobility syndrome. *Phys Ther* 79:591–599.
100. Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, Tafas T, Schechter N, Tsipouras P (1997) Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 14:88–93. doi: 10.1016/S0885-3924(97)00007-9
101. Sahata T, Tsuda S, Abo M, Sanekata K, Yamagishi T, Aoki Y, Kosho T, Hatamochi A (2009) [Ehlers-Danlos syndrome with a frequent intestinal perforation]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 98:852–854.

102. Santin BJ, Prasad V, Caniano DA (2009) Colonic diverticulitis in adolescents: an index case and associated syndromes. *Pediatr Surg Int* 25:901–905. doi: 10.1007/s00383-009-2472-1
103. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, van Haren B, Miller WL, Bristow J (2001) A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 345:1167–1175. doi: 10.1056/NEJMoa002939
104. Scheper MC, Pacey V, Rombaut L, Adams RD, Tofts L, Calders P, Nicholson LL, Engelbert RHH (2017) Generalized Hyperalgesia in Children and Adults Diagnosed With Hypermobility Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Discriminative Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:421–429. doi: 10.1002/acr.22998
105. Scheper MC, de Vries JE, Verbunt J, Engelbert RH (2015) Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. *J Pain Res* 8:591–601. doi: 10.2147/JPR.S64251
106. Schwarze U, Atkinson M, Hoffman GG, Greenspan DS, Byers PH (2000) Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II). *Am J Hum Genet* 66:1757–1765. doi: 10.1086/302933
107. Schwarze U, Schievink WI, Petty E, Jaff MR, Babovic-Vuksanovic D, Cherry KJ, Pepin M, Byers PH (2001) Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Hum Genet* 69:989–1001. doi: 10.1086/324123
108. Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Isei T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A (2010) Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 163:704–710. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09874.x

109. Shirley ED, Demaio M, Bodurtha J (2012) Ehlers-danlos syndrome in orthopaedics: etiology, diagnosis, and treatment implications. *Sports Health* 4:394–403. doi: 10.1177/1941738112452385
110. Smith LT, Schwarze U, Goldstein J, Byers PH (1997) Mutations in the COL3A1 gene result in the Ehlers-Danlos syndrome type IV and alterations in the size and distribution of the major collagen fibrils of the dermis. *J Invest Dermatol* 108:241–247.
111. Smith LT, Wertelecki W, Milstone LM, Petty EM, Seashore MR, Braverman IM, Jenkins TG, Byers PH (1992) Human dermatosparaxis: a form of Ehlers-Danlos syndrome that results from failure to remove the amino-terminal propeptide of type I procollagen. *Am J Hum Genet* 51:235–244.
112. Smith TO, Jerman E, Easton V, Bacon H, Armon K, Poland F, Macgregor AJ (2013) Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 33:2709–2716. doi: 10.1007/s00296-013-2790-4
113. Sobey G (2015) Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child* 100:57–61. doi: 10.1136/archdischild-2013-304822
114. Stanitski DF, Nadjarian R, Stanitski CL, Bawle E, Tsipouras P (2000) Orthopaedic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 213–221.
115. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, Levy H (2017) Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175:48–69. doi: 10.1002/ajmg.c.31538
116. Tinkle BT (2010) *Joint Hypermobility Handbook- A Guide for the Issues & Management of Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type and the Hypermobility Syndrome*, 1 edition. Left Paw Press, LLC, Greens Fork, IN
117. Toriello HV, Glover TW, Takahara K, Byers PH, Miller DE, Higgins JV, Greenspan DS (1996) A translocation interrupts the COL5A1 gene in a patient with Ehlers-

- Danlos syndrome and hypomelanosis of Ito. *Nat Genet* 13:361–365. doi: 10.1038/ng0796-361
118. Uziel Y, Hashkes PJ (2008) [Growing pains in children]. *Harefuah* 147:809–811, 836.
119. Verbraecken J, Declerck A, Van de Heyning P, De Backer W, Wouters EF (2001) Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin Genet* 60:360–365.
120. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G (1994) Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 38:383–392.
121. Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, Lammens M, Schalkwijk J, Zwarts MJ, van Rooij IA, Hamel BCJ, van Engelen BG (2009) Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Neurol* 65:687–697. doi: 10.1002/ana.21643
122. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG (2010) Pain in ehlers-danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. *J Pain Symptom Manage* 40:370–378. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.026
123. Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG (2011) Fatigue is associated with muscle weakness in Ehlers-Danlos syndrome: an explorative study. *Physiotherapy* 97:170–174. doi: 10.1016/j.physio.2010.06.001
124. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG (2010) Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 40:267–274. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.08.003
125. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG (2010) Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 40:267–274. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.08.003

126. Walter SM (2014) Case Report: Ehlers-Danlos Syndrome in an adolescent presenting with Chronic Daily Headache. *Surg Neurol Int* 5:S475–478. doi: 10.4103/2152-7806.144629
127. De Wandele I, Rombaut L, De Backer T, Peersman W, Da Silva H, De Mits S, De Paepe A, Calders P, Malfait F (2016) Orthostatic intolerance and fatigue in the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 55:1412–1420. doi: 10.1093/rheumatology/kew032
128. De Wandele I, Rombaut L, Malfait F, De Backer T, De Paepe A, Calders P (2013) Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Res Dev Disabil* 34:873–881. doi: 10.1016/j.ridd.2012.11.018
129. Weber FP (1936) Ehlers-Danlos Syndrome. *Proc R Soc Med* 30:30–31.
130. Wendorff H, Pelisek J, Zimmermann A, Mayer K, Seidel H, Weirich G, Hausser I, Siegel C, Zerneck A, Eckstein H-H (2013) Early venous manifestation of Ehlers–Danlos syndrome Type IV through a novel mutation in COL3A1. *Cardiovascular Pathology* 22:488–492. doi: 10.1016/j.carpath.2013.04.003
131. Wenstrup RJ, Florer JB, Willing MC, Giunta C, Steinmann B, Young F, Susic M, Cole WG (2000) COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. *Am J Hum Genet* 66:1766–1776. doi: 10.1086/302930
132. Wenstrup RJ, Langland GT, Willing MC, D’Souza VN, Cole WG (1996) A splice-junction mutation in the region of COL5A1 that codes for the carboxyl propeptide of pro alpha 1(V) chains results in the gravis form of the Ehlers-Danlos syndrome (type I). *Hum Mol Genet* 5:1733–1736.
133. Yoneda A, Okada K, Okubo H, Matsuo M, Kishikawa H, Naing BT, Watanabe A, Shimada T (2014) Spontaneous colon perforations associated with a vascular type of ehlers-danlos syndrome. *Case Rep Gastroenterol* 8:175–181. doi: 10.1159/000363373
134. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, Dean WB, Hamel BC, Otero M, Kucharekova M, Boezeman JB, Schalkwijk J (2003) Haploinsufficiency of TNXB is associated

with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 73:214–217.
doi: 10.1086/376564

135. Zweers MC, Dean WB, van Kuppevelt TH, Bristow J, Schalkwijk J (2005) Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. *Clin Genet* 67:330–334. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00401.x
136. Zweers MC, Schalkwijk J, Kuppevelt TH van, Vlijmen-Willems IM van, Bergers M, Lethias C, Lamme EN (2005) Transplantation of reconstructed human skin on nude mice: a model system to study expression of human tenascin-X and elastic fiber components. *Cell Tissue Res* 319:279–287. doi: 10.1007/s00441-004-1011-6

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hypermobilität der Fingergelenke.....	3
Abb. 2: Hypermobilität des Daumengrundgelenks	3
Abb. 3: Hypermobilität des Kniegelenks	3
Abb. 4: Faltenüberschuss an den Kniegelenken.....	4
Abb. 5: Hyperelastizität der Haut.....	4
Abb. 6: Vermehrte Venenzeichnung im Bereich des Dekolletes	4
Abb. 7: Elektronenmikroskopisches Bild der Kollageneinzelfibrillen bei klassischem EDS mit typischen Kaliberschwankungen und „blumenkohlartigen“ Veränderungen (Dr. rer. nat. Ingrid Haußer-Siller, Heidelberg).....	11
Abb. 8: Übersicht der Einteilung der Schmerzen hinsichtlich Schmerztyp und Auftreten der Schmerzen	22
Abb. 9: Beispiel Box-Whisker-Plot.....	24
Abb. 10: Anzahl der Patienten und Geschlechterverteilung in den sechs Altersgruppen ...	26
Abb. 11: Patientenanzahl und Geschlechterverteilung in der Gruppe I (kEDS), II (hEDS) und III (vEDS).....	27
Abb. 12: Boxplot-Diagramm der Altersverteilung in den drei EDS- Gruppen.....	27
Abb. 13: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores in den sechs Altersgruppen, Ausreißer mit Patienten-ID als Punkte dargestellt. Statistische Signifikanz: ** $p < 0,01$	28
Abb. 14: : Boxplot- Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten ≤ 30 Jahre und > 30 Jahre. Statistische Signifikanz: ** $p < 0,01$	29
Abb. 15: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores in den drei EDS-Gruppen. Statistische Signifikanz: * $p < 0,05$	29

Abb. 16: Gelenkluxationen in den drei EDS-Gruppen.....	30
Abb. 17: Häufigkeit von Gelenkluxationen in den sechs Altersgruppen	31
Abb. 18: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten mit und ohne Luxationsereignisse. Ausreißer mit Patienten-ID als Punkt dargestellt.	31
Abb. 19: Schmerzprävalenz bei den drei EDS-Typen.....	32
Abb. 20: Anzahl der Patienten in den sechs Altersgruppen mit bzw. ohne Schmerzen	33
Abb. 21: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten mit und ohne Schmerzangabe. Statistische Signifikanz: * $p < 0,05$	33
Abb. 22: Häufigkeit der Schmerztypen im Gesamtkollektiv der Schmerzpatienten und in den drei EDS-Gruppen	34
Abb. 23: Häufigkeit und Auftreten der Schmerzen im gesamten Patientenkollektiv (n=90)	35
Abb. 24: Anlass von Arthralgien (n=78/90)	36
Abb. 25: Gegenüberstellung häufig betroffener Gelenke bei Ruheschmerzen (A, links) und belastungsabhängigen Schmerzen (B, rechts).	37
Abb. 26: Anlass von muskulären Schmerzen (n=27/90).....	38
Abb. 27: Betroffene Körperregionen bei Ruheschmerzen (links, A) und belastungsabhängigen Schmerzen (rechts, B) mit diffus muskulärem Charakter.	38
Abb. 28: Schmerztypen und Auftreten der Schmerzen in den drei EDS-Gruppen (n=Gesamtanzahl an Schmerzpatienten des jeweiligen EDS-Typs) unterteilt nach Auftreten der Schmerzen in Ruheschmerzen (A), belastungsabhängige Schmerzen (B) und spontane Schmerzen (C).....	39
Abb. 29: Häufig betroffene Gelenke bei Ruheschmerzen (links, A) und belastungsabhängigen Schmerzen (rechts, B) bei Patienten mit einem klassischen EDS...	40

Abb. 30: Häufig betroffene Gelenke bei Ruheschmerzen (links, A) und belastungsabhängigen Schmerzen (rechts, B) bei Patienten mit einem hypermobilen EDS	41
Abb. 31: Auftreten von Ruheschmerzen in den sechs Altersgruppen (n=Schmerzpatienten je Altersgruppe).	42
Abb. 32: Auftreten von belastungsabhängigen Schmerzen in den sechs Altersgruppen (n=Schmerzpatienten je Altersgruppen)	42
Abb. 33: Anzahl betroffener Gelenke je Altersgruppe bei Ruheschmerzen	42
Abb. 34: Anzahl betroffener Gelenke je Altersgruppe bei belastungsabhängigen Schmerzen	42
Abb. 35: Einnahme von Analgetika (n=131).....	43
Abb. 36: Einnahme von Nicht-Opioidanalgetika und Opioidanalgetika und Zuteilung zu den EDS-Gruppen (n=44).....	43
Abb. 37: Schmerzmitteleinnahme in den sechs Altersgruppen (n=Patientenanzahl je Altersgruppe).	44
Abb. 38: Anzahl der Patienten mit einer verminderten Belastbarkeit und deren Ursachen (n=68)	45
Abb. 39: Grad der Beeinträchtigung im Alltag (n=68).....	45
Abb. 40: Boxplot-Diagramm des Beighton-Scores bei Patienten mit und ohne verstärkte Müdigkeit, Ausreißer mit Patienten-ID als Punkte, extreme Ausreißer mit Patienten-ID als Sternchen dargestellt. Statistische Signifikanz: * $p < 0,05$	46
Abb. 41: Ursachen der verminderten Belastbarkeit unterteilt nach EDS-Typen (n= Anzahl an Patienten mit verminderter Belastbarkeit je EDS-Gruppe)	47
Abb. 42: Zuteilung der Patienten mit verstärkter Müdigkeit (n=32) zu den drei EDS-Typen	47

Abb. 43: Prävalenz verstärkter Müdigkeit innerhalb der drei EDS-Gruppen	48
Abb. 44: Auftreten von verminderter Belastbarkeit bei Schmerzpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Schmerzen.....	48
Abb. 45: Ursachen der verminderten Belastbarkeit bei den Schmerzpatienten (n= Anzahl der Schmerzpatienten mit verminderter Belastbarkeit).....	49
Abb. 46: Auftreten verstärkter Müdigkeit bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Schmerzen des Bewegungsapparates	50
Abb. 47: Häufig betroffene Gelenke bei Ruheschmerzen bei Patienten mit klassischem EDS (n=22).....	96
Abb. 48: Häufig betroffene Gelenke bei belastungsabhängigen Schmerzen bei Patienten mit klassischen EDS (n=23)	96
Abb. 49: Häufig betroffene Gelenke bei Ruheschmerzen bei Patienten mit einem hypermobilen EDS	97
Abb. 50: Häufig betroffene Gelenke bei belastungsabhängigen Schmerzen bei Patienten mit einem hypermobilen EDS	97
Abb. 51: Untersuchungsbogen Seite 1	102
Abb. 52: Untersuchungsbogen Seite 2	103
Abb. 53: Untersuchungsbogen Seite 3	104
Abb. 54: Untersuchungsbogen Seite 4	105
Abb. 55: Beziehungsübersicht der Tabellen der Datenbank Ehlers-Danlos-Syndrom mit Access 2010.....	106
Abb. 56: Formular Patientendaten.....	106
Abb. 57: Formular Anamnestische Daten.....	107
Abb. 58: Formular Hautbefund	107

Abb. 59: Formular Innere Organe	108
Abb. 60: Formular Gelenkbefund.....	109
Abb. 61: Formular Orthopädische Probleme.....	110
Abb. 62: Formular Belastbarkeit/Müdigkeit	111
Abb. 63: Formular Therapie	112
Abb. 64: Histogramm der metrischen Variable Patientenalter	113
Abb. 65: Histogramm der metrischen Variable Beighton-Score	113

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Major- und Minorkriterien des klassischen Typs [11]	5
Tabelle 2: Major- und Minor-Kriterien des hypermobilen Typs [11]	6
Tabelle 3: Major- und Minor-Kriterien des vaskulären Typs [11]	7
Tabelle 4: Beighton Score [11, 12]	10
Tabelle 5: Diagnosekriterien des chronic fatigue syndrome (Diagnosestellung bei Vorliegen von mind. 4 von 8 Kriterien)	15
Tabelle 6: Lagemaße für den Beighton-Score im Vergleich von Patienten bis bzw. älter als 30 Jahre	28
Tabelle 7: Vergleich metrischer und kategorialer Variablen zwischen den drei EDS-Typen; signifikante p-Werte unterstrichen	114
Tabelle 8: Vergleich des Beighton-Scores innerhalb unterschiedlicher Patientengruppen (kategoriale Variablen); signifikante p-Werte unterstrichen	115

9. Abkürzungsverzeichnis

EDS: Ehlers- Danlos-Syndrom

kEDS: klassischer Typ des Ehlers- Danlos-Syndroms

hEDS: hypermobiler Typ des Ehlers- Danlos-Syndroms

vEDS: vaskulärer Typ des Ehlers- Danlos-Syndroms

COL5A1-Gen: collagen, type V, alpha1

Min: Minimum

Max: Maximum

SD: Standardabweichung

VAS: Visuelle Analogskala

CFS: Chronic fatigue Syndrom

IQR: Interquartilsabstand (engl. interquartile range)

10. Publikationsverzeichnis

1. Arndt F, Schuermann M, Russlies M, Behnke BC
“Chronic pain in Ehlers-Danlos syndrome - a clinical analysis of 131 patients”
First International Symposium on the Ehlers-Danlos syndrome,
8.-11.09.2012, Ghent- Belgium (Poster)
2. Behnke B, Arndt F, Schuermann M, Russlies M
“Musculoskeletal complications of Ehlers-Danlos syndrome in childhood”
First International Symposium on the Ehlers-Danlos syndrome,
8.-11.09.2012, Ghent- Belgium (Poster)
3. Arndt F, Behnke B
“Chronische Schmerzen beim Ehlers-Danlos-Syndrom”
In: A. Luttkus, Hrsg. „Das Ehlers-Danlos-Syndrom – eine interdisziplinäre
Herausforderung“, 2. Aufl., Berlin/New York, DeGruyter-Verlag, November 2017
(voraussichtl.)
4. Behnke B, Arndt F
„Kinderorthopädische Probleme des Ehlers-Danlos-Syndroms“
In: A. Luttkus, Hrsg. „Das Ehlers-Danlos-Syndrom – eine interdisziplinäre
Herausforderung“, 2. Aufl., Berlin/New York, DeGruyter-Verlag, November 2017
(voraussichtl.)

11. Anhang

11.1 Gelenkstabilisierende Operationen und postoperative Bewertung

Im gesamten Patientenkollektiv befanden sich 33 Patienten (kEDS=16, hEDS=17, 25,2%, n=131), bei denen gelenkstabilisierende Operationen aufgrund symptomatisch instabiler Gelenke einhergehend mit Schmerzen durchgeführt worden waren. Es wurden in 15 Fällen (45,5%, n=33) Operationen an den Kniegelenken, in 9 Fällen (27,3%, n=33) an den Schultergelenken, in 6 Fällen (18,2%, n=33) an der Wirbelsäule und in ebenfalls 6 Fällen (18,2%, n=33) am Oberen Sprunggelenk durchgeführt. Die subjektive postoperative Bewertung fiel bei 15 Patienten (45%, n=33) positiv aus und es konnte eine Beschwerdebesserung mit Stabilisierung des Gelenkes erzielt werden. In 18 Fällen (54,5%, n=33) der operierten Patienten bestanden postoperativ weiterhin Probleme im operierten Gelenk mit auftretenden Luxationen oder Schmerzen.

11.1.1 Schmerztyp und Auftreten der Schmerzen bei operierten Patienten

27 der 33 operierten Patienten gaben Schmerzen an (81,8%, n=33). Bei allen 27 Patienten handelte es sich um gelenkbezogene Schmerzen, lediglich bei 5 Patienten lagen zusätzlich diffus muskuläre Schmerzen vor. In 14 Fällen (51,9%, n=27) waren die gelenkbezogenen Schmerzen belastungsabhängig und in 22 Fällen (81,5%, n=27) lagen gelenkbezogene Ruheschmerzen vor. Bei 6 der 27 Patienten (22%) betrafen die Schmerzen das bereits operierte Gelenk, wobei in 4 Fällen das Kniegelenk betroffen war.

Von den 33 operierten Patienten gaben 11 Patienten (33,3%, n=33) eine verstärkte Müdigkeit an.

11.2 Analyse der Schmerztypen in den drei EDS-Gruppen

11.2.1 EDS vom klassischen Typ

Von den 43 Schmerzpatienten mit klassischem EDS charakterisierten 38 Patienten (m= 11, w=27, 88,4%) die Schmerzen als **gelenkbezogen**. Dabei handelte es sich in 22 Fällen (57,8%, n=38) um *Ruheschmerzen*. Am häufigsten betroffen war die Wirbelsäule (16 Patienten), gefolgt von den Kniegelenken (9 Patienten, siehe Abb. 47). Bei 8 Patienten

(36,4%) zeigten sich die Schmerzen an lediglich einem Gelenk, während bei 4 Patienten (18,2%) 2 Gelenke betroffen waren. Die weiteren 10 Patienten (45,5%) gaben Schmerzen an mindestens 3 Gelenken an, wovon in einem Fall 6 Gelenke von den Schmerzen betroffen waren.

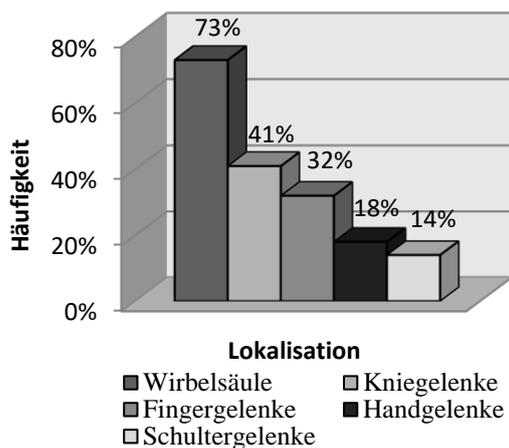


Abb. 47: Häufig betroffene Gelenke bei Ruheschmerzen bei Patienten mit klassischem EDS (n=22)

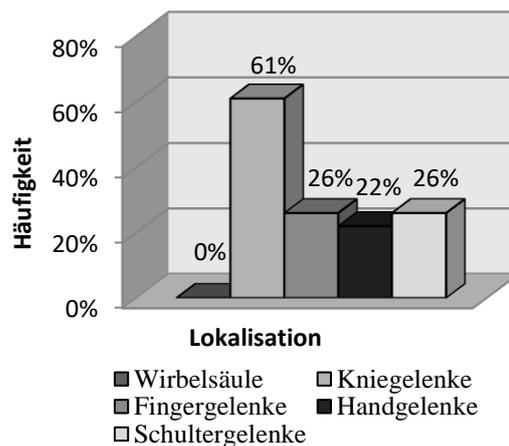


Abb. 48: Häufig betroffene Gelenke bei belastungsabhängigen Schmerzen bei Patienten mit klassischem EDS (n=23)

Bei 23 Patienten (60,5%, n=38) traten die Schmerzen an den Gelenken *belastungsabhängig* auf. Am häufigsten waren die Kniegelenke betroffen (14 Patienten). Die weitere Verteilung betroffener Gelenke zeigt Abb. 48. Bei 9 Patienten (39,1%) beschränkten sich die Schmerzen auf lediglich ein Gelenk, bei 10 Patienten (43,5%) waren 2 Gelenke betroffen. 6 Patienten (26,1%) wiesen demnach Schmerzen an mindestens 3 Gelenken auf, wobei in einem Fall 6 Gelenke betroffen waren. Bei 3 Patienten traten *spontane* gelenkbezogene Schmerzen auf, die in 2 Fällen die Wirbelsäule und in einem Fall die Hüfte betrafen.

Unter **diffus muskulären** Schmerzen litten 12 der 43 Schmerzpatienten (27,9%). Diese traten in 6 Fällen (50%, n=12) als *Ruheschmerzen* auf und bezogen sich in 3 Fällen auf den Bereich der Arme und in 4 Fällen auf die Beine. Bei 5 Patienten (41,6%, n=12) wurden diffus muskuläre *belastungsabhängige* Schmerzen in den Beinen beschrieben. In 3 Fällen (25%, n=12) lagen diffus muskuläre *spontane* Schmerzen vor, welche sich in allen Fällen auf den

Bereich der Beine bezogen. Gelenkbezogene Schmerzen traten somit insgesamt häufiger auf als diffus muskuläre Schmerzen (88,4 % vs. 27,9 %).

11.2.2 EDS vom hypermobilen Typ

43 Patienten (79,6%) der insgesamt 54 Patienten mit einem EDS vom hypermobilen Typ gaben Schmerzen an. In 38 Fällen (m=8, w=30, 88,4%) lagen **gelenkbezogene Schmerzen** vor. 22 Patienten (57,8%, n=38) charakterisierten diese als gelenkbezogene *Ruhschmerzen*. Am häufigsten war mit 15 Patienten die Wirbelsäule von den Schmerzen betroffen (siehe Abb. 49). Bei 8 Patienten (36,4%) betrafen die Schmerzen nur ein Gelenk, während bei 2 Patienten (9,1%) 2 Gelenke betroffen waren. Die weiteren 12 Patienten (54,6%) litten unter Schmerzen an mindestens 3 Gelenken. Von diesen gaben 2 Patienten Schmerzen an 6 Gelenken an, ein weiterer Patient hatte Schmerzen an 7 Gelenken.

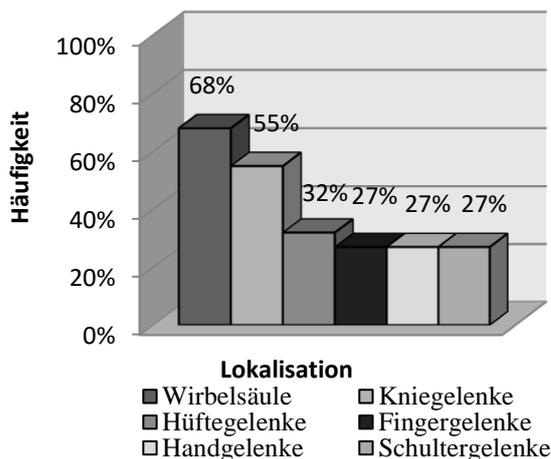


Abb. 49: Häufig betroffene Gelenke bei Ruhschmerzen bei Patienten mit einem hypermobilen EDS

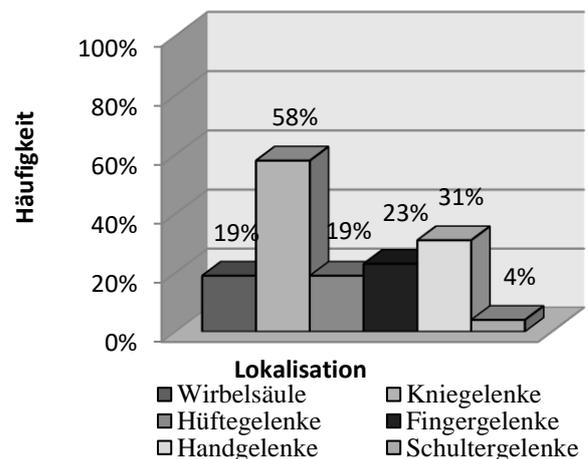


Abb. 50: Häufig betroffene Gelenke bei belastungsabhängigen Schmerzen bei Patienten mit einem hypermobilen EDS

Bei 26 Patienten (68,4 %, n=38) traten die Schmerzen an den Gelenken *belastungsabhängig* auf. Hier waren mit 15 Patienten die Kniegelenke am häufigsten betroffen, gefolgt von den Handgelenken mit 8 Patienten (siehe Abb. 50)

In 11 Fällen (42,3%) bezogen sich die Schmerzen auf lediglich ein Gelenk. Bei 4 Patienten (15,4%) waren 2 Gelenke betroffen, die übrigen 11 Patienten (42,3%) hatten Schmerzen an 3 oder mehr Gelenken, wovon in einem Fall 5 Gelenke betroffen waren. *Spontane* gelenkbezogene Schmerzen lagen nicht vor.

Über Schmerzen mit einem **diffus muskulären** Charakter klagten 12 Patienten (m=5, w=7, 27,9%, n=43). Diese lagen in 6 Fällen (50%, n=12) als *Ruheschmerzen* vor und betrafen in 4 Fällen die Region der Beine und Füße und in 2 Fällen den Bereich der Unterarme und Hände. Bei 2 Patienten traten diffuse Schmerzen der Muskeln und Muskelansätze auf. Bei 4 Patienten (33,3%, n=12) traten diffuse Schmerzen *belastungsabhängig* auf und bezogen sich in 3 Fällen auf den Bereich der Beine und Füße und in einem Fall auf die Arme. *Spontane* diffuse Schmerzen gaben 4 Patienten an (33,3%, n=12), welche sich bei allen 4 Patienten auf die Beine bezogen, in 2 Fällen waren zusätzlich die Arme betroffen.

11.2.3 EDS vom vaskulären Typ

In der Gruppe der Patienten mit einem vaskulären EDS befinden sich 10 Patienten, von denen 4 Patienten (40%) Schmerzen angaben. Diese 4 Patienten (m=1, w=3, 100%) charakterisierten die Schmerzen als **gelenkbezogen**. In 3 Fällen (75%, n=4) lagen sie als *Ruheschmerz* vor und betrafen in 2 Fällen die Wirbelsäule und in einem Fall die Hüftgelenke. Einer der drei Patienten hatte zusätzlich zu den Schmerzen in der Wirbelsäule auch Schmerzen in Finger- und Hand- sowie Kniegelenken. In lediglich einem Fall (25%, n=4) waren die Schmerzen *belastungsabhängig* und betrafen Hüft- und Kniegelenke. *Spontane* Schmerzen, die die Gelenke betreffen, traten nicht auf. Ein Patient (25%, n=4) litt zusätzlich unter **diffus muskuläre** Schmerzen, welche *belastungsabhängig* auftraten und auf den Bereich der Füße lokalisiert waren. Diffuse Ruheschmerzen sowie spontane Schmerzen wurden nicht angegeben.

11.3 Analyse der Schmerztypen in den Altersgruppen

In der Altersgruppe der unter 6 Jährigen traten bei den Schmerzpatienten (n=9) in 7 Fällen (m=4, w=3, 77,8%) **gelenkbezogene** Schmerzen auf, welche in allen Fällen als *belastungsabhängig* charakterisiert wurden (siehe Abb. 32). Bei 4 Patienten waren die Kniegelenke betroffen, in jeweils einem Fall waren Handgelenke, Fingergelenke, Wirbelsäule oder Zehengelenke betroffen. Lediglich in 2 Fällen waren 2 Gelenke betroffen, bei den übrigen Patienten bezogen sich die Schmerzen auf jeweils nur 1 Gelenk. Gelenkbezogene *Ruheschmerzen* oder *spontane* Schmerzen traten in dieser Altersgruppe nicht auf.

6 Patienten (m=3, w=3, 66,7%, n=9) beschrieben die bestehenden Schmerzen als **diffus**

muskulär. Dabei handelte es sich bei 2 Patienten um *belastungsabhängige* Schmerzen, bei 3 Patienten um *spontane* Schmerzen und bei einem Patienten um *Ruheschmerzen* (siehe Abb. 31). In allen Fällen waren die Beine von den Schmerzen betroffen.

In der Gruppe der 6-13 Jährigen gaben von den Schmerzpatienten (n=11) 9 Patienten (m=3, w=6, 82%) **gelenkbezogene** Schmerzen an. Diese traten in 2 Fällen als *Ruheschmerzen* auf (siehe Abb. 31), wobei einmal die Zehengelenke und im zweiten Fall multiple Gelenke (Finger-und Handgelenke, Hüft-und Kniegelenke, OSG und Zehengelenke) betroffen waren. Bei 8 Patienten traten die **gelenkbezogenen** Schmerzen *belastungsabhängig* auf (siehe Abb. 32). Diese lokalisierten sich in 6 Fällen auf die Kniegelenke, in 4 Fällen auf die Fingergelenke und in jeweils 2 Fällen auf die Handgelenke und Hüftgelenke. 4 Patienten litten an Schmerzen in jeweils nur einem Gelenk, bei den weiteren 4 Patienten waren je 4 Gelenke von den Schmerzen betroffen.

Nur 3 Patienten charakterisierten ihre Schmerzen als **diffus muskulär**. Diese traten *belastungsabhängig* und in den Beinen auf sowie in zwei Fällen zusätzlich als *spontane* diffuse Schmerzen in den Beinen. **Diffus muskuläre Ruheschmerzen** wurden nicht angegeben.

12 Patienten (m=4, w=9, 92,3%) der 14-17 jährigen Schmerzpatienten (n=13) beschrieben die Schmerzen als **gelenkbezogen**. In 7 Fällen traten diese als *Ruheschmerzen* auf (Abb. 31). Zu den häufig betroffenen Gelenken zählten die Handgelenke (3 Patienten), die Kniegelenke (3 Patienten) und die Hüft- und Schultergelenke (jeweils 1 Patient). Bei 3 Patienten war nur 1 Gelenk betroffen und bei 2 Patienten 2 Gelenke, in 2 Fällen waren es 3 oder mehr Gelenke. 9 Patienten litten unter *belastungsabhängigen* Schmerzen (Abb. 32). Diese bezogen sich in 5 Fällen auf die Kniegelenke, in 5 Fällen auf die Wirbelsäule und in 2 Fällen auf die Handgelenke. Bei 3 Patienten war nur 1 Gelenk betroffen und bei weiteren 3 Patienten 2 Gelenke. Die übrigen 3 Patienten hatten Schmerzen an mindestens 3 Gelenken. 1 Patient litt unter *spontan* auftretenden Schmerzen der Wirbelsäule.

4 Patienten (m=1, w=3, 33,3%, n=13) gaben an unter **diffus muskulären** Schmerzen zu leiden, welche in 2 Fällen als *Ruheschmerzen* auftraten und auf Beine und Arme bezogen waren. Bei 2 Patienten traten die Schmerzen *belastungsabhängig* auf und betrafen einmal die Arme und einmal die Beine.

Die 18-30 Jährigen Patienten mit Schmerzen (n=15) charakterisierten diese in 14 Fällen (m=2, w=12, 100%) als **gelenkbezogen**. Bei 10 Patienten stellten sich die Schmerzen als

Ruheschmerzen dar (siehe Abb. 31). Es waren in 5 Fällen die Kniegelenke, in je 2 Fällen die Hüftgelenke und Fingergelenke und in 5 Fällen die Wirbelsäule, insbesondere die Lendenwirbelsäule, betroffen. 4 Patienten hatten Schmerzen an nur einem Gelenk, 3 Patienten an 2 Gelenken und bei weiteren 3 Patienten lagen Schmerzen an 3 oder mehr Gelenken vor. *Belastungsabhängige* Schmerzen traten bei 8 Patienten auf (53,3%, n=15), welche sich in 5 Fällen auf die Kniegelenke, in 2 Fällen auf die Kniegelenke und Hüftgelenke sowie in 3 Fällen auf die Wirbelsäule- insbesondere die Lendenwirbelsäule- bezogen (Abb. 32). Bei 2 Patienten war 1 Gelenk betroffen, 4 Patienten hatten Schmerzen an 2 Gelenken und weitere 2 Patienten an mindestens 3 Gelenken, wovon 1 Patient Schmerzen an 6 Gelenken beklagte.

Lediglich 2 Patienten (m=0, w=2, 13,3%, n=15) litten unter Schmerzen mit **diffus muskulärem** Charakter. Diese waren in einem Fall als *Ruheschmerzen* im Bereich der Unterarme und im zweiten Fall als *belastungsabhängige* Schmerzen im Bereich der Füße beschrieben. *Spontane* Schmerzen wurden nicht benannt.

32 von 37 Schmerzpatienten (m=7, w=30) der Altersgruppe 31-50 Jahre beschrieben **gelenkbezogene** Schmerzen (86,5%, n=37). In 25 Fällen waren diese Schmerzen *Ruheschmerzen* (Abb. 31). Bei 21 Patienten war die Wirbelsäule betroffen- insbesondere die Lendenwirbelsäule-, bei 5 Patienten die Hüftgelenke, bei 11 Patienten die Kniegelenke und bei 8 Patienten die Fingergelenke. Die Schultergelenke waren in 5 Fällen betroffen und die Handgelenke in 6 Fällen. 9 Patienten litten an Schmerzen in jeweils nur einem Gelenk, 5 Patienten an Schmerzen in 2 Gelenken, bei 11 Patienten traten diese in 3 oder mehr Gelenken auf. *Belastungsabhängige gelenkbezogene* Schmerzen wurden bei 18 Patienten beobachtet (Abb. 32). Die Handgelenke waren in 8 Fällen, Kniegelenke auch in 8 Fällen, Schultergelenke in 4 Fällen und die Hüftgelenke in 4 Fällen betroffen. 6 Patienten litten an Schmerzen in jeweils nur einem Gelenk, 5 Patienten in 2 Gelenken und bei 7 Patienten waren 3 oder mehr Gelenke betroffen. *Spontane* Schmerzen der Wirbelsäule benannte 1 Patient.

12 Patienten (m=5, w=7, 32,4%, n=37) charakterisierten ihre Schmerzen als **diffus muskuläre** Schmerzen, welche in 8 Fällen als *Ruheschmerz* vorlagen. Bei 3 Patienten waren die Arme von diesen Schmerzen betroffen, in 4 Fällen waren die Schmerzen auf die Beine und in 2 Fällen auf die Finger lokalisiert. Bei 2 Patienten traten die Schmerzen *belastungsabhängig* und im Bereich der Beine auf. *Spontane* Schmerzen gaben 3 Patienten an, welche sich im Bereich der Beine und in einem Fall auch der Arme zeigten.

Bei den über 50 Jährigen Patienten litten von den 5 Schmerzpatienten in dieser Altersgruppe 4 Patienten (m=1, w=3, 80%, n=5) an **gelenkbezogenen** Schmerzen. Diese waren in 2 Fällen *Ruheschmerzen* (Abb. 31). Als betroffene Gelenke ergaben sich in beiden Fällen die Lendenwirbelsäule sowie bei einem Patienten zusätzlich die Kniegelenke, Handgelenke und das Obere Sprunggelenk. Weitere 2 Patienten definierten die Schmerzen als *belastungsabhängig*, welche an Kniegelenken und Wirbelsäule auftraten (Abb. 32). Bei einem Patienten bestanden *spontan* auftretende Schmerzen der Wirbelsäule.

Diffus muskuläre Schmerzen traten in dieser Gruppe nicht auf.

11.4 Abbildungen und Tabellen

EDS-Typ (ED):		Molekulargenetik:
Hautbiopsie:		
Familienanamnese:		
<hr/>		
Entwicklung:		
Geburt:	o.B.	Größe:
Hypotonie/"floppy infant":	<input type="checkbox"/>	Gewicht:
Motorische Entwicklung:	o.B.	Perzentile:
Laufbeginn:		
Psychosoziale Entwicklung:	o.B.	
Bewegungsapparat:		Spezielle Anamnese:
Unfälle/Sturzneigung:		
Gelenkluxationen:		
Operationen Gelenke:		
Hypermobilität:		
Muskuläre Hypotonie:	<input type="checkbox"/>	
Orthopädietechnische Hilfsmittel:		
Skoliose:	<input type="checkbox"/>	
Fußdeformitäten:		
Osteoporose/Frakturen:		
Sonstiges:		

Abb. 51: Untersuchungsbogen Seite 1

Haut/Bindegewebe:			
Hyperelastizität der Haut:	<input type="checkbox"/>		
Weiche, marschmallowartige Haut:	<input type="checkbox"/>		
Dünne durchscheinende Haut/Venenzeichnung:	<input type="checkbox"/>		
Übermäßige Verletzbarkeit:	<input type="checkbox"/>		
Hämatomneigung:	<input type="checkbox"/>		
Wundheilungsstörung/-verzögerung:	<input type="checkbox"/>		
Atrophe Narben:	<input type="checkbox"/>		
Striae:	<input type="checkbox"/>		
Molluskoide Pseudotumoren:	<input type="checkbox"/>		
Acrogerie:	<input type="checkbox"/>		
Hyperpigmentation/Suffusionen:	<input type="checkbox"/>		
Hernien:	<input type="checkbox"/>		
Sonstiges:			
<hr/>			
Augen:			
Letzte augenärztliche Untersuchung:			
Brille:	<input type="checkbox"/>	Myopie/Hyperopie	Dioptrien re li
Schielen:	<input type="checkbox"/>	Astigmatismus	Visus re li
Sonstiges:			
<hr/>			
Herz/Gefäße:			
Letztes Herzecho:			
Befund:			
Letzte Abdomensonografie:			
Befund:			
Gefäßaussackungen:	<input type="checkbox"/>		
Varizen:	<input type="checkbox"/>		
Sonstiges:			

Abb. 52: Untersuchungsbogen Seite 2

Untersuchungsbefund:				
Wirbelsäule	im Lot	Skoliose		
	Haltungsschwäche			
	FBA		<i>Flache Handauflage Bds.</i>	
Schultern	Geradstand	Schiefstand	re	li
	AR/IR	re		
		li		
	Apprehension	ventral	re	li
		dorsal	re	li
	Sulcus sign		re	li
Ellenbogen	Ex/Flex	re		
		li		
Handgelenk	Ex/Flex	re		
		li		
Finger	Hyperextension Langfinger	re	li	
	Daumenapposition UA	re	li	
Hüftgelenke	AR/IR (RL)	re		
		li		
	AR/IR (BL)	re		
		li		
	BLD			
Knie	Ex/Flex	re		
		li		
	Innenband	re	stabil	instabil
		li	stabil	instabil
	Außenband	re	stabil	instabil
		li	stabil	instabil
	VKB	re	stabil	instabil
		li	stabil	instabil
	HKB	re	stabil	instabil
		li	stabil	instabil
Patella	re	zentriert	hypermobil	
	li	zentriert	hypermobil	
OSG	Ex/Flex	re		
		li		
	Pro/Sup	re		
		li		
Fußform	re			
	li			
Hallux valgus	re	li	Bds.	
Zehen hypermobil	re	li	Bds.	
Beighton-Score				

Abb. 53: Untersuchungsbogen Seite 3

Schmerzen:		
Medikamente:		
Therapien:	KG	Ergo
	Sonstiges:	
Berufliche Tätigkeit(Std./d):		
Schule:		
Sportliche Betätigung:		
Körperliche Belastbarkeit:		
Psychische Probleme:		

Abb. 54: Untersuchungsbogen Seite 4

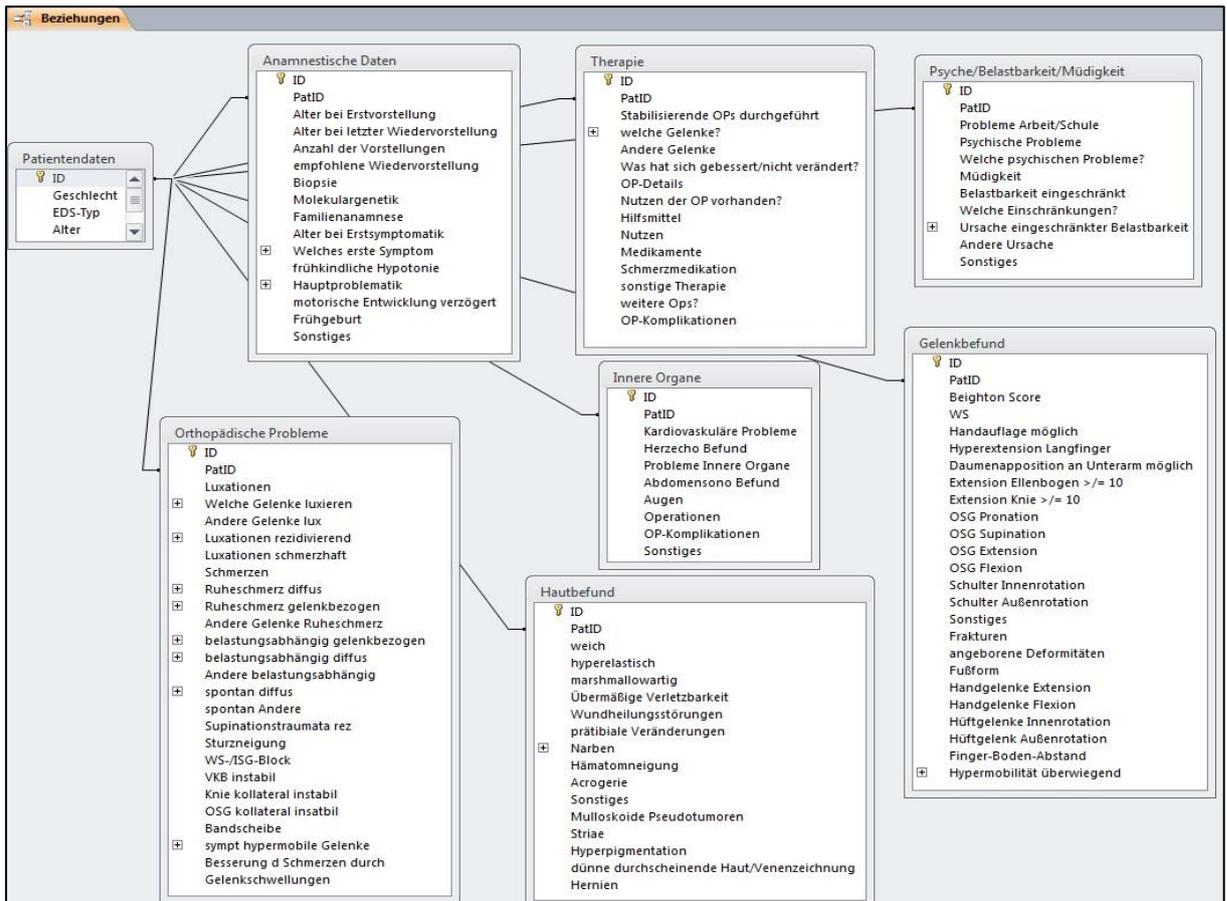


Abb. 55: Beziehungsübersicht der Tabellen der Datenbank Ehlers-Danlos-Syndrom mit Access 2010

Patientendaten

ID

Geschlecht

Alter

EDS-Typ

Abb. 56: Formular Patientendaten

Anamnestische Daten

Alter bei Erstvorstellung	Alter bei letzter Wiedervorstellung	empfohlene Wiedervorstellung (Jahre)	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Anzahl der Vorstellungen	<input type="text"/>	Biopsie auffällig	Molekulargenetik
frühkindliche Hypotonie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hauptproblematik	<input type="text"/>	Familienanamnese positiv	<input checked="" type="checkbox"/>
Welches erste Symptom	Alter bei Erstsymptomatik		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Sonstiges	motorische Entwicklung verzögert	Frühgeburt	
<input type="text"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PatID	<input type="text"/>		

Abb. 57: Formular Anamnestische Daten

Hautbefund

weich	hyperelastisch	marshmallowartig	Übermäßige Verletzbarkeit	Wundheilungsstörungen	prätibiale Veränderungen
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hämatomneigung	Acrogerie	Narben			
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="text"/>			
Sonstiges (besondere Fazies etc.)	<input type="text"/>				
Mulloskoide Pseudotumoren	<input type="checkbox"/>				
Striae	<input type="checkbox"/>				
Hyperpigmentation	<input type="checkbox"/>				
dünne durchscheinende Haut/Venenzeichnung	<input type="checkbox"/>				
Hernien	<input type="checkbox"/>				
		PatID			

Abb. 58: Formular Hautbefund

Innere Organe		
Kardiovaskuläre Probleme	Herzecho Befund	<input type="text"/>
Probleme Innere Organe	Abdomensono Befund	<input type="text"/>
Augen		
<input type="text"/>		
Sonstiges		
<input type="text"/>		
PatID	Operationen/Vorkommnisse	<input type="text"/>
<input type="text"/>	OP-Komplikationen	<input type="text"/>

Abb. 59: Formular Innere Organe

Gelenkbefund					
PatID	Beighton Score				
WS					
Fußform					
Handauflage möglich	Hyperextension Langfinger	Daumenapposition an Unterarm möglich	Extension Ellenbogen ≥ 10		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Extension Knie ≥ 10	OSG Pronation	OSG Supination	OSG Extension	OSG Flexion	Schulter Innenrotation
<input type="checkbox"/>					
Schulter Außenrotation	Handgelenke Extension	Handgelenke Flexion	Hüftgelenke Innenrotation	Hüftgelenk Außenrotat	
Finger-Boden-Abstand	Hypermobilität überwiegend				
	<input type="checkbox"/>				
angeborene Deformitäten					
<input type="text"/>					
<input type="text"/>					
Frakturen					
<input type="text"/>					
<input type="text"/>					
Sonstiges					
<input type="text"/>					
<input type="text"/>					

Abb. 60: Formular Gelenkbefund

Orthopädische Probleme					
PatID	Luxationen	Welche Gelenke luxieren			
	<input type="checkbox"/>	▼			
Andere Gelenke lux	Luxationen rezidivierend	Luxationen schmerzhaft			
	▼	<input type="checkbox"/>			
Schmerzen	<input type="checkbox"/>	Ruheschmerz/imer diffus			
		▼			
Ruheschmerz/immer gelenkbezogen					
▼					
Andere Gelenke Ruheschmerz					
belastungsabhängig gelenkbezogen			belastungsabhängig diffus		
▼			▼		
Andere belastungsabhängig					
spontan diffus					
▼					
spontan Andere					
Besserung d Schmerzen durch					
sympt hypermobile Gelenke	Supinationstraumata rez	Sturzneigung	WS-/ISG-Block	VKB instabil	Knie kollateral
▼	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	OSG kollateral insatbil				
	<input type="checkbox"/>				
Bandscheibe	Gelenkschwellungen				

Abb. 61: Formular Orthopädische Probleme

Belastbarkeit/Müdigkeit

Probleme Arbeit/Schule

Müdigkeit Belastbarkeit eingeschränkt Ursache eingeschränkter Belastbarkeit

Welche Einschränkungen? Andere Ursache

PatID Sonstiges

Abb. 62: Formular Belastbarkeit/Müdigkeit

Therapie

Stabilisierende OPs durchgeführt

welche Gelenke? Andere Gelenke

OP-Details

Nutzen der OP vorhanden?

Was hat sich gebessert/nicht verändert?

Hilfsmittel

sonstige Therapie

Nutzen

Medikamente

Schmerzmedikation

OP-Komplikationen

PatID weitere Ops?

Abb. 63: Formular Therapie

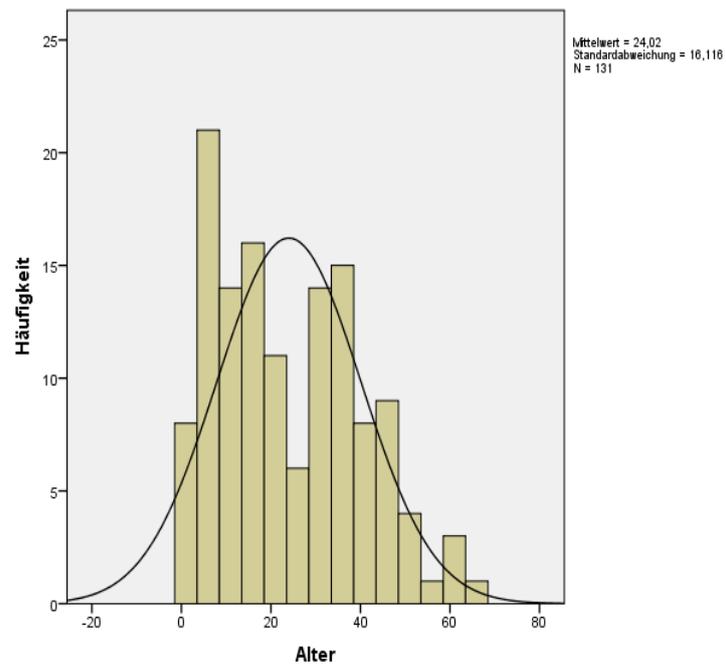


Abb. 64: Histogramm der metrischen Variable Patientenalter

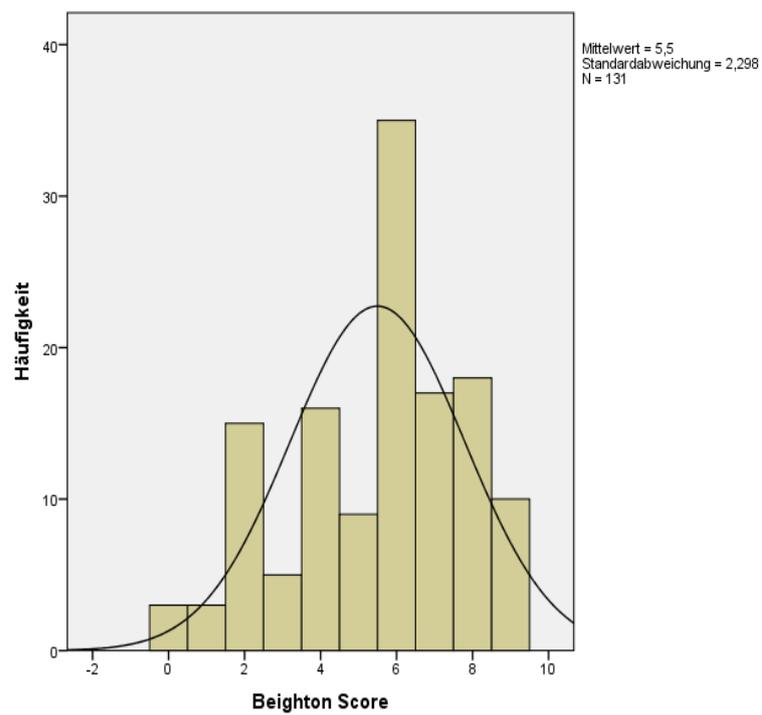


Abb. 65: Histogramm der metrischen Variable Beighton-Score

	Klassischer Typ (I) (n=67)		Hypermobiler Typ (II) (n=54)		Vaskulärer Typ (III) (n=10)		p-Wert 1
Variablen	Mittelwert (SD)	Median (IQR)	Mittelwert (SD)	Median (IQR)	Mittelwert (SD)	Median (IQR)	
Alter	23,67 (16,15)	21 (10-35,5)	24,00 (16,82)	20,5 (10-36,75)	26,40 (12,84)	29,5 (19-34,75)	0,83
Beighton-score	5,87 (2,30)	6 (4,5-8,0)	5,31 (2,20)	6 (4-7)	4,00 (2,26)	4 (2-5,75)	<u>0,032</u>
	absolute Häufigkeiten	relative Häufigkeiten in %	absolute Häufigkeiten	relative Häufigkeiten in %	absolute Häufigkeiten	relative Häufigkeiten in %	
Geschlecht							0,759
männlich	23	34,3	16	29,6	4	40	
weiblich	44	65,7	38	70,4	6	60	
Luxationen							<u>0,031</u>
nein	45	67,2	24	44,4	7	70	
ja	22	32,8	30	55,6	3	30	
Schmerzen							<u>0,024</u>
nein	24	35,8	11	20,4	6	60	
ja	43	64,2	43	79,6	4	40	
Müdigkeit							0,51
nein	53	79,1	38	70,4	8	80	
ja	14	20,9	16	29,6	2	20	
¹ metrische Variablen: Kruskal-Wallis-Test; kategoriale Variablen: Chi-Quadrat-Test							

Tabelle 7: Vergleich metrischer und kategorialer Variablen zwischen den drei EDS-Typen; signifikante p-Werte unterstrichen

Beighton- Score			
Variablen	Mittelwert (Standardabweichung)	Median (Interquartilsabstand)	p-Wert*
Altersgruppen			<u>0,004</u>
1 (<6 J.)	6,29 (2,08)	6 (6-8)	
2 (6-13 J.)	6,82 (1,37)	6,5 (6-8)	
3 (14-17 J.)	5,75 (2,08)	6 (4-7,25)	
4 (18-30 J.)	5,05 (1,94)	5,5 (4-6)	
5 (31-50 J.)	4,56 (2,55)	5 (2-6)	
6 (>50 J.)	5,57 (2,88)	6 (5-7)	
Geschlecht			0,107
männlich	5,00 (2,40)	6 (3,5-7)	
weiblich	5,74 (2,22)	6 (4-7)	
EDS-Typ			<u>0,032</u>
kEDS	5,87 (2,30)	6 (4,5-8)	
hEDS	5,31 (2,20)	6 (4-7)	
vEDS	4,00 (2,26)	4 (2-5,75)	
Luxationen			0,236
nein	5,67 (2,37)	6 (4-8)	
ja	5,25 (2,20)	6 (4-6,5)	
Schmerzen			<u>0,046</u>
nein	6,07 (2,16)	6 (5-8)	
ja	5,23 (2,32)	6 (4-7)	
Müdigkeit			<u>0,013</u>
nein	5,23 (2,35)	6 (4-7)	
ja	6,31 (1,94)	7 (6-7)	
* 2 Gruppen: Mann-Whitney-U-Test; >2 Gruppen: Kruskal-Wallis-Test			

Tabelle 8: Vergleich des Beighton-Scores innerhalb unterschiedlicher Patientengruppen (kategoriale Variablen); signifikante p-Werte unterstrichen

12. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Russlies, Leiter der Sektion Orthopädie der Klinik für Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates, danke ich für die Bereitstellung des Themas und die zur Verfügung gestellten Patientendaten sowie die hilfreichen Anregungen hinsichtlich der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Barbara Behnke für die großartige, geduldige und überaus hilfreiche Unterstützung in allen Belangen einer solchen Arbeit, die nette Zusammenarbeit und das stets offene Ohr.

Frau Dr. Ingrid Haußer-Siller danke ich für die Überlassung des elektronenmikroskopischen Bildes (S. 11) sowie Herrn Dr. rer. nat. hum. biol. Arne Schillert für die statistische Beratung.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinen Freunden, die das Studium zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben und mit ihrer steten Ermutigung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Auch danke ich ganz besonders Jurin Totzke, der mich in allen Lebenslagen immer bestmöglich unterstützt, unendlich viel Geduld aufbringt und stets für die notwendige Gelassenheit sorgt, sowie unserer wundervollen Tochter, die mich jeden Tag aufs Neue für die kleinen Dinge im Leben begeistert.

Von ganzem Herzen möchte ich mich auch bei meinen wunderbaren Eltern Christiane und Gerd Arndt sowie meiner großartigen Schwester Tjadina Arndt für die bedingungslose Unterstützung und die vielen ermutigenden Worte während des Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Ohne euch wäre so Vieles nicht möglich gewesen. Danke!