

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Sektion für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Leiter: Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

Autonome Dysfunktion bei familiärem Mittelmeerfieber

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Vanessa Valda
aus
Österreich, Lustenau

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Matthias Witt

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. Kathrin Giehl

Dekan: Prof. Dr. dent. med. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung.....	2
2.1	Autoinflammation.....	2
2.1.1	Definition der Autoinflammation.....	2
2.1.2	Spektrum der autoinflammatorischen Erkrankungen.....	6
2.1.3	Familiäres Mittelmeerfieber.....	7
2.1.4	Spätkomplikation Amyloidose.....	16
2.2	Autonome Dysfunktion	18
2.2.1	Definition	18
2.2.2	Symptome der autonomen Dysfunktion.....	20
2.2.3	Potentielle Bedeutung der autonomen Dysfunktion für die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität.....	20
2.2.4	Autonome Dysfunktion bei chronisch-entzündlichen Rheumaerkrankungen	21
2.2.5	Diagnostik der autonomen Dysfunktion	22
3	Zielsetzung.....	25
4	Material und Methoden.....	26
4.1	Untersuchungskollektiv.....	26
4.2	Ausschlusskriterien	26
4.3	Untersuchungsablauf.....	27
4.4	Fragebögen	28
4.4.1	COMPASS31	28
4.4.2	Krankheitsaktivität und Epidemiologie.....	28
4.5	Autonome Funktionstestung.....	28
4.5.1	Pupillometrie	29
4.5.2	Blutdruckregulationstest mit Eiswasser (Cold Pressor Test)	31
4.5.3	Herzfrequenzvariabilität während metronomischer Atmung (Deep Breathing Test)	32
4.5.4	Hautleitwert (SCL).....	34
4.6	Statistische Methoden.....	35
5	Ergebnisse.....	36
5.1	Studienpopulation.....	36
5.2	Symptome autonomer Dysfunktion (COMPASS31)	40
5.3	Objektive Testungen.....	42

5.3.1	Pupillometrie	42
5.3.2	Blutdruckregulationstest mit Eiswasser (Cold Pressor Test)	45
5.3.3	Herzfrequenzvariabilität während metronomischer Atmung (Deep Breathing Test)	50
5.3.4	Hautleitwertmessung.....	51
5.3.5	Korrelationen.....	55
6	Diskussion	56
7	Literaturverzeichnis	62
8	Anhang	70
9	Danksagung	82
10	Eidesstattliche Versicherung	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rolle von IL-1 β bei Autoinflammationssyndromen	3
Abbildung 2: Übergang Autoinflammation und Autoimmunität	5
Abbildung 3: Fieberkurven im Vergleich.	8
Abbildung 4: Peripheres vegetatives Nervensystem mit Sympathikus und Parasympathikus	19
Abbildung 5: Pupillometrie mit Blutdruckregulationstest	29
Abbildung 6: Pupillendurchmesser in der Pupillometrie	30
Abbildung 7: Metronomische Atmung und Hautleitwertbestimmung	32
Abbildung 8: Deep Breathing Test mit Entspannungsphase – metronomischer Atmung – Entspannungsphase	33
Abbildung 9: Bestimmung des tonischen Hautleitwerts in einer Entspannungs-, Antizipations-, Stress- und Erholungsphase	34
Abbildung 10: Ethnizität der FMF-Patienten	36
Abbildung 11: Gesamtscores des COMPASS31-Fragebogens	40
Abbildung 12: COMPASS31-Subscores von Patienten und Kontrollen in den verschiedenen autonomen Domänen	41
Abbildung 13: Vergleich der Amplituden während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten	42
Abbildung 14: Vergleich der maximalen Konstriktion während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten.	43
Abbildung 15: Vergleich der späten Dilatationsgeschwindigkeit während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten	44
Abbildung 16: Vergleich der Amplituden während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten	45
Abbildung 17: Systolischer Blutdruck zu den verschiedenen Zeitpunkten während des Blutdruckregulationstests.	46
Abbildung 18: Diastolischer Blutdruck zu den verschiedenen Zeitpunkten während des Blutdruckregulationstests.	47
Abbildung 19: Δ RR SYS und Δ RR DIA während des Blutdruckregulationstests.	48
Abbildung 20: Herzfrequenz während des Blutdruckregulationstests.	49
Abbildung 21: E/I-Ratio während der metronomischen Atmung.	50
Abbildung 22: Hautleitwert Baseline	51

Abbildung 23: Hautleitwert während max. Antizipation und erster Rechenminute.	52
Abbildung 24: Fläche Antizipation, Fläche Stress, Fläche Erholung von Patienten und Kontrollen	53
Abbildung 25: Δ Antizipation und Δ Stress.	54
Abbildung 26: Korrelationen von COMPASS31-Gesamtscore und VAS global links und der VAS-Schmerzskala rechts	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika und Vergleich von Autoinflammation und Autoimmunität	4
Tabelle 2: Klassische monogenetische autoinflammatorische Erkrankungen im Vergleich	7
Tabelle 3: Diagnosekriterien für das familiäre Mittelmeerfieber	12
Tabelle 4: Klinische Diagnose-/Klassifikationskriterien am Beispiel von FMF und TRAPS.....	14
Tabelle 5: Amyloidosearten.....	17
Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpopulation	38

Abkürzungsverzeichnis

AA-Amyloidose	Amyloid-A-Amyloidose
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACE-Hemmer	Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer
AD	Autonome Dysfunktion
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
ANCA-assoziierte Vaskulitis	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
AOSD	Adult-onset Still's disease/Morbus Still des Erwachsenen
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein
ASP	Autonomic Symptom Profile A
AT1-Rezeptorantagonist	Angiotensin-1-Rezeptorantagonist
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome
CIAS-1-Gen	Cold induced autoinflammatory syndrome 1- Gen
CINCA	Chronisch-infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom
CIP	Compact Integrated Pupillograph
CPT	Cold Pressor Test
CRP	C-reaktives Protein
DPT	Deep Breathing Test
DIA	Diastolisch
E/I-Ratio	Quotient aus Expiration/Inspiration
EKG	Elektrokardiogramm
FCU	Familiäre Kälteurtikaria
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
FMS	Fibromyalgiesyndrom
HIDS	Hyper-IgD-Syndrom
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IL	Interleukin
IL-1 β	Interleukin-1 β

MA	Mevalonatazidurie
MEFV	Mediterranean Fever
MKD	Mevalonatkinase-Mangel
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MVK	Mevalonatkinase
MW	Mittelwert
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
n.a.	Nicht angegeben
NOMID-Syndrom	Neonatal-onset multisystem inflammatory disease
n.s.	Nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
p	Signifikanzwert
PFAPA	Akronym für periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis
PNS	Peripheres Nervensystem
Pro-IL-1 β	Pro-Interleukin-1 β ; Vorstufe des Interleukins-1 β
PYD	Pyrindomäne
RA	Rheumatoide Arthritis
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
R-R-Intervall	Abstand zwischen zwei R-Zacken
SAA	Serum Amyloid A
SAPHO	Akronym für Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis
SCL	Hautleitwert
SCL BAL	Hautleitwert Baseline
SCL CAL	Hautleitwert beim Rechnen
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SYS	Systolisch
TLR	Toll-Like-Rezeptoren
TNF-Blocker	Tumornekrosefaktor-Blocker
TNFRSF1A	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A

TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem
Δ RR SYS	Systolische Blutdruckänderung beim Eiswassertest
Δ RR DIA	Diastolische Blutdruckänderung beim Eiswassertest
μ S	Mikrosiemens, Einheit des Hautleitwerts

1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten einer Kohorte von 25 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber (FMF) prospektiv auf das Vorliegen von Symptomen und Befunden einer autonomen Dysfunktion (AD) untersucht und mit alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen verglichen. Dabei zeigte sich in der Fragebogenerhebung mit dem COMPASS31-Questionnaire, dass bei Patienten mit FMF signifikant häufiger Symptome einer AD zu finden sind als bei gesunden Kontrollen. Dies betrifft vor allem die gastrointestinale Funktion und die Sekretomotorik. Auch die apparativen Messungen können bei FMF-Patienten autonome Dysfunktionen nachweisen. Von den verwendeten Methoden erwies sich vor allem die Pupillometrie als sensitiv, sodass durch diese Untersuchung eine frühe autonome Dysfunktion erkannt werden könnte.

Detaillierte Subgruppenanalysen mit Stratifizierung der Patienten in Abhängigkeit von den durchgeführten antiinflammatorischen Therapien konnten den Einfluss dieser Therapien auf die AD näher beleuchten. Dass z.B. eine kardiale AD in unserer FMF-Kohorte nicht nachgewiesen werden konnte, könnte mit dem protektiven Effekt der Colchicin-Therapie erklärt werden, welches als Standard-Therapie jeder Patient eingenommen hat. Teils signifikant seltener ließ sich darüber hinaus eine AD bei denjenigen Patienten finden, die eine zusätzliche Therapie mit einem IL-1-Blocker benötigt hat, obwohl diese Patienten zunächst eine höhere inflammatorische Aktivität hatten. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Kohorte sind sicher notwendig, um genauere Aussagen zur AD beim FMF treffen zu können. Inwieweit z.B. die beobachtete Erhöhung des diastolischen Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz im Blutdruckregulationstest, möglicherweise über eine verlangsamte Reaktivierung des Parasympathikus, zu einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei FMF-Patienten führen könnte, bleibt zunächst spekulativ.

Die Ergebnisse sprechen für das Vorliegen von Symptomen und Befunden einer AD beim FMF und tragen jeweils zur Krankheitslast der Patienten relevant bei. In der klinischen Praxis wäre es daher sinnvoll, bei FMF-Patienten ein Screening auf das Vorliegen einer AD durchzuführen. Dies könnte kostengünstig und ohne großen Aufwand wie in der vorliegenden Arbeit zunächst mittels Fragebogen erfolgen. Bei Hinweisen auf entsprechende Symptome einer autonomen Dysfunktion sollte dann eine weitere apparative Abklärung besprochen werden.

2 Einleitung

2.1 Autoinflammation

2.1.1 Definition der Autoinflammation

Das Immunsystem kann in das angeborene (unspezifische oder „innate“) und erworbene, adaptive (spezifische) Immunsystem eingeteilt werden ¹. Das angeborene Immunsystem beinhaltet verschiedene physikalische, chemische, zelluläre und humorale Abwehrmechanismen, die keine Prägung oder Adaption an einen Krankheitserreger benötigen, sondern auf jegliche Art von Eindringlingen auf ähnliche Weise reagieren ². Somit kann eine schnelle, jedoch unspezifische, Erregerbekämpfung ermöglicht werden. Monozyten oder Makrophagen, die beispielsweise zum angeborenen System gehören, bilden Zytokine, die eine Entzündungsreaktion herbeiführen, Lymphozyten rekrutieren und somit das adaptive Immunsystem aktivieren ³.

Die Aktivierung des innaten Immunsystems erfolgt über sogenannte „Toll-Like-Rezeptoren“ (TLR), welche in der Membran verschiedener Zellen, u.a. auch in der Darmwand, vorhanden sind und die durch unterschiedliche endogene und exogene Stoffe aktiviert werden ⁴. Beispiele für Aktivatoren der TLR sind UV-Strahlung, Strukturen von Bakterien und Viren. Durch die Aktivierung von TLR wird eine intrazelluläre Signaltransduktion in Gang gesetzt, die über den NF- κ B-Signalweg und unter Vermittlung eines Proteinkomplexes, dem sogenannten Inflammasom, zur Expression des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-1 β führt (siehe Abbildung 1).

Zytokine sind Botenstoffe im Körper, die eine Vielzahl von Aufgaben erfüllen. Während einige von ihnen wichtig für das Wachstum und die Differenzierung von Zellen sind, spielt IL-1 β bei der Kommunikation der Immunzellen untereinander eine wichtige Rolle ⁵. Es führt dazu, dass im Körper mehr Leukozyten und proinflammatorische Botenstoffe gebildet werden und dadurch eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt wird. Weiterhin fördert IL-1 β auch die Einwanderung von Leukozyten in die Gelenke, was auch dort zu Entzündungen und zum Abbau von Knochen- und Knorpelgewebe führt. Im Gehirn

beeinflusst IL-1 β die Regulation der Körpertemperatur und trägt so zur Auslösung von Fieber bei 6,7.

Dem oben genannten Inflammasom kommt bei vielen Autoinflammationserkrankungen eine zentrale Rolle zu. Es ist ein zytosolischer Komplex aus Proteinen, der in Zellen der myeloischen Zellreihe (vor allem in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten) vorkommt und zum unspezifischen, angeborenen Immunsystem gehört 8. Bisher sind drei Inflammasome bekannt, die alle unter anderem Caspase-1 aktivieren können. Durch die aktivierte Caspase-1 wird das pro-IL-1 β in das aktive IL-1 β gespalten 4.

Aufgrund von Mutationen in Genen des Inflammasoms bzw. seiner assoziierten Gene kommt u.a. zu einer fehlregulierten, gesteigerten und unkontrollierten Bildung bzw. Aktivierung des Zytokins IL-1 β mit Entzündungsreaktion ohne offensichtliche endo- oder exogene Reize (siehe Abbildung 1). Tritt dies ein, spricht man von einer Autoinflammation 4,7. Es erfolgt eine nicht mehr lokal begrenzte, sondern überschießende, systemische Inflammation im Körper, was unter anderem zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schmerzen und Müdigkeit führt. Die Entzündungsreaktion kann hierbei periodisch oder chronisch vorhanden sein 9.

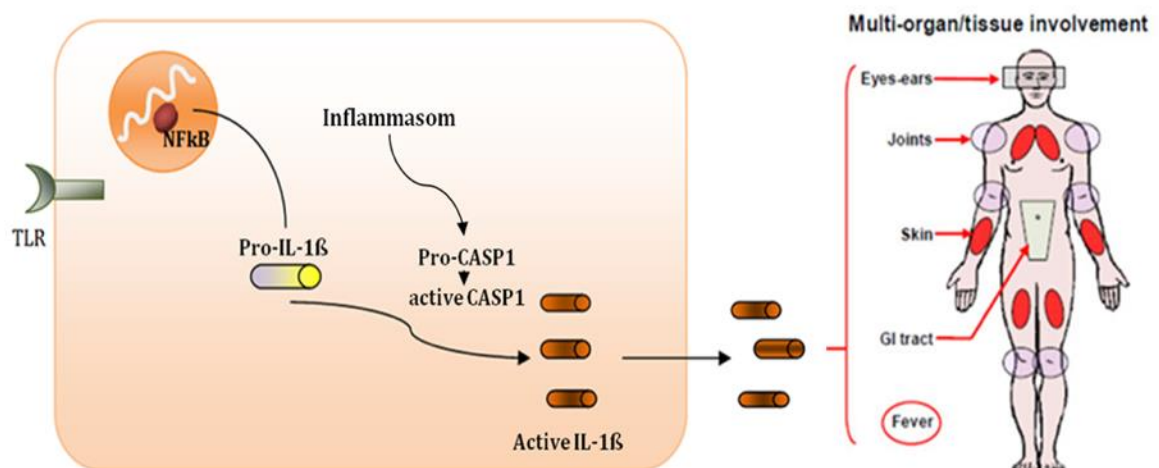


Abbildung 1: Rolle von IL-1 β bei Autoinflammationssyndromen. TLR: Toll-Like Rezeptoren, NF- κ B, spezifischer Transkriptionsfaktor. Pro-IL-1 β : Vorstufe von Interleukin-1 β , IL-1 β : aktives Interleukin-1 β , Pro-CASP1: Pro-Caspase-1, Vorstufe von Caspase-1, CASP1: Caspase-1. Modifiziert nach 10.

Von der Autoinflammation kann die Autoimmunität abgegrenzt werden (siehe Tabelle 1). Beide Erkrankungsgruppen sind systemische Erkrankungen mit mono- oder polygenetischem Vererbungsmuster, die gegen den eigenen Körper gerichtet sind und häufig das muskuloskeletale System betreffen. Sie sind durch eine anhaltende Aktivität des Immunsystems charakterisiert, welche zu chronischen Entzündungen führen kann. Allerdings ist zu unterscheiden, dass bei den Autoinflammationserkrankungen das angeborene Immunsystem direkt eine Gewebeentzündung hervorruft, während bei Autoimmunerkrankungen das angeborene Immunsystem das erworbene aktiviert, welches hierbei für den Entzündungsprozess verantwortlich ist und diesen aufrechterhält ¹¹.

Tabelle 1: Charakteristika und Vergleich von Autoinflammation und Autoimmunität

	Autoinflammation	Autoimmunität
Autoreaktive T-Lymphozyten	Nein	Ja
Spezifische Antikörper	Nein	Ja
„Immunologisches Gedächtnis“	Nein	Ja
Immunantwort	Angeboren	Adaptiv
Systemische Erkrankung	Ja	Ja
Vererbung	Mono-/Polygenetisch	Mono-/Polygenetisch

Im gesunden Organismus kann das Immunsystem fremde von körpereigenen Strukturen anhand von Oberflächenmolekülen unterscheiden. Diese Eigenschaft wird als Selbsttoleranz bezeichnet ¹². Verliert das Immunsystem diese Toleranz durch verschiedene Mechanismen, wie zum Beispiel durch molekulares Mimikry (Kreuzreaktivität) oder durch eine unvollständige positive und negative Selektion im Thymus und nimmt dadurch die körpereigenen Zellen als fremd wahr, so entsteht eine spezifische, adaptive Immunantwort gegen „Selbst-Antigene“. So kann durch B- oder T-Zellen eine Autoimmunreaktion ausgelöst werden. Der Körper wird dabei entweder direkt durch Effektorzellen oder durch gebildete „Auto-Antikörper“ geschädigt ¹².

Die Selbsttoleranz besteht somit nur so lange, bis auf körpereigene Antigene mit einer fälschlicherweise ablaufenden Immunreaktion durch Immunzellen reagiert wird ¹³. Die Autoimmunität kann sich gegen fast jedes Ziel im Körper richten und setzt sich ohne Therapie lebenslang bzw. bis zur Zerstörung des betroffenen Organs fort ¹⁴.

Eine strikte Trennung von Autoinflammation und Autoimmunität ist für viele Erkrankungen nicht möglich, vielmehr liegen mehr oder weniger Charakteristika von beidem mehr oder minder ausgeprägt vor und der Übergang zwischen Autoinflammations- und Autoimmunerkrankungen verläuft eher fließend (siehe Abbildung 2):

Autoinflammation



Autoimmunität

Hereditäre Fiebersyndrome: FMF, TRAPS, CAPS, HIDS/MKD

Polygenetisches Autoinflammation: Adult-onset Still's disease (AOSD), PFAPA-Syndrom, Schnitzler-Syndrom

Erkrankungen mit Autoinflammation: u.a. Morbus Crohn, Morbus Behcet, SAPHO-Syndrom

„Klassische“ Autoimmunerkrankungen: z.B. rheumatoide Arthritis (RA)

Abbildung 2: Übergang Autoinflammation und Autoimmunität. FMF: familiäres Mittelmeerfieber. TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom. CAPS: Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom. HIDS: Hyper-IgD-Syndrom. MKD: Mevalonatkinase-Mangel. AOSD: „adult-onset Still's disease“. PFAPA: periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis. SAPHO: Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostose, Osteitis. RA: rheumatoide Arthritis.

2.1.2 Spektrum der autoinflammatorischen Erkrankungen

Autoinflammationssyndrome sind seltene systemische Erkrankungen, die verschiedene Organsysteme betreffen und zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen können ¹⁵. Durch die Störung des unspezifischen, angeborenen Immunsystems, kommt es zu einem charakteristischen, schubhaften Auftreten von Fieber, Entzündungen seröser Häute, wie der Pleura und dem Peritoneum, sowie Gelenk- und Muskelschmerzen. Laborchemisch zeigt sich während und zum Teil auch zwischen den Krankheitsschüben eine serologische Entzündungsaktivität in Form erhöhter Leukozyten, C-reaktiven Protein(CRP)-, Blutsenkungsgeschwindigkeits(BSG)- aber auch Serum-Amyloid-A(SAA)-Werten ^{4,16}.

Zu den klassischen hereditären autoinflammatorischen Erkrankungen gehören ¹⁵ (siehe Tabelle 2):

- Das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF)
- Das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) mit der familiären Kälteurticaria (FCU), dem Muckle-Wells-Syndrom (MWS) und der „neonatal beginnenden entzündlichen Systemerkrankung“ (NOMID-Syndrom) bzw. dem „chronisch-infantilen neuro-kutaneo-artikulären Syndrom“ (CINCA-Syndrom)
- Das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS)
- Der Mevalonatkinase-Mangel (MKD) mit dem Hyper-IgD-Syndrom (HIDS) bzw. der Mevalonatazidurie (MA)

Tabelle 2: Klassische monogenetische autoinflammatorische Erkrankungen im Vergleich, (modifiziert nach Kümmerle-Deschner 17, für Abkürzungen siehe Text/Abkürzungsverzeichnis)

	FMF	TRAPS	HIDS/MKD	CAPS
Gen	MEFV	TNFRSF1A	MVK	CIAS-1
Vererbung	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant
Typischer Beginn der Erkrankung	Erste Lebensdekade	Variabel	Kindheit	Kindheit
Dauer der Symptome	1 bis 3 Tage	Tage bis Wochen	3 bis 7 Tage	Stunden bis kontinuierlich
Symptome anhand derer kaum unterschieden werden kann	Fieber, erhöhte Akute-Phase-Proteine, Amyloidoserisiko, Hautsymptome, Gelenkmanifestationen			
Weitere Symptome	Erytheme, Serositiden	Erytheme, Serositiden, Diarrhö, okuläre Symptome	Exantheme, Urtikaria, Aphten, Peritonitis, Diarrhö,	Exantheme, okuläre Symptome, Innenohrschwerhörigkeit, Kopfschmerz bis zur aseptischen Meningitis, u. U.: kognitive Retardierung
Therapie	IL-1-Inhibitoren			
zusätzliche Therapie	Colchicin	Steroide, NSAR		

2.1.3 Familiäres Mittelmeerfieber

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte, autoinflammatorische Erkrankung, die vor allem im Mittelmeerraum verbreitet ist¹⁸⁻²⁰. Es gilt als das am häufigsten auftretende und bisher am besten verstandene periodische Fiebersyndrom²¹. Als eigene Erkrankung beschrieben wurde das FMF erstmals im Jahre 1945, jedoch wurde bereits 1908 über einen Fall berichtet, der im Nachhinein als FMF eingestuft wird^{18,19}.

Die türkische Population nimmt den größten Anteil der Erkrankten ein²², was sich auch im Patientengut dieser Arbeit widerspiegelt. Des Weiteren sind vor allem sephardische Juden, Armenier und Araber betroffen^{18,23}, jedoch gibt es unter anderem auch Fälle in Nordafrika, Griechenland, Spanien und Japan²².

Klinik

Die Erkrankung zeichnet sich durch wiederkehrende, bis zu vier Tage andauernde, selbstlimitierende Fieberschübe, eine sterile Peritonitis oder Pleuritis, Arthralgien, arthritische Beschwerden, Schmerzen im Skrotum oder seltener auch durch „Erysipelartige“ Hautausschläge oder Myalgien aus 24. Eine Mitbeteiligung des Perikards scheint selten zu sein oder häufig asymptomatisch zu verlaufen 25. Die Frequenz der Schübe reicht von einmal pro Woche bis zu mehreren Malen pro Jahr und die meisten Patienten sind zwischen den Schüben typischerweise beschwerdefrei 26-28.

Die charakteristische Fieberkurve des FMFs zeigt einen raschen Anstieg mit konstant hohen Temperaturen bis zu 40°C während des Schubes mit wieder raschem Abklingen und Normalisierung der Temperatur nach 3-5 Tagen. Dauer und Verlauf des Fiebers beim FMF unterscheiden sich von anderen Fiebersyndromen und sind daher auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung geeignet. Im Vergleich zur Fieberkurve beim FMF ist z.B. für das TRAPS ein unruhiger, bis zu 22 Tagen anhaltender Fieberverlauf mit großer Schwankungsbreite typisch (siehe Abbildung 3).

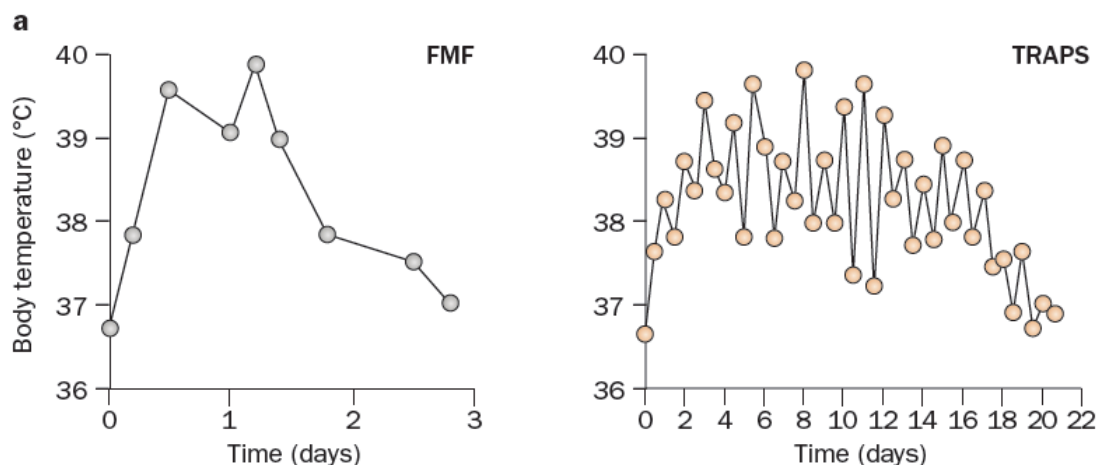


Abbildung 3: Fieberkurven im Vergleich (FMF, TRAPS) 29.

Die meisten Patienten stellen sich bereits vor dem 10. Lebensjahr mit charakteristischen Symptomen vor 24. Da es jedoch besonders bei Kindern häufig schwer ist, Schmerzäußerungen dem richtigen Ursprungsort zuzuordnen (z.B.: Bauchschmerzen, obwohl das Knie betroffen ist) und es viele Differenzialdiagnosen für Bauchschmerzen

und Fieber gibt, werden typische Symptome leicht fehlinterpretiert beziehungsweise nicht mit einem Autoinflammationssyndrom in Verbindung gebracht.

Viele Patienten werden unnötigerweise operiert. Besonders häufig wird die Appendix entnommen, da der Verdacht auf eine Appendizitis durch die charakteristischen Bauchschmerzen, die Peritonitis und die erhöhten Entzündungszeichen naheliegend erscheint³⁰. Außerdem ist diese doch „junge“ und spezielle Erkrankung oft zu wenig bekannt und so dauert es immer noch Jahre, bis die richtige Diagnose gestellt wird^{18,31}. Ein langjähriges, unbehandeltes FMF kann zu Komplikationen wie einer Anämie der chronischen Erkrankung („anemia of chronic disease“), Wachstumsretardierung bei Kindern oder einer AA-Amyloidose führen^{32,33}, siehe unten.

Im Groben werden drei Phenotypen abgegrenzt:

- Phenotyp I: Typische Schübe, die für das FMF sprechen mit genetischer Sicherung.
- Phenotyp II: Eine positive Familienanamnese für FMF und eine durch eine Biopsie gesicherte Amyloid-A(AA)-Amyloidose (z.B.: Amyloid-Nephropathie mit Proteinurie)³⁴ ohne vorherige Symptome eines FMFs oder einer prädisponierenden Erkrankung für Amyloidose oder eine durch eine Biopsie gesicherte AA-Amyloidose und die Sicherung zweier Mutationen im MEFV-Gen¹⁸
- Phenotyp III: Gesunde Träger zweier Mutationen im MEFV-Gen, die erhöhte Laborwerte zeigen können³⁵.

Pathogenese und Genetik

Seit 1997 ist bekannt, dass das familiäre Mittelmeerfieber durch Mutationen im Mediterranean-Fever (MEFV)-Gen ausgelöst wird²³. Dieses Gen liegt auf dem Chromosom 16 und kodiert für Pyrin, welches auch unter dem Namen Marenstrin bekannt ist¹⁸. Die pathogenen Mutationen stören die Regulation des angeborenen Immunsystems, was zu Entzündungsreaktionen mit erhöhten Akute-Phase-Proteinen, besonders IL-1 β , führt^{24,36}. Pyrin interagiert mit der Pyrin-domäne (PYD) des Haupt-Adapterproteins (ASC: „apoptosis-associated speck-like protein“) des Inflammasoms, das sich auf die Aktivierung von IL-1 β auswirkt⁴. Beim Gesunden hat Pyrin vereinfacht ausgedrückt, die Funktion, die Bildung von aktivem IL-1 β zu unterdrücken. Durch die Mutation im MEFV-Gen, kommt es zu einer gesteigerten Aktivität von Caspase-1 im Sinne einer sog. „gain-of-function“-Mutation. Dadurch wird mehr IL-1 β in die aktive Form

überführt. So wurde 2011 anhand von Mäusen bewiesen, dass die Mutation von Pyrin eine autoinflammatorische Erkrankung auslöst, indem es die Pyrin-Inflammasom-Reaktion verstärkt ^{37,38}.

Mittlerweile sind über 300 Mutationen im MEFV-Gen bekannt ³⁹. Die meisten DNA-Veränderungen sind Nucleotid-Substitutionen und befinden sich im Exon 10, weitere aber auch in Exon 2, Exon 3 und Exon 5 des MEFV-Gens ^{40,41}. Zu den häufigsten Mutationen zählt M694V. Diese Mutation konnte in etwa bei einem Drittel der Armenier, Türken und Araber und 80% der Juden mit FMF gefunden werden ⁴² und ist häufig mit einem schweren Krankheitsverlauf, einer Colchicinresistenz und einer Amyloidose vergesellschaftet ²⁴. Patienten mit einer homozygoten Mutation im MEFV-Gen M694V erkranken früher, als Patienten mit anderen Mutationen. Außerdem treten Arthritiden, Pleuritiden und eine Amyloidose bei dieser Mutation häufiger auf ^{28,42}.

Diagnostik

Grundsätzlich wird die Diagnose des familiären Mittelmeerfiebers klinisch gestellt, v.a. wenn die ethnische Herkunft und Symptomatik eindeutig sind ^{20,24}. Zur Bestätigung z.B. klinisch atypischer Fälle wird eine molekulargenetische Diagnostik hinzugezogen. Sie erleichtert die Diagnosestellung und gibt einen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung und die Gefährdung für eine Amyloidose. Somit wird die genetische Abklärung eher als unterstützendes Mittel gebraucht ²⁴. Wird bei Patienten, bei denen der Verdacht auf FMF vorliegt, Colchicin abgesetzt und dadurch ein Schub ausgelöst, kann auch so die Diagnose gesichert werden ^{22,31}.

Laborchemisch findet man charakteristischerweise eine Leukozytose, erhöhte Akute-Phase-Proteine, wie BSG, CRP, Fibrinogen, Haptoglobin, erhöhte Komplementfaktoren wie C3 und C4 und erhöhte SAA-Werte. Diese Laborparameter helfen vor allem dabei, Differenzialdiagnosen, wie zum Beispiel virale Infekte oder Fibromyalgie auszuschließen. Zwischen den Schüben sollten die Entzündungswerte wieder im Normalbereich sein. Ist dies nicht der Fall, spricht dies für eine schlechte Einstellung des FMFs oder eine schwere Erkrankungsform ^{24,43}.

Durch das Fehlen spezifischer Labortests für das FMF, werden Diagnosekriterien als wichtiges Hilfsmittel eingesetzt ²⁴. Die Tel-Hashomer-Diagnosekriterien für FMF nach Livneh et al. 1997 ⁴⁴ haben bis heute ihre Gültigkeit, auch wenn sie nicht sicher auf alle Länder übertragbar sind. Um die Diagnose des FMF stellen zu können wird das Vorhandensein der folgenden Kriterien vorausgesetzt: eines von vier Hauptkriterien oder zwei von fünf Nebenkriterien oder ein Nebenkriterium plus fünf von allen zehn Zusatzkriterien oder ein Nebenkriterium plus vier der ersten fünf Zusatzkriterien. Die Sensitivität und Spezifität wird mit > 95% angegeben ^{24,44} (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Diagnosekriterien für das familiäre Mittelmeerfieber 44.

Hauptkriterien: (1-4)	Peritonitis (generalisiert)	Peritonitis (einseitig) oder Perikarditis	Monarthritis (Hüfte, Knie, Ellenbogen)	Fieber ohne andere Symptome	
Nebenkriterien: (1-5) Atypische Schübe, die mindestens eine der folgenden Lokalisationen betreffen	Abdomen	Brust	Gelenke	Beinschmerzen bei Belastung	Gutes Ansprechen auf Colchicin
Zusatzkriterien: (1-5)	Positive Familienanam- nese für FMF	Passender ethnischer Ursprung	Erkrankungs- beginn vor dem 20. Lebensjahr	Schwere Schübe, zwingende Bettruhe	Spontane Remission der Schübe
Zusatzkriterien: (6-10)	Symptomfreie Intervalle	Transiente inflammato- rische Immun- antwort mit mindestens einem abnormen Testresultat für Leukozyten- zahl, BSG, Serum- Amyloid-A und/oder Fibrinogen	Episodische Proteinurie/ Hämaturie	Laparotomie oder Appendektomie ohne Verbesserung der Beschwerden	Konsangui- nität der Eltern

Typische Schübe sind definiert als wiederkehrend (mindestens drei derselben Art), fieberhaft (Temperatur rektal mindestens 38 °C) und kurz (12 Stunden bis drei Tage).

Atypische Schübe sind definitionsgemäß schmerzhaft und rekurrente Schübe, die von typischen Schüben in einem oder zwei Punkten abweichen:

1. Kein Temperaturanstieg oder erhöhte Temperatur, jedoch unter 38 °C
2. Kürzere oder längere Schubdauer, jedoch nicht kürzer als sechs Stunden oder länger als 7 Tage
3. Abwesenheit einer Peritonitis während den Bauchschmerzattacken
4. Lokalisierte Bauchschmerzen
5. Arthritis in unspezifischen/nicht aufgeführten Gelenken

Schübe werden nur gezählt, wenn sie einer der oben genannten Definitionen zugeordnet werden können ⁴⁴.

Yalcinskaya et al. hat für Kinder neue Diagnosekriterien vorgeschlagen. Derzeit sind sie in ihrer Form nur für türkische Kinder mit zwei Mutationen im MEFV Gen verwendbar.

Mindestens zwei der fünf folgenden Kriterien müssen vorliegen:

1. Fieber
2. Bauchschmerzen
3. Brustschmerzen
4. Arthritis
5. Positive Familienanamnese

Die Kriterien 1.-4. müssen mindestens drei Mal als Schub mit einer Dauer von 6-72h vorkommen ^{24,45}.

Seit 2015 gibt es noch einen Vorschlag mit evidenzbasierten klinischen Kriterien zur leichteren Diagnostik der Fiebersyndrome. Symptome, deren An- oder Abwesenheit die Syndrome gegenseitig abgrenzen, wurden zusammengetragen und mit einem Score versehen (siehe Tabelle 4). Dies soll im klinischen Alltag eine Entscheidungsfindung und Einteilung bei Patienten, bei denen der Verdacht einer autoinflammatorischen Erkrankung im Raum steht, erleichtern ⁴⁶:

Tabelle 4: Klinische Diagnose-/Klassifikationskriterien am Beispiel von FMF und TRAPS

46

FMF		TRAPS	
Anwesenheit der Symptome	Score	Anwesenheit der Symptome	Score
Schubdauer < 2 Tage	9	Periorbitales Ödem	21
Brustschmerzen	13	Schubdauer > 6 Tage	19
Bauchschmerzen	9	Wandernder Hautausschlag	18
Türken, Armenier, nicht-Ashkenazi-Juden, Araber	22	Muskelschmerzen	6
Italiener, Spanier, Griechen	7	Positive Familienanamnese	7
Abwesenheit der Symptome		Abwesenheit der Symptome	
Aphthöse Stomatitis	9	Erbrechen	14
Urtikaria	15	Aphthöse Stomatitis	15
Lymphknotenschwellung	10		
Schubdauer > 6 Tage	13		
Cut-off	≥ 60	Cut-off	≥ 43

FMF: Familiäres Mittelmeerfieber. TRAPS: Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom.

Therapie

Das Ziel der Therapie des familiären Mittelmeerfiebers besteht vor allem darin, Schüben vorzubeugen, die chronische Entzündung zu reduzieren und die Entzündungsparameter im Normbereich zu halten, sowie die Entstehung einer Amyloidose und anderer Spätfolgen zu unterbinden ⁴⁷.

Die Behandlung besteht seit 1972 hauptsächlich aus der täglichen Einnahme von Colchicin ^{21,48}. Colchicin ist ein Spindelgift, das die Zellkernteilung hemmt und über entzündungshemmende und schmerzlindernde Eigenschaften verfügt. Es wird aus den Samen der Herbstzeitlose gewonnen und unter anderem bei FMF, Morbus Behcet und Gicht eingesetzt ^{49,50}.

Colchicin kann effektiv das Auftreten erneuter Schübe und durch Senkung der Entzündungsparameter die Entstehung chronischer Komplikationen, wie einer Amyloidose verhindern ^{31,51-53}. Die Prophylaxe mit Colchicin wird somit jedem Patienten, bei dem FMF diagnostiziert wird, empfohlen ^{24,43}. Die Startdosis, die auch langsam aufdosiert werden kann, beträgt bei allen Patienten ab > 10 Jahren 1,0-1,5 mg/d ^{31,54}. Persistiert die Schubanzahl oder bleiben die subklinischen Entzündungsparameter erhöht, so sollte die Colchicindosis bei Erwachsenen auf bis zu 3 mg/d oder die maximal verträgliche Dosis gesteigert werden ³¹.

Auftretende Nebenwirkungen der Colchicin-Therapie sind vor allem Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen ^{31,55}. Allerdings kann es bei einer Überdosierung auch zu einer lebensgefährlichen Intoxikation kommen. Um die gastrointestinalen Beschwerden gering zu halten, kann die Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt, die Dosis kurzzeitig reduziert oder Antidiarrhoika bzw. Spasmolytika als Adjuvantien verwendet werden ³¹. Die therapeutische Colchicindosis bei Amyloidose liegt bei FMF > 1,5 mg/d. Die Dosis wirkt vor allem nephroprotektiv bei Patienten, deren initialer Serumkreatininspiegel < 1,5 mg/dl beträgt. Mit dieser Dosis kann das Auftreten eines urämischen Stadiums signifikant um Jahrzehnte hinausgezögert werden ⁵⁵. Hierzu ist jedoch auch eine gute Compliance gefragt.

Bereits 1986 erkannte man, dass eine regelmäßige und kontinuierliche Einnahme von Colchicin eine Amyloidose verhindern und die meist vorhandene Proteinurie stabilisieren oder in wenigen Fällen auch zum Rückgang bringen kann ^{55,56}. Wird einmal die urämische

Phase erreicht, kann auch durch eine Steigerung der Colchicin-Therapie die Verschlechterung bis zum Nierenversagen in den folgenden Jahren nicht aufgehalten werden ⁵⁵.

Bis zu 5% der Patienten mit FMF sprechen nicht auf die Therapie mit Colchicin an oder müssen aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrechen ²¹. Als Non-Responder für Colchicin werden Patienten bezeichnet, die trotz der Einnahme von mindestens 2 mg Colchicin pro Tag oder der maximal tolerierten Dosis über mindestens 6 Monate weiterhin einen oder mehrere Schübe pro Monat erleiden ^{31,32}. Bei Patienten, die trotz guter Compliance und ausgereizter Therapie mit Colchicin keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung erreichen, sind Kombinationstherapien indiziert.

Durch die zentrale pathogenetische Bedeutung des Interleukin-1 β sind v.a. Interleukin-1 β -Antagonisten, wie Anakinra, Canakinumab und Rilonacept Therapieoptionen bei refraktären Patienten ^{31,50}. Mit Canakinumab ist ein IL-1 β -Antagonist seit 2016 auch zur Therapie des FMF zugelassen worden ⁵⁷.

Weitere Therapiemöglichkeiten sind Anti-TNF-Inhibitoren, die bisher in einer Studie bei Patienten mit Gelenksbeteiligung erfolgreich eingesetzt wurden ³¹ und Tocilizumab (Anti-IL-6-Antikörper) ⁵⁸. Auch Thalidomid wurde eine Zeit lang zur Behandlung eingesetzt und zeigte eine gute Wirksamkeit, jedoch waren die Nebenwirkungen beträchtlich und das Medikament wird deshalb nicht mehr zur Behandlung des FMF eingesetzt ²². Alle Alternativen sollten stets in Kombination mit Colchicin eingenommen werden, um das Risiko der Amyloidoseentstehung zu senken ^{31,53}

2.1.4 Spätkomplikation Amyloidose

Amyloidosen sind seltene Erkrankungen bei denen sich abnorme, fibrilläre Eiweißstrukturen (Amyloid) extrazellulär, an und um Zellen peripherer Nerven und Organe, ablagern, da das normalerweise lösliche Protein falsch gefaltet wird und es dadurch zu einer Aggregation kommt. Diese Ablagerungen können lokal oder systemisch auftreten ^{59,60}. Das Amyloid zeigt eine typische Doppelbrechung und kann mit der Kongorotfärbung in Gewebeproben gut nachgewiesen werden⁶¹. Durch die Ablagerungen kann es im Verlauf zu Funktionseinschränkungen der betroffenen Organe, wie zu einer

Kardiomyopathie, einem nephrotischen Syndrom oder einer autonomen Dysfunktion kommen ⁶² (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der wichtigsten Amyloidoseformen

	AA-Amyloidose	AL-Amyloidose	ATTR-Amyloidose (senile systemische Amyloidose)
Häufigkeit	Selten	Selten (1:100000), häufigste Form	Selten
Entstehung	Chronische Entzündung	Erkrankung der Plasmazellen	Hereditär (autosomal- dominant)
Verändert/Namensgebend	Serum-Amyloid-A	Immunglobulin- Leichtketten	Transthyretin
Akute-Phase-Protein	Ja	Nein	Nein
Anti-Akute-Phase-Protein	Nein	Nein	Ja
Beispiele betroffener Organe	Herz, Nieren, Magen- Darm-Trakt	Herz, Nieren	Herz, Nieren, Augen, ZNS
Assoziiert mit	Familiärem Mittelmeerfieber, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Morbus Crohn, ...	Lymphome wie das multiple Myelom oder Morbus Waldenström	Alterungsprozess
Folgen	V.a. Niereninsuffizienz	V.a. Herzinsuffizienz, autonome Dysfunktion bekannt	V.a. periphere sensomotorische Neuropathie, autonome Dysfunktion bekannt

Die Amyloidose gilt nach wie vor als gefürchtete Komplikation der unbehandelten Autoinflammation der FMF-Patienten⁴⁰. Patienten, die bereits an einer Amyloidose erkrankt sind, stellen sich meist mit einer asymptomatischen Proteinurie, einem nephrotischen Syndrom oder im schlechtesten Fall mit einem bereits vorliegenden Nierenversagen und anderen, bereits oben angesprochenen, Komplikationen vor ¹⁸.

Bei jeder chronisch-entzündlichen Erkrankung, die über viele Jahre aktiv ist, kann durch die oft dauerhaft erhöhten Entzündungsparameter, wie CRP und Serum-Amyloid-A (SAA) eine sogenannte Amyloid-A(AA)-Amyloidose auftreten ³¹. Serum-Amyloid A gehört, wie das hochdichte Lipoprotein (HDL), zu den Apolipoproteinen und wird zu einem großen Teil in der Leber produziert. Es ist ein Transportprotein für Cholesterin und ein Akute-

Phase-Protein und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Modulation von Entzündungen⁶³. CRP und SAA sind sensitive Akute-Phase-Proteine, die über IL-1, IL-6 und TNF- α reguliert werden und die zur Kontrolle der Erkrankungsaktivität bei FMF verwendet werden können³¹. Serum-Amyloid-A gilt hierbei als sensitivster Marker für eine subklinische Entzündung⁶⁴.

Die Akute-Phase-Proteine fallen zwar von selbst signifikant zwischen den Schüben ab, bleiben jedoch oft über dem Normalwert erhöht. Die regelmäßige Einnahme von Colchicin senkt die Entzündungsparameter zwischen den Schüben in den Normbereich ab und hält den Anstieg während den Schüben geringer⁴³. Um davon ausgehen zu können, dass eine gute Kontrolle der Entzündung vorliegt, sollte der durchschnittliche SAA-Wert langfristig unter 10mg/l gehalten werden. So kann ein Entstehen oder Fortschreiten einer Amyloidose verhindert werden³¹. Zur Früherkennung einer Amyloidose bei FMF sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, der Entzündungsparameter und der Nieren- und Leberwerte erfolgen. Weiters sollte der Urin auf eine pathologische Proteinurie untersucht werden³¹.

2.2 Autonome Dysfunktion

2.2.1 Definition

Das Nervensystem des Menschen lässt sich grob in ein zentrales (ZNS) und ein peripheres (PNS) System aufgliedern⁶⁵. Unter das periphere Nervensystem fallen wiederum das somatische und das vegetative Nervensystem. Das vegetative Nervensystem besteht aus⁶⁶:

- Sympathikus
- Parasympathikus
- Enterisches Nervensystem

Es ist im Gegensatz zum somatischen Nervensystem nicht steuerbar, also unwillkürlich. Deshalb wird es auch als autonomes Nervensystem bezeichnet⁶⁷. Störungen in diesem System werden als autonome Dysfunktionen bezeichnet.

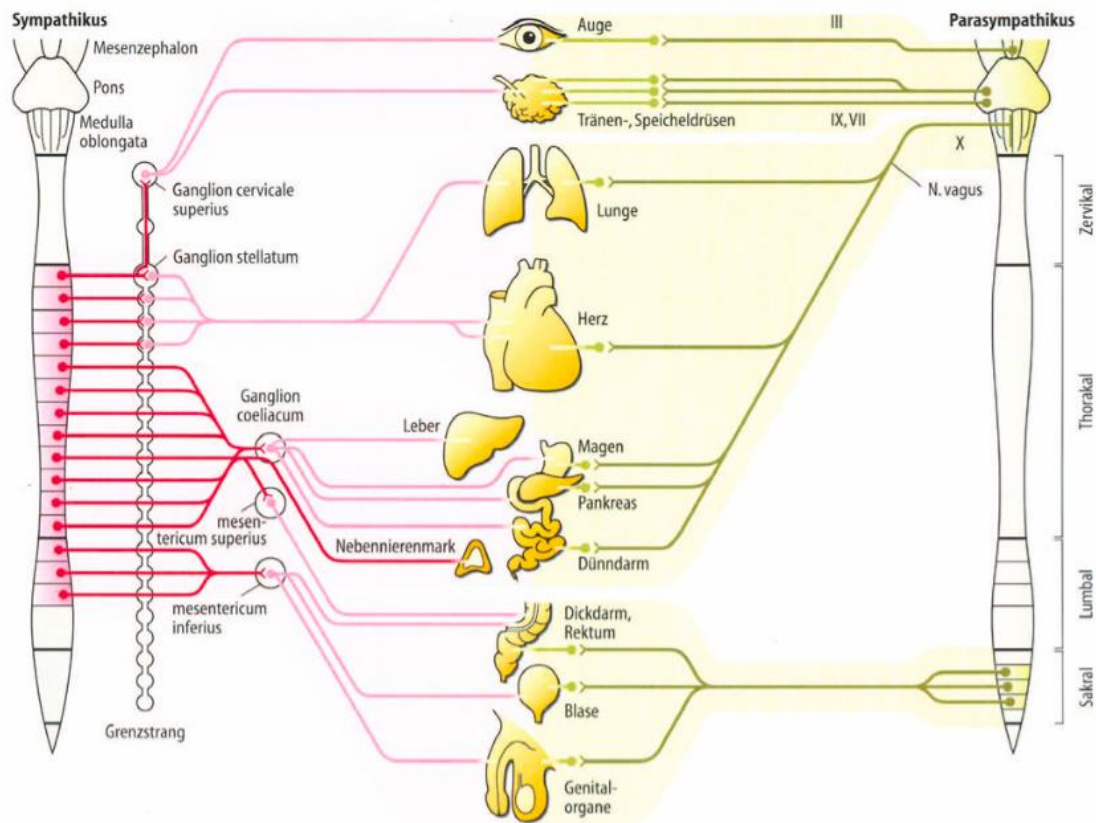


Abbildung 4: Peripheres vegetatives Nervensystem mit Sympathikus (rot) und Parasympathikus (gelb). Sympathikus: leistungsfördernder und aktivierender Teil („fight-or-flight“). Parasympathikus: erholungsfördernder Teil („rest-and-digest“) 68.

Das autonome Nervensystem steuert Vitalfunktionen wie die Herzfrequenz, die Atmung, die Verdauung und den Stoffwechsel. Des Weiteren werden zum Beispiel Funktionen wie die Schweißsekretion, die Pupillenmotorik, die Blasenfunktion oder auch das Blutgefäßsystem (Blutdruck) reguliert 67,69,70. Am Herzen steuern Parasympathikus und Sympathikus gemeinsam die Herzfrequenz, die kardiale Auswurfsleistung, die Myokardkontraktilität und die Konstriktion und Dilatation der Blutgefäße 71. Der Sympathikus gilt dabei als leistungsfördernder und aktivierender Teil („fight-or-flight“), der Parasympathikus als erholungsfördernder Teil („rest-and-digest“) 72. Das enterische Nervensystem ist ein eigener, unabhängiger Teil des Nervensystems, der jedoch auch von Sympathikus und Parasympathikus mitbeeinflusst und meistens zum autonomen System gezählt wird 73 (siehe Abbildung 4).

Eine autonome Dysfunktion kann durch viele Ursachen ausgelöst werden. Beispiele hierfür sind Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Parkinson oder chronisch-entzündliche

Rheumaerkrankungen, wie die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus erythematoses oder das FMF, wobei davon ausgegangen wird, dass unter anderem eine Amyloidose oder erhöhte inflammatorische Zytokine die Gründe für die Entstehung der autonomen Dysfunktion sind ^{71,74-78}.

2.2.2 Symptome der autonomen Dysfunktion

Die Symptome einer autonomen Dysfunktion können generell in jedem Bereich auftreten, der durch das autonome Nervensystem beeinflusst wird. Beispielsweise kann es zu Hypertension, zu Myokardischämien oder Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod kommen ⁷¹. Typische weitere Anzeichen sind Sehstörungen, gastrointestinale Beschwerden wie, Übelkeit, Völlegefühl, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Miktionsstörungen, Erektionsstörungen, Schweißregulationsstörungen, wie vermehrtes oder verringertes Schwitzen, Palpitationen oder auch Kreislaufprobleme ^{69,72,79}.

2.2.3 Potentielle Bedeutung der autonomen Dysfunktion für die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität

Bei Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis oder dem Diabetes mellitus, wurde in den letzten Jahren ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen ⁸⁰. Das Vorliegen einer autonomen Dysfunktion wird hierfür als mitverantwortlich angesehen. Diese kann sich durch eine anhaltende Entzündungsreaktion, eine Atherosklerose oder eine Amyloidose entwickeln, wobei die Inflammation selbst wiederum als einer der Auslöser für eine Atherosklerose oder Amyloidose gilt ^{76,79}.

Durch die Entzündung wird die Elektrophysiologie des Herzens gestört und eine Verschlechterung der Durchblutung herbeiführt, was eine große Rolle bei der Ausbildung von Herzrhythmusstörungen spielt ^{81,82}.

Neben den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen und Diabetes gelten eine autonome Dysfunktion und Störungen der ventrikulären Rückbildung (QT-Intervall) im EKG mittlerweile als zwei weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse ⁸¹.

Die autonome Dysfunktion beim Diabetes mellitus gilt als eine selten diagnostizierte Komplikation, die jedoch einen großen Einfluss auf kardiovaskuläre Funktionsstörungen,

wie der orthostatischen Hypotonie, der arteriellen Hypertonie, Myokardischämien, Myokardinfarkte und kardiale Arrhythmien hat ⁸⁰.

Bei Diabetespatienten fand man eine Korrelation zwischen einer hohen Aktivität inflammatorischer Zytokine und einem sympathovagalen Ungleichgewicht. Beim Gesunden sind das sympathische und parasympathische Nervensystem am Herzen perfekt aufeinander und dadurch auf die Anforderungen des Körpers abgestimmt. Durch das Zusammenspiel, kann die Füllung der Ventrikel, die Auswurfleistung sowie die Herzfrequenz so angepasst werden, dass in jeder Lebenslage eine ausreichende Durchblutung der Organe sichergestellt werden kann ⁷⁰.

In einer Studie über autonome Dysfunktion bei rheumatoider Arthritis wurde der Nachweis einer autonomen Pupillendysfunktion, ebenso wie die kardiovaskuläre autonome Dysfunktion, als Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit beschrieben. Beides deutet auf ein erhöhtes Risiko, Herzrhythmusstörungen zu erleiden, hin ⁸³.

2.2.4 Autonome Dysfunktion bei chronisch-entzündlichen Rheumaerkrankungen

In den letzten Jahren wurde bei einigen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythematoses oder der Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Morbus Wegener) eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems festgestellt ^{81,84}.

Eine kardiovaskuläre und pupillomotorische autonome Dysfunktion bei der rheumatoiden Arthritis wurde in mehreren Studien beschrieben ^{83,85}. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die einen reduzierten Schirmer-Test, also eine verringerte Tränenproduktion, aufwiesen, fand man einen Zusammenhang zu einer parasympathischen Dysfunktion der Pupille ⁸⁶.

Bei Patienten, welche unter Anti-Neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper(ANCA)-assoziierten Vaskulitiden, wie der Granulomatose mit Polyangiitis, litten, ergaben sich Hinweise einer autonomen Dysfunktion durch signifikant höhere Summscores in einem subjektiven Fragebogen (COMPASS31) im Vergleich zu Gesunden. In den Untergruppen bestanden signifikante Unterschiede im Bereich der Vasomotorik und der Blasenfunktion.

Diese Symptome der autonomen Dysfunktion zeigten sich unabhängig von der Krankheitsdauer oder dem Schweregrad der Erkrankung. Allerdings konnte in den meisten durchgeführten objektiven autonomen Testungen (E/I-Ratio, Hautleitwert, Blutdruckregulationstest) keine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden im Vergleich zu Gesunden gezeigt werden ⁸⁷. Lediglich in der pupillometrischen Testung in Ruhe und nach sympathischer Stimulation mittels Eiswassertest (Cold Pressor Test) zeigten sich signifikante Unterschiede in den parasympathischen Parametern, wie Amplitude, relative Amplitude und Kontraktionsgeschwindigkeit, jedoch nicht bei den sympathischen Parametern, wie der Dilatationsgeschwindigkeit der Pupille ⁸⁸.

2.2.5 Diagnostik der autonomen Dysfunktion

Symptome und Befunde einer autonomen Dysfunktion können subjektiv mit einem Fragebogen (z. B.: COMPASS31) abgefragt werden. Weiters gibt es einige nicht-invasive, objektive Untersuchungsmethoden, um eine autonome Funktionsstörung festzustellen. Daraus ergeben sich Testungen, wie die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse, der Messung der Blutdruckregulation im Eiswassertest (Cold Pressor Test) ^{89,90}, der Valsalva-Versuch, die 24h-Blutdruckmessung und die Pupillometrie ^{77,91-94}. Einige dieser Methoden wurden in unserer Arbeit verwendet:

COMPASS31

Der verwendete Fragebogen COMPASS31 ist ein einschätzendes Instrument für die Funktion des autonomen Nervensystems, der subjektiv die Beschwerden des Patienten wiedergibt. Er enthält 31 Fragen, die in sechs Bereiche der autonomen Funktionen gegliedert sind: Orthostase, Vasomotorik, Sekretomotorik, gastrointestinale Funktionen, Blasenfunktion und Pupillomotorik ⁹⁵. Im Jahre 2015 wurde von einer Arbeitsgruppe der Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, aus zwei bereits bestehenden Fragebögen zur Erfassung der Funktion des autonomen Nervensystems neu ausgearbeitet. Aus dem Autonomic Symptom Profile (ASP), der aus 196 Fragen besteht, und aus dem bereits darauf basierenden COMPASS mit 72 Fragen, entstand der überarbeitete und gekürzte

Fragebogen COMPASS31, der weniger zeitaufwändig und trotzdem valide und reliabel die autonome Funktion des Nervensystems widerspiegelt ⁹⁵.

Im Vergleich zu den Vorläufern wurden beim COMPASS31 manche Bereiche enger gefasst oder weggelassen. Somit wurden zum Beispiel unter den Bereich „gastrointestinale Funktionen“ die Bereiche Obstipation, Diarrhoe und die Magenatonie mit Völlegefühl zusammengefasst ⁹⁶. Des Weiteren wurde die Auswertung der neuen Version vereinfacht. Für jede Frage werden 0-3 Punkte vergeben, der jeweilige Bereich wird mit einem Gewichtungsfaktor multipliziert. Danach werden die sechs einzelnen Untergruppen addiert, damit schlussendlich ein Summenscore von 0-100 erreicht wird. Je mehr Punkte erreicht werden, desto stärker sind die Symptome ⁹⁶.

Pupillometrie

Die Pupillometrie ist eine etablierte Messmethode für autonome Dysfunktionen. Sie gilt als einfach durchführbar, sicher, nicht-invasiv, reproduzierbar und gibt wichtige Informationen über die Pupillenfunktion. Man geht davon aus, dass mit der Pupillometrie eine beginnende autonome Dysfunktion festgestellt werden kann ⁹⁷. Aussagekräftige sympathische und parasympathische Messparameter wurden festgelegt und die Methode erfreut sich immer größerer Beliebtheit. Beispielsweise für Patienten mit Diabetes mellitus mit einer kardialen autonomen Dysfunktion stellte man im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus ohne kardiale autonome Dysfunktion und gesunden Kontrollen, signifikante Unterschiede in der Pupillenfunktion fest ⁹⁸. Zusätzlich können bei der Pupillometrie stressende Faktoren wie z.B. durch Eiswasser vermittelte Schmerzreize in die Messung mit einbezogen werden.

Blutdruckregulation

Der Blutdruck und Puls wird durchwegs an die Belastung des Körpers angepasst, um eine ausreichende Durchblutung aller Organe gewährleisten zu können. Zum Beispiel wird beim Aufstehen oder bei Schmerzreizen der Sympathikus aktiviert und der Blutdruck steigert sich ⁹⁹. So können bei der Untersuchung der Blutdruckregulation, ähnlich wie bei der Pupillometrie, stressende Faktoren, wie zum Beispiel durch Eiswasser vermittelte Schmerzreize in die Messung mit einbezogen werden. Mit dem Verfahren, bei dem der Proband eine Hand für bis zu fünf Minuten in Eiswasser hält, wird der sympathische Anteil des autonomen Nervensystems geprüft ¹⁰⁰. Beim Gesunden sollte der Blutdruck um 15-20

mmHg ansteigen und die Herzfrequenz abnehmen. Δ Blutdruckwerte < 10 mmHg werden als pathologisch gewertet ¹⁰¹.

Herzfrequenzvariabilität

Unter der Herzfrequenzvariabilität versteht man die Schwankungen der Herzfrequenz, die von einem Schlag zum nächsten auftreten. Sie können über einen kurzen Zeitraum, wie in dieser Arbeit, oder über einen längeren Zeitraum, wie zum Beispiel für 24h, mithilfe eines computerunterstützten EKG-Gerätes gemessen werden. Die Reproduzierbarkeit wird bei beiden Verfahren als sehr gut bezeichnet ¹⁰².

Die HRV spiegelt die Fähigkeit des Herzens wider, auf physiologische und äußere Stimuli durch das Zusammenspiel aus Sympathikus und Parasympathikus, adäquat zu reagieren. So kann diese zur Messung der Aktivität und Funktion des sympathischen und parasympathischen Nervensystems eingesetzt werden ^{103,104}.

Für die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität können Zeit- oder Frequenzanalysen verwendet werden. Bei der in dieser Arbeit verwendeten Zeitanalyse, werden die Intervalle der Herzaktion über die Zeit ermittelt. Daraus können Parameter wie Mittelwerte, Standardabweichungen oder die E/I-Ratio berechnet werden. In Abhängigkeit der Atmung schwanken die Herzfrequenzwerte beim Gesunden um mehr als 15 pro Minute. Werte unter 10 pro Minute gelten als pathologisch ¹⁰². Durch die langsame und vertiefte Atmung (Deep Breathing Test) wird die Herzfrequenzvariabilität beeinflusst. Dadurch kann der parasympathisch-kontrollierte Anteil bewertet werden ^{88,105}. Dies wird unter anderem bei der Bestimmung der E/I-Ratio ausgenutzt, wobei eine bestimmte Anzahl von Atemzyklen festgelegt wird. Der mittlere Quotient aus den längsten und kürzesten RR-Intervalle jedes Atemzyklus, ergibt den E/I-Quotient. Dieser Wert ist unabhängig von der Herzfrequenz des Probanden ¹⁰¹.

Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität ist ein wichtiges Merkmal einer kardialen autonomen Dysfunktion und ist ein isolierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ^{106,107}. Unter anderem bei der diabetischen autonomen Dysfunktion gilt die Verminderung der HRV als klassischer Befund ¹⁰⁸.

Hautleitwert

Der Hautleitwert ist der Kehrwert des Hautwiderstands und wird durch Stress und emotionale Belastung verändert. Mit steigender Schweißproduktion steigt auch der

Hautleitwert. Der Schweißstatus bzw. der Hautleitwert kann so ein Indikator für eine autonome Dysfunktion sein ¹⁰⁹. In einer chinesischen Studie konnte ein signifikant verminderter Hautleitwert bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden ¹¹⁰.

3 Zielsetzung

Aufgrund der Erkenntnisse, die für die autonome Dysfunktion bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen existieren, ist hypothetisch von einer bei FMF-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen generell häufigeren Prävalenz von autonomen Dysfunktionen auszugehen ^{85,88,98}. Bisherige Untersuchungen zur autonomen Dysfunktion bei FMF haben allerdings teils widersprüchliche Resultate gezeigt ^{76,111-113}. Gründe dafür sind teils kleine Kohorten sowie die Fokussierung auf einzelne Testverfahren. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung einer FMF-Kohorte sowie alters- und geschlechtsgemachter Kontrollen auf das Vorliegen autonomer Dysfunktionen mittels moderner und etablierter Verfahren.

Für die Arbeit abgeleitete Hypothesen waren:

1. Patienten mit FMF haben häufiger Symptome einer autonomen Dysfunktion.
2. Bei Patienten mit FMF lässt sich mittels Testverfahren häufiger eine autonome Dysfunktion nachweisen als bei gesunden Kontrollen.

Damit könnte die chronische Entzündung und die damit in Verbindung stehende Entwicklung einer systemischen Amyloidose in Zusammenhang mit einer autonomen Dysfunktion gestellt werden und über Parameter wie zum Beispiel der Herzfrequenzvariabilität Rückschlüsse auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit FMF gezogen werden.

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchungskollektiv

Die Patienten wurden aus dem Patientenstamm der Rheumaeinheit München der Universität München rekrutiert und stammten ursprünglich zum Großteil aus dem türkischen oder arabischen Raum. Patienten, die an einer aktiven FMF-Erkrankung leiden wurden ebenso wie Patienten, die sich in Remission befinden, eingeschlossen.

Erkrankungsdauer, Organbefallsmuster und Art der laufenden immunsuppressiven Therapie waren nicht für den Ein- beziehungsweise Ausschluss relevant.

Die Patienten wurden mit gesunden Kontrollen verglichen, die keine Medikamente einnahmen und weder an physischen oder psychischen Erkrankungen litten. Es wurde darauf geachtet, die Patienten und Kontrollen in Bezug auf das Alter und Geschlecht zu „matchen“.

4.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten genauso wie Kontrollen, die eine fehlende Einverständniserklärung aufwiesen, unter 18 Jahren alt waren oder an Erkrankungen litten beziehungsweise Medikamente einnehmen mussten, die das autonome Nervensystem mitsamt ihren Folgen ungünstig beeinflussen könnten.

Somit wurden alle Personen ausgeschlossen, die Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit, Malignome, fortgeschrittene Leberinsuffizienz, primär neurologische Erkrankungen, wie entzündliche ZNS-Erkrankungen oder neurodegenerative Erkrankungen, Hypo- oder Hyperthyreose aufwiesen. Des Weiteren wurden weder adipöse Patienten, Schwangere, urämische Patienten, noch solche, die an einem Vitamin B12 oder Folsäure-Mangel litten, in die Studie aufgenommen.

Weiters wurden alle Personen, die Medikamente einnahmen, die auf die Blutdruckregulation oder Herztätigkeit wirken, von der Studie ausgeschlossen (z.B. β -Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten).

4.3 Untersuchungsablauf

Geeignete Patienten und Kontrollen wurden entweder durch ein Telefonat oder persönlich für die Studie rekrutiert. Alle Teilnehmer wurden persönlich und ausführlich über die Testungen aufgeklärt. Bei Zustimmung und unterschriebener Patienteneinverständniserklärung wurde ein zeitnahe Termin für die Messungen im Klinikum Großhadern vereinbart.

Die Untersuchungen am Klinikum Großhadern gliederten sich in die drei Abschnitte:

1. Ausfüllen der Fragebögen
2. Pupillometrische Messung
3. Vegetative Messung

Bei den Patienten erfolgte zusätzlich eine Blutentnahme in der Rheumaeinheit im Zuge eines Kontrolltermins. Die gesunde Kohorte füllte lediglich einen der vier Fragebögen, den COMPASS31, aus. Die pupillometrische und vegetativen Messungen wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt.

Die Testungen im Klinikum Großhadern wurden immer am späten Nachmittag zwischen 16:00 und 18:00 Uhr durchgeführt, damit eine eventuelle tageszeitliche Schwankung der Aktivität des Sympathikus und Parasympathikus als Störfaktor ausgeschlossen werden konnte.

Für die Pupillometrie und die vegetative Messung wurden mit Auf-, Abbau, schrittweiser Erklärung und Ausführung jeweils etwa 50-60 Minuten eingeplant, was zu einem totalen Zeitaufwand für einen Probanden von knapp zwei Stunden im Klinikum Großhadern führte.

4.4 Fragebögen

4.4.1 COMPASS31

Wir verwendeten eine deutsche Version des COMPASS31-Fragebogens, die bereits in einer vorherigen Studie verwendet wurde ¹⁰⁷. Auf die Vollständigkeit bei den Angaben in den Fragebögen wurde geachtet (Fragebogen im Anhang).

4.4.2 Krankheitsaktivität und Epidemiologie

Die Krankengeschichte, sowie die Familien- und Medikamentenanamnese der Patienten wurde mittels Fragebogen festgehalten (Fragebogen im Anhang). Die Kontrollen wurden vor der Aufnahme in die Studie mündlich bezüglich Vorerkrankungen, Familien- und Medikamentenanamnese befragt.

4.5 Autonome Funktionstestung

Zur Bestimmung der autonomen Funktion wurden die folgenden wesentlichen objektiven Parameter aus den vier unten beschriebenen Messungen gezogen:

- Pupillendurchmesser, Dilatations- und Kontraktionsgeschwindigkeit der Pupille während des Lichtreflexes zur Messung parasymphischer und sympathischer Aktivität
- Blutdruckregulation auf Schmerzreize beim Eiswassertest/Cold Pressor Test (CPT) zur Messung sympathischer Aktivität
- Herzfrequenzvariabilität (E/I-Ratio) während der metronomischen Atmung/Deep Breathing Test (DBT) zur Messung parasymphischer Aktivität
- Hautleitwertveränderungen (SCL) während der Lösung von Rechenaufgaben (Stressreiz) zur Messung sympathischer Aktivität

4.5.1 Pupillometrie

Die Pupillometrie und der Blutdruckregulationstest fanden gleichzeitig in einem ruhigen, abgedunkelten Raum statt.



Abbildung 5: Pupillometrie mit Blutdruckregulationstest.

Der Proband nahm auf einem Stuhl Platz und legte seinen Kopf so in die Vorrichtung des Gerätes ab, dass das Kinn in einem Stützhalter lag und die Stirn den oberen Rahmen berührte.

Bereits während der Vorbereitungszeit wurde der Raum abgedunkelt, damit die Augen mindestens zehn Minuten Zeit hatten, sich an die vorherrschende Dunkelheit zu gewöhnen. Die einzigen Lichtquellen waren eine stark abgedunkelte Tischlampe rechts und der ebenfalls so weit wie möglich abgedunkelte, für die Messaufzeichnungen notwendige, Laptop links des Patienten. So konnte davon ausgegangen werden, dass beide Augen gleich viel Restlicht abbekamen und somit die gleichen Ausgangsbedingungen hatten. Während den Messungen sollte der Proband einen möglichst gerade hinter dem Untersucher liegenden, entfernten Punkt fixieren (siehe Abbildung 5).



Abbildung 6: Pupillendurchmesser in der Pupillometrie.

Für die Pupillometrie wurde das Gerät Compact Integrated Pupillograph (CIP, AMTech, GmbH Heidelberg, Deutschland) verwendet. Hiermit kann unter Verwendung von Infrarotlicht das Verhalten der Pupille in Ruhe oder während eines Lichtreizes am Computer aufgezeichnet und analysiert werden. Mit dem CIP wurden der mittlere Pupillendurchmesser in Ruhe und die Reaktion auf einen zwei Sekunden andauernden Stimulus durch Licht (10000 cd m^{-2}), also der Lichtreflex, gemessen. Der initiale Pupillendurchmesser (mm), die Amplitude (mm), die relative Amplitude (mm), die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit (mm/s) und die späte Dilatationsgeschwindigkeit (mm/s) wurden aufgezeichnet. Die Messung gliederte sich in eine Stressphase und Ruhemessungen davor und danach. Mit dem Pupillendurchmesser und der späten Dilatationsgeschwindigkeit wurde die sympathische Innervation, mit der absoluten und relativen Lichtreflexamplitude, sowie der Kontraktionsgeschwindigkeit der Pupille, die parasymphatische Innervation gemessen ^{101,114} (siehe Abbildung 6).

Begonnen wurde mit den Ruhemessungen am rechten, anschließend am linken Auge, um etwaige Differenzen der Augen zu erkennen. Dabei wurden zuerst der Pupillendurchmesser und im Anschluss daran die Lichtreaktion bestimmt. Jede einzelne Messung wurde mindestens drei Mal durchgeführt, um einen aussagekräftigen Mittelwert zu erzielen. Für die Stressphase mit Eis wurde nur das linke Auge vermessen. Die

Stressphase dauerte insgesamt neun Minuten. Fünf Minuten davon hatte der Patient seine linke Hand in einem Behältnis mit Eiswasser. In Ruhe, sofort nach dem Eintauchen, in Minute 2, in Minute 5, nach dem Herausnehmen und in Minute 8 wurde jeweils mindestens drei Mal der Lichtreflex gemessen. Aus diesen Werten wurde der Mittelwert ermittelt. Anschließend an die Stressphase wurden nochmals an beiden Augen der Pupillendurchmesser und der Lichtreflex in Ruhe bestimmt.

4.5.2 Blutdruckregulationstest mit Eiswasser (Cold Pressor Test)

Zeitgleich zur Pupillometrie wurde die Messung der Blutdruckregulation im Eiswassertest durchgeführt. Der Proband hatte am rechten Oberarm ein Omron M500 Blutdruckmessgerät (Omron Healthcare Europe B.V., Scorpius 33, 2132 LR Hoofddorp, P.O.Box 2050 2130 GL Hoofddorp, Netherlands), angelegt und die linke Hand in dem oben bereits erwähnten Gefäß mit Eiswasser. Das zerstoßene („crushed“) Eis wurde jeweils kurz vor der Messung aus dem Labor des Klinikums geholt und mit kaltem Wasser in dem Gefäß vermischt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Menge an Eis und Wasser immer gleich war. In den gleichen festgelegten Abständen wie bei der Pupillometrie bereits erwähnt, wurde der Blutdruck am rechten Oberarm des Probanden gemessen. Dabei wurde dieser dazu angehalten, normal und ohne Frequenzveränderung weiter zu atmen, um einen Valsalva-Effekt zu vermeiden.

Jeweils kurz vor der nächsten Blutdruckmessung wurde die numerische Rating-Skala abgefragt, die den Probanden vor Beginn der Messung erklärt wurde. Diese Skala ist ähnlich wie die visuelle Analogskala (VAS), die eine schnelle und valide Möglichkeit darstellt, das aktuelle Schmerzempfinden eines Menschen einzuordnen ¹¹⁵. Bei der numerischen Rating-Skala gibt es Werte zwischen 0-10, wobei „0“ für „kein Schmerz“ und „10“ für „am Stärksten vorstellbare Schmerzen“ steht ¹¹⁶.

4.5.3 Herzfrequenzvariabilität während metronomischer Atmung (Deep Breathing Test)

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität (E/I-Ratio) während der metronomischen Atmung und die Messung des Hautleitwerts fanden wiederum gleichzeitig in einem ruhigen Raum in der Neurologie des Klinikums Großhadern statt.

Das verwendete Gerät SUEmpathy 100 (SUESS Medizin-Technik GmbH, Mittelstraße 9, 08280 Aue, Deutschland) ist ein Messinstrument für die neurokardiale Funktionsdiagnostik, mit dem der Wechsel von Sympathikus und Parasympathikus und somit das vegetative Nervensystem unter Ruhe und Belastungsbedingungen gemessen und analysiert werden kann.

Mit dem SUEmpathy wurde das Elektrokardiogramm (EKG), der Hautleitwert und die In- und Expiration aufgezeichnet. Das System zeichnet je nach Programm automatisch das EKG, den Hautleitwert oder die Atmungszyklen auf und gibt Daten, wie die mittlere Herzfrequenz oder RR-Intervalle zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität, an ¹¹⁷.

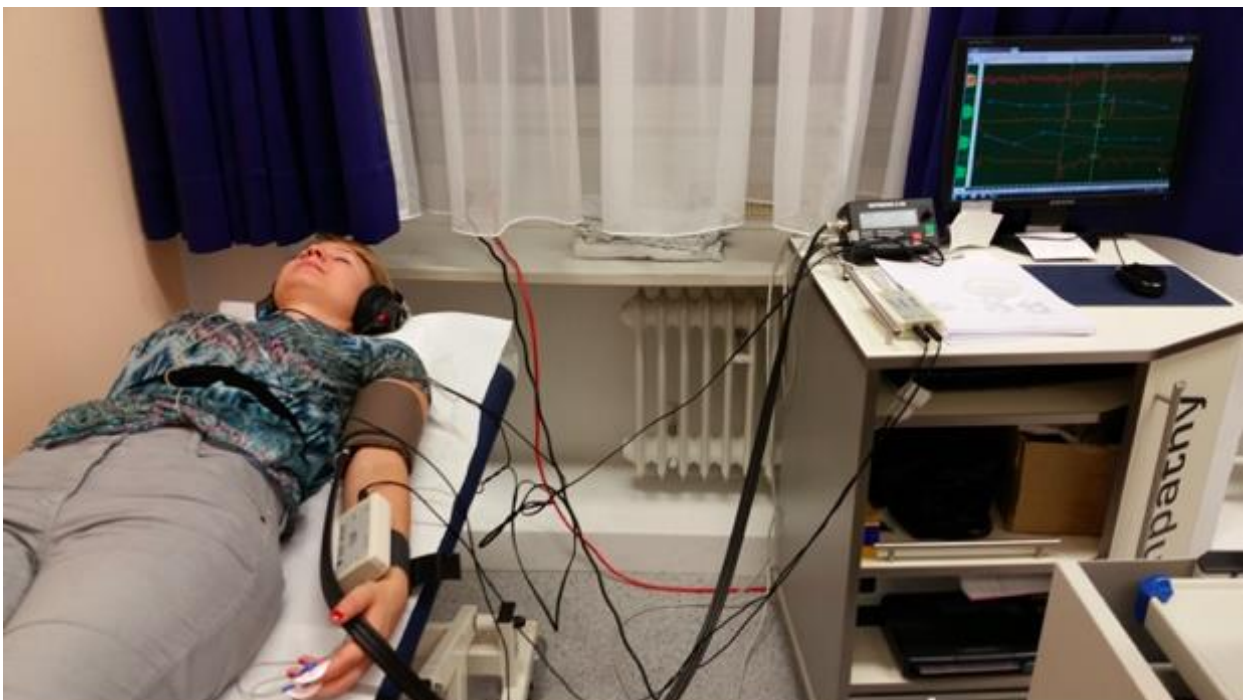


Abbildung 7: Metronomische Atmung und Hautleitwertbestimmung.

Für beide Messungen lag der Proband entspannt auf einer Untersuchungsliege. Es wurden ein Omron M500 Blutdruckmessgerät (Omron Healthcare Europe B.V., Scorpius 33, 2132 LR Hoofddorp, P.O.Box 2050 2130 GL Hoofddorp, Netherlands), das am rechten Oberarm angebracht wurde, ein Atemsensor, der über einen Gurt so an der unteren Thoraxapertur angelegt wurde, dass die Atmung erfolgreich gemessen werden konnte, ein 3-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) des SUEmpathy, das aus drei Elektroden bestand, die links und rechts im ersten Interkostalraum in der Medioklavikularlinie und im fünften Interkostalraum links in der Axillarlinie angebracht wurden und die zwei Elektroden, für den Hautleitwert, die am zweiten und dritten Finger der linken Hand befestigt wurden, verwendet. Bei der ersten Messung erhielten die Probanden zusätzlich einen Kopfhörer, über den die Patienten das Kommando zum Ein- und Ausatmen während der metronomischen Atmung erhielten. Die korrekte Ableitung der Parameter wurde vor Durchführung der Messungen kontrolliert (siehe Abbildung 7).

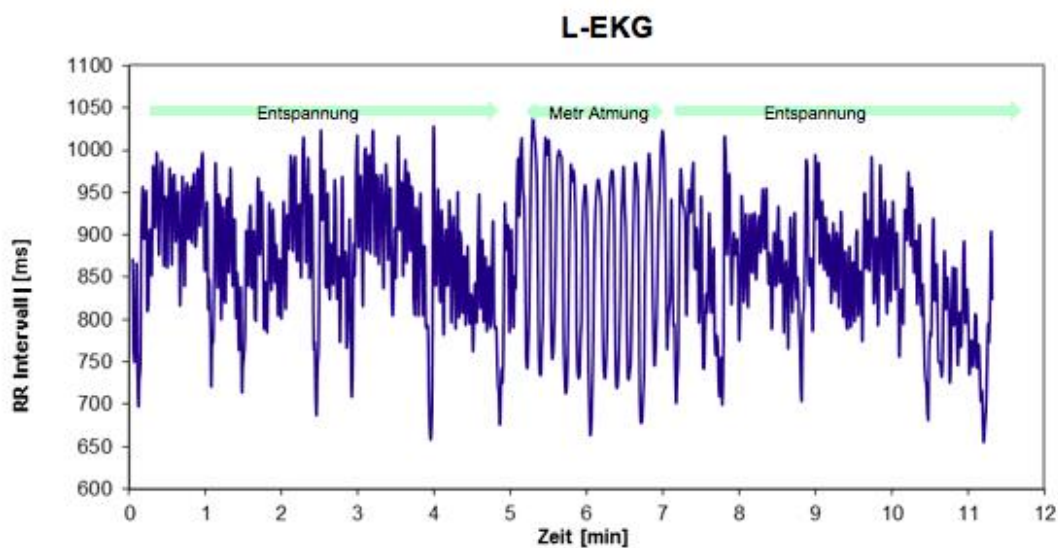


Abbildung 8: Deep Breathing Test mit Entspannungsphase (Minute 0-5) – metronomischer Atmung (Vagusaktivierung) (Minute 5-7) – Entspannungsphase (Minute 7-12); zur Berechnung der E/I-Ratio (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Veronika Rauschel).

Begonnen wurde mit der Herzfrequenzvariabilität während der metronomischen Atmung. Nachdem der Proband eine Ruhephase von fünf Minuten hatte, startete von Minute fünf bis sieben die Anleitung über den Kopfhörer zur vorgegebenen Atmung. Der Patient wurde über den Kopfhörer dazu animiert langsam ein- und auszuatmen. In einer Minute sollten

sechs Atemzüge stattfinden. Somit sollte der Patient in zwei Minuten 12-mal ein- und ausatmen. Nach diesen zwei Minuten folgte wiederum eine fünf minütige Ruhephase. Dabei wurde auf eine saubere EKG-Aufzeichnung geachtet, damit daraus das mediane Verhältnis des längsten und kürzesten Abstands zwischen zwei R-Zacken (R-R-Intervall) jedes Atemzyklus, der sogenannte E/I-Ratio und somit die Herzfrequenzvariabilität, berechnet werden konnte (siehe Abbildung 8).

4.5.4 Hautleitwert (SCL)

Im Anschluss daran folgte die Messung der Hautleitveränderung auf einen Stressreiz (Rechnen). Dem Patienten wurde der Kopfhörer wieder abgenommen und der Beginn der neuen Messung mit einer fünfminütigen Ruhephase („Baseline“) eingeleitet. Während der fünften Minute wurde dem Patienten erklärt, dass er ab der sechsten Minute rechnen müsse (Antizipation) und dabei eine zweistellige schnellstmöglich von einer vierstelligen Zahl abziehen solle. Dreieinhalb Minuten wurden Rechenaufgaben gestellt (Stressphase), worauf wieder eine fünfminütige Ruhepause (Erholungsphase) folgte (siehe Abbildung 9). Insgesamt dauerten beide Messungen etwa 25, mit Auf- und Abbau etwa 60 Minuten.

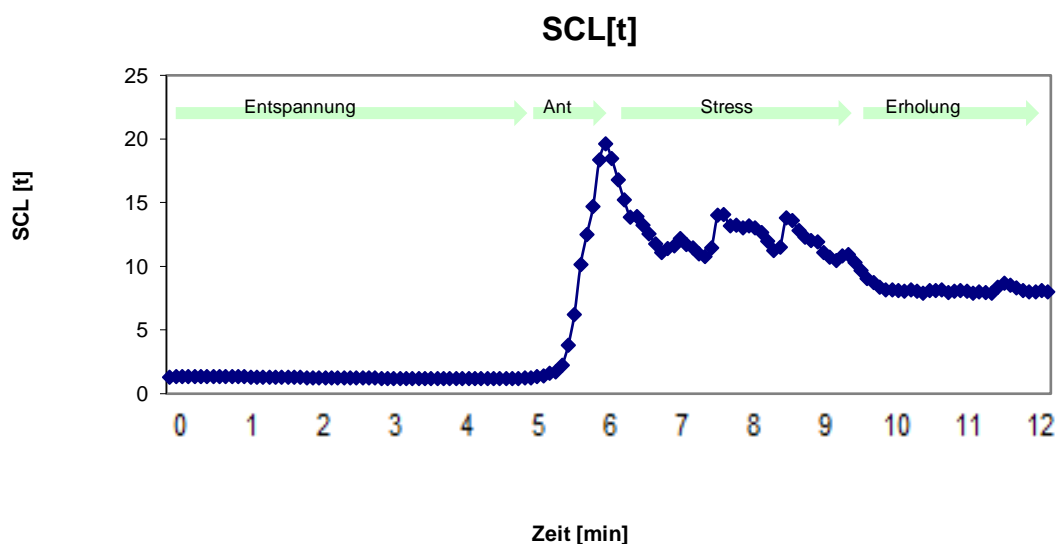


Abbildung 9: Bestimmung des tonischen Hautleitwerts in einer Entspannungs-, Antizipations-, Stress- und Erholungsphase (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Veronika Rauschel).

4.6 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden Excel und das „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS, Version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, USA). verwendet. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test festgestellt. Nicht normalverteilte Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet; normalverteilte Variablen wurden mit dem t-Test berechnet. Für ordinalskalierte oder nicht normalverteilte Daten wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient verwendet, für metrische Daten oder normalverteilte Daten der Pearsons Korrelationskoeffizient. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um Unterschiede von kategorialen Variablen zwischen Patienten, Kontrollen und Subgruppen zu untersuchen. Um die Subdomänen des COMPASS31 zu vergleichen, wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen angepasst ($p < 0.008$), da der COMPASS31 lediglich als Summenscore validiert ist. Alle Patienten und Kontrollen wurden über das Vorgehen frühzeitig aufgeklärt und von allen Teilnehmern liegt eine unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität in München geprüft und genehmigt.

5 Ergebnisse

5.1 Studienpopulation

25 FMF Patienten und 25 alters- und geschlechtsgematchte gesunde Kontrollen wurden in die Studie einbezogen und durchliefen den COMPASS31 Fragebogen und die autonome Funktionsprüfung. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 37,4 Jahre \pm 8,7; das mittlere Alter der Kontrollen betrug zum Zeitpunkt der Messung 34,3 Jahre \pm 10,8. In der Studie waren mehr Frauen vertreten. Alter und Geschlecht in beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. 72% der Patienten waren türkischer Abstammung. Weiters wurden u. a. Griechen, Armenier und Iraner in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 10).

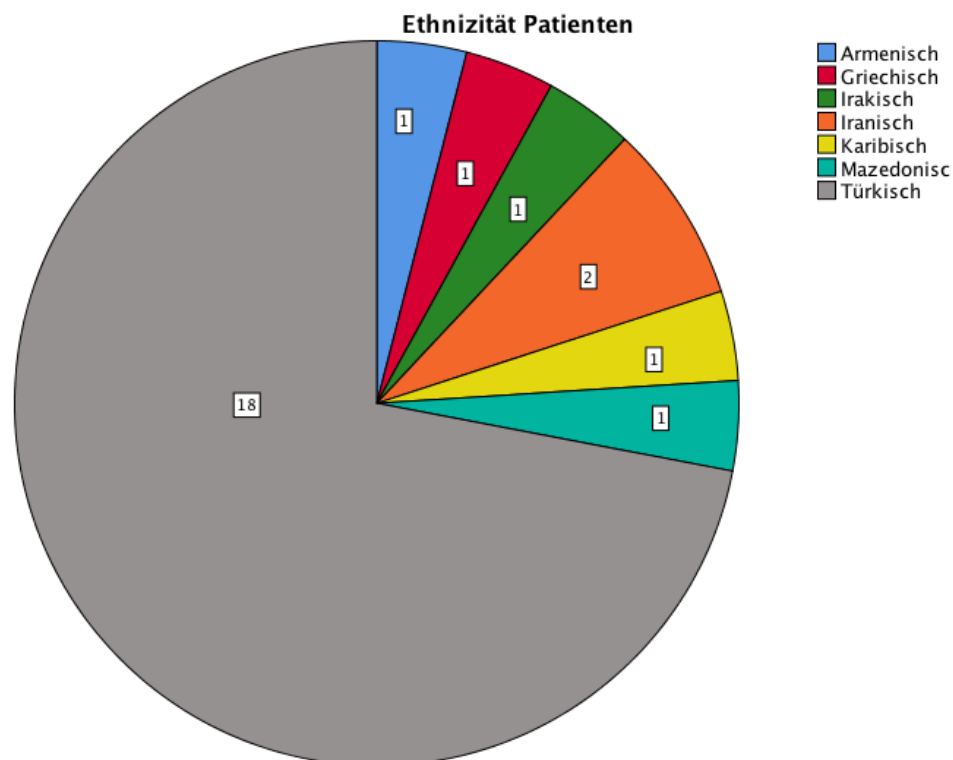


Abbildung 10: Ethnizität der FMF-Patienten.

Alle Patienten erfüllten die FMF-Klassifikationskriterien. Die molekulargenetische Testung war bei allen, außer einem getesteten Patienten, positiv. Homozygot waren 40 % der Patienten; heterozygot 24 %, compound heterozygot 32 %. Die SAA-Werte waren

unter laufender Therapie auf Werte von $28,17 \pm 79,07$ mg/l erhöht (Normwert < 5 mg/l) und bei 8 % der Patienten lag eine manifeste Amyloidose vor.

Als typische klinische Symptome gaben die Patienten vor allem Fieber, Peritonitis, Pleuritis und Myalgien/Arthralgien an.

84 % der Patienten nahmen Colchicin ein und 48 % sprachen gut darauf an. Die mittlere Colchicindosis lag bei $1,4 \pm 0,8$ mg/Tag. 32 % der Patienten bekamen eine Add-On-Therapie mit Anakinra. Patienten mit einer Add-On-Therapie waren eher homozygot, als Patienten mit einer Monotherapie mit Colchicin. Eine Übersicht über die Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpopulation.

	Patienten (n = 25)	Kontrollen (n = 25)	Signifikanzwert (p)
Geschlecht m/w	12/13	10/15	0,776
Alter (Jahre ± SD)	37,44 ± 8,72	34,26 ± 10,77	0,227
Alter bei Diagnose (Jahre ± SD)	18,00 ± 10,56		
Krankheitsdauer (Jahre ± SD)	19,44 ± 12,71		
Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	30,88 ± 12,13		
VAS global (± SD)	20,21 ± 32,08		
VAS Schmerzen Schub (± SD)	79,36 ± 27,07		
VAS Schmerzen ohne Schub (± SD)	20,96 ± 30,96		
SAA unter Therapie (mg/l ± SD)	28,17 ± 79,07		
Ethnizität % (n)			
Türkisch	72% (18)		
Iranisch	8% (2)		
Andere	20% (5)		
Genetik % (n)			
Heterozygot	24 % (6)		
Homozygot	40 % (10)		
Compound	32 % (8)		
Negativ	4 % (1)		
Positive Familienanamnese % (n)	72 % (18)		
Schübe/Monate			
<2	44 % (11)		
>2	56 % (14)		
Schubdauer %(n)			
0-4 Tage	60 % (15)		
> 4 Tage	40 % (10)		
Klinische Manifestationen % (n)			
Fieber	80 % (20)		
Allgemeinsymptome	24 % (6)		
Peritonitis	76 % (19)		

Fortsetzung Tabelle 6

Übelkeit/Erbrechen	16 % (4)		
Cephalgien	16 % (4)		
Pleuritis	80 % (20)		
Lymphknotenschmerzen	4 % (1)		
Arthralgien/Myalgien	56 % (14)		
Arthritis	52 % (13)		
Palpitationen	24 % (6)		
Augenbeschwerden	60 % (15)		
Exantheme	28 % (7)		
Pharyngitis	0 % (0)		
Aphthen	8 % (2)		
Therapie % (n)			
Schmerzmittelbedarf	52 % (13)		
Colchicin	84 % (21)		
Colchicin-Dosis mg	0,5mg: 12 % (3), 1mg: 32 % (8), 1,5mg: 28 % (7), 2mg: 4 % (1), >3mg: 8 % (2)		
Colchicin-Response	48 % (12)		
Anakinra	32 % (8)		
Andere (TNF-Blocker, Tocilizumab) (%)	8% (2)		
Weitere Parameter % (n)			
ProBNP-Erhöhung	16 % (4)		
SAA-Erhöhung unter aktueller Therapie	48 % (12)		
Amyloidose	8 % (2)		
Albuminurie	20 % (5)		
Hepatosplenomegalie	40 % (10)		

5.2 Symptome autonomer Dysfunktion (COMPASS31)

In der Auswertung des COMPASS31-Fragebogens zeigten sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtscores ($23,7 \pm 15,5$ versus $1,7 \pm 8,5$, $p = 0,024$) (siehe Abbildung 11). Der Unterschied blieb auch nach dem Ausschluss der gastrointestinalen Subdomäne signifikant. Dies wurde durchgeführt, da die Patienten oft gastrointestinale Beschwerden aufgrund von Serositiden oder einer Colchicin-Therapie haben.

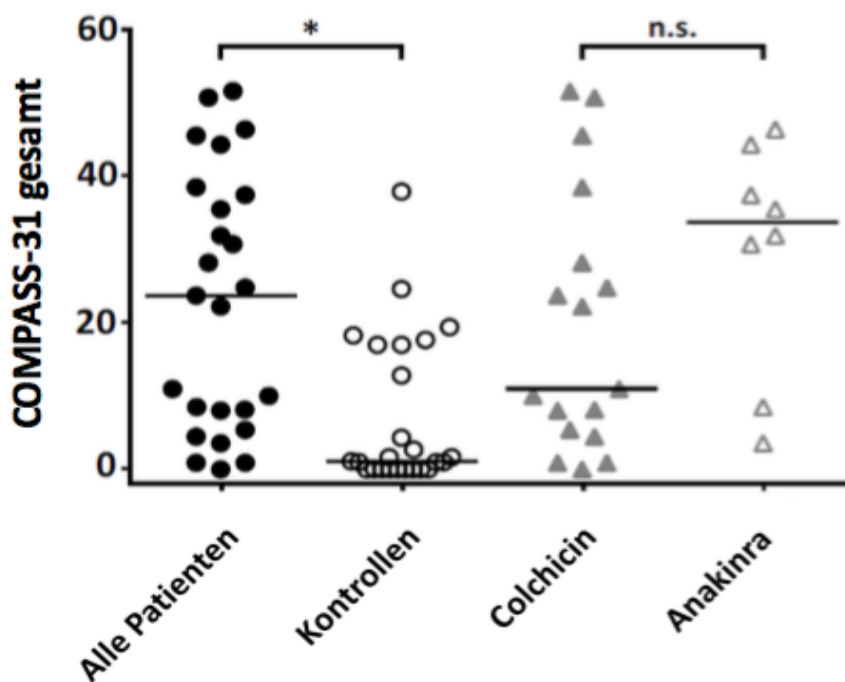


Abbildung 11: Gesamtscores des COMPASS31-Fragebogens. Patienten und Kontrollen im Vergleich. Patientengruppe mit Colchicin und Patientengruppe mit Colchicin plus Anakinra. * $p < 0,05$.

Anschließend wurden die Patienten, die nur mit Colchicin behandelt wurden und die Patienten, die zusätzlich Anakinra einnahmen, einzeln betrachtet und mit den Kontrollen verglichen. Hierbei fiel auf, dass der Gesamtscore zwischen den Patienten, die nur Colchicin einnahmen, und den Kontrollen, hochsignifikant unterschiedlich war ($10,5 \pm 15,0$ vs. $1,7 \pm 8,5$, $p = 0,006$). Zwischen den Patienten mit einer Monotherapie mit Colchicin und den Patienten mit einer Therapie aus Colchicin und Anakinra ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($10,5 \pm 15,0$ vs. $33,7 \pm 14,0$, $p = 0,194$).

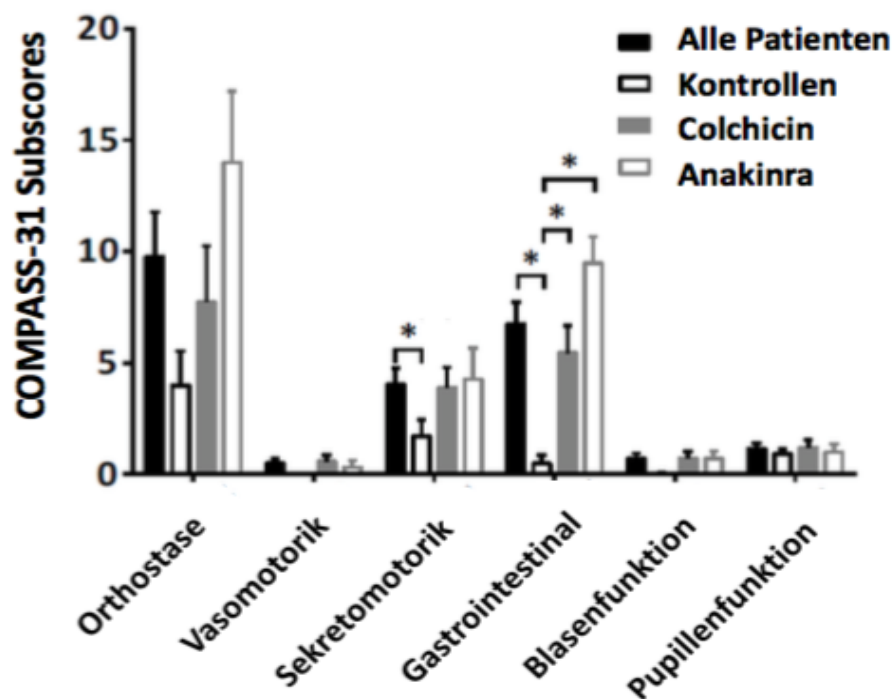


Abbildung 12: COMPASS31-Subscores von Patienten und Kontrollen in den verschiedenen autonomen Domänen (* $p < 0,008$ = signifikant).

In den einzelnen COMPASS31-Subgruppen zeigte sich nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur ($p \leq 0,008$ = signifikant) bei der gastrointestinalen Funktion ($8,0 \pm 4,7$ vs. $0,0 \pm 0,0$, $p < 0,001$) ein signifikant höherer Summenscore, genauso wie bei der Sekretomotorik ($4,3 \pm 3,8$ vs. $0,0 \pm 0,0$, $p = 0,004$). Weiters auffällig war, dass im gastrointestinalen Bereich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Colchicin und den Kontrollen ($3,1 \pm 3,5$ vs. $0,0 \pm 0,0$, $p < 0,001$) bestand. Zwischen den Patienten mit Monotherapie mit Colchicin und Patienten mit einer Add-On-Therapie mit Anakinra ergab sich nach Bonferroni-Korrektur keine Signifikanz im Gesamtscore mehr ($3,1 \pm 3,5$ vs. $10,7 \pm 3,2$, $p = 0,049$).

Bei allen anderen Subdomänen ergaben sich nach Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen: Orthostase ($12,0 \pm 10,0$ vs. $0,0 \pm 6,0$, $p = 0,080$), Vasomotorik ($0,0 \pm 0,0$ vs. $0,0 \pm 0,0$, $p = 0,059$), Blasenfunktion ($0,0 \pm 0,5$ vs. $0,0 \pm 0,0$, $p = 0,027$) und Pupillomotorik ($1,0 \pm 1,1$ vs. $1,0 \pm 0,9$, $p = 0,396$) (siehe Abbildung 12).

5.3 Objektive Testungen

5.3.1 Pupillometrie

Bei der Pupillometrie ergaben sich für die Amplitude nach der sympathischen Stimulation in Minute 2 bis 4 signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen ($1,58 \text{ mm} \pm 0,31$ vs. $1,79 \text{ mm} \pm 0,35$, $p = 0,037$ und $1,61 \text{ mm} \pm 0,32$ vs. $1,82 \text{ mm} \pm 0,34$, $p = 0,048$ und $1,60 \text{ mm} \pm 0,28$ vs. $1,83 \text{ mm} \pm 0,32$, $p = 0,013$). Während Baseline ($1,58 \text{ mm} \pm 0,30$ vs. $1,74 \text{ mm} \pm 0,31$, $p = 0,102$) und Minute 1 ($1,49 \text{ mm} \pm 0,31$ vs. $1,71 \text{ mm} \pm 0,40$, $p = 0,054$) sowie 5 ($1,68 \text{ mm} \pm 0,36$ vs. $1,83 \text{ mm} \pm 0,29$, $p = 0,111$) waren keine signifikanten Unterschiede zu vermerken (siehe Abbildung 13).

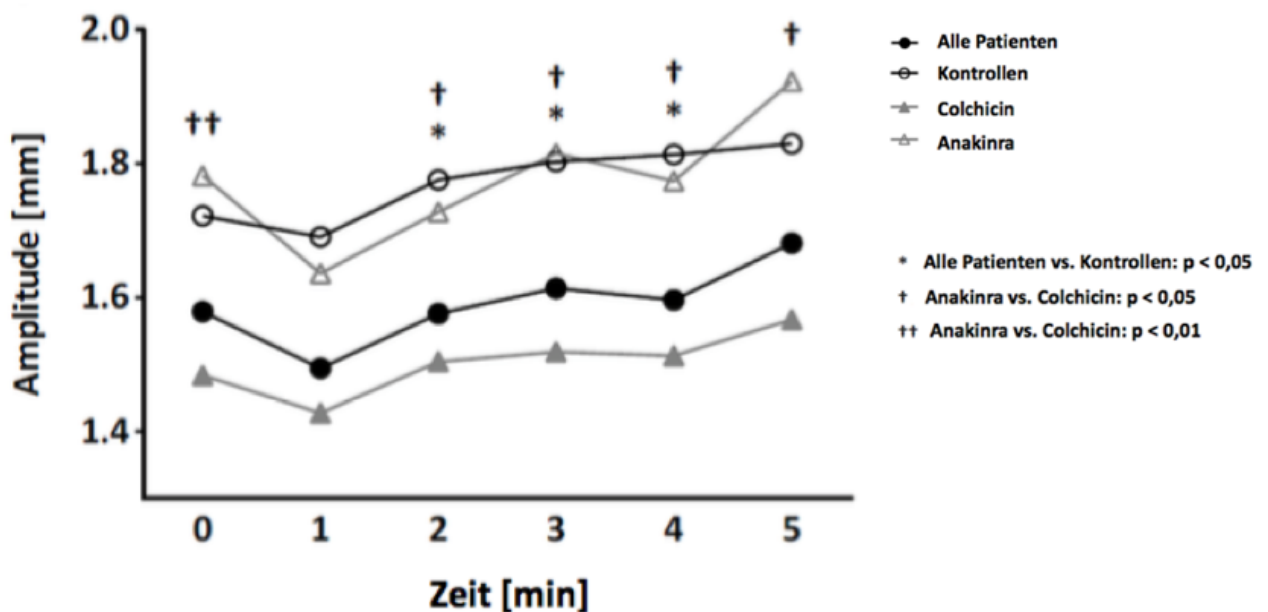


Abbildung 13: Vergleich der Amplituden während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Auch zwischen Patienten mit einer Colchicin-Monotherapie und Patienten mit einer Add-On-Therapie mit Anakinra ergaben sich signifikante Unterschiede. Bei der Amplitude hatten Patienten mit Anakinra signifikant erhöhte Baseline-Werte im Vergleich zu Patienten, die nur Colchicin einnahmen ($1,78 \text{ mm} \pm 4,66$ vs. $1,51 \text{ mm} \pm 0,29$, $p = 0,007$). Hierbei zeigten sich weitere signifikante Unterschiede in Minute 2-5. Patienten mit Anakinra und Kontrollen hatten ähnliche Werte in der Pupillometrie und zeigten somit keine signifikanten Unterschiede.

Aufgrund dieser Ergebnisse, testeten wir Patienten mit einer Colchicin-Monotherapie und Kontrollen, ohne Patienten mit Anakinra, miteinander und erhielten stark signifikante Unterschiede bei der Amplitude und der maximalen Konstriktionsgeschwindigkeit. Auch die Baseline-Werte waren hierbei signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 13).

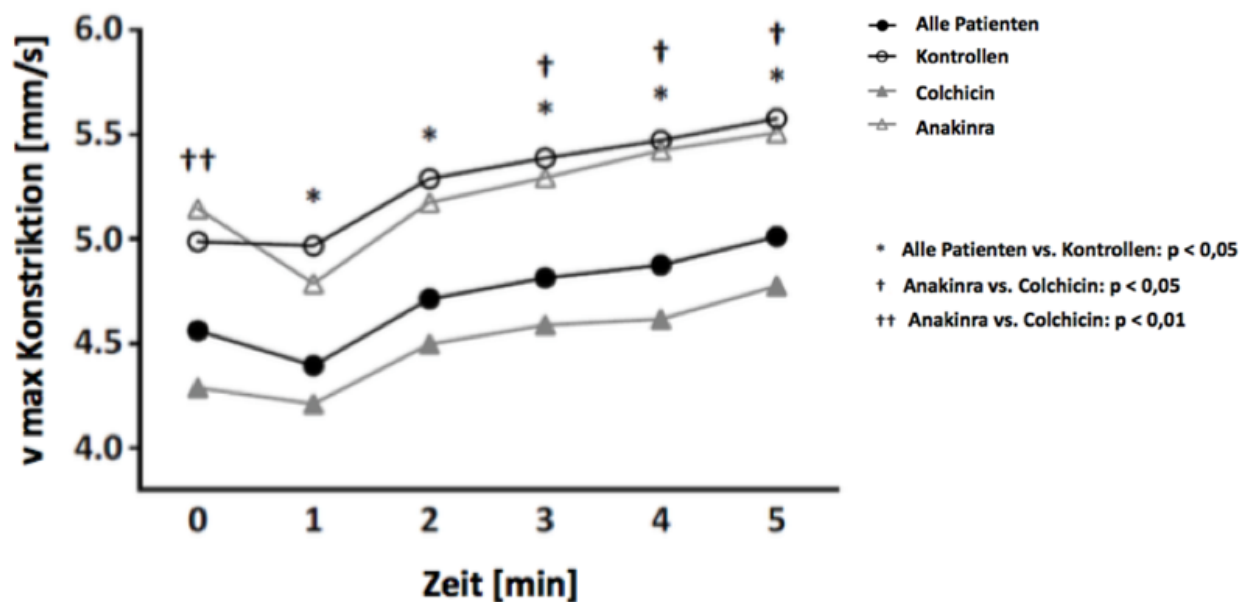


Abbildung 14: Vergleich der maximalen Konstriktion während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Bei der maximalen Konstriktionsgeschwindigkeit waren die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen nach sympathischer Stimulation von Minute 1 bis 5 signifikant: Minute 1 ($4,40 \text{ mm/s} \pm 0,87$ vs. $4,99 \text{ mm/s} \pm 0,94$, $p = 0,027$), Minute 2 ($4,71 \text{ mm/s} \pm 0,90$ vs. $5,30 \text{ mm/s} \pm 0,86$, $p = 0,023$), Minute 3 ($4,81 \text{ mm/s} \pm 0,84$ vs. $5,41 \text{ mm/s} \pm 0,89$, $p = 0,021$), Minute 4 ($4,88 \text{ mm/s} \pm 0,86$ vs. $5,49 \text{ mm/s} \pm 0,81$, $p = 0,013$), Minute 5 ($5,01 \text{ mm/s} \pm 0,87$ vs. $5,58 \text{ mm/s} \pm 0,72$, $p = 0,014$).

Während der Baseline ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen ($4,56 \text{ mm/s} \pm 0,79$ vs. $5,02 \text{ mm/s} \pm 0,80$, $p = 0,062$), jedoch zeigten sich zwischen Patienten mit Colchicin und Kontrollen ($4,33 \text{ mm/s} \pm 0,70$ vs. $5,02 \text{ mm/s} \pm 0,80$, $p = 0,005$) sowie zwischen Patienten mit Colchicin und Patienten mit einer Add-On-Therapie zum Colchicin, mit Anakinra, signifikante Ergebnisse ($4,33 \text{ mm/s} \pm 0,70$ vs. $5,14 \text{ mm/s} \pm 0,70$, $p = 0,009$) (siehe Abbildung 14).

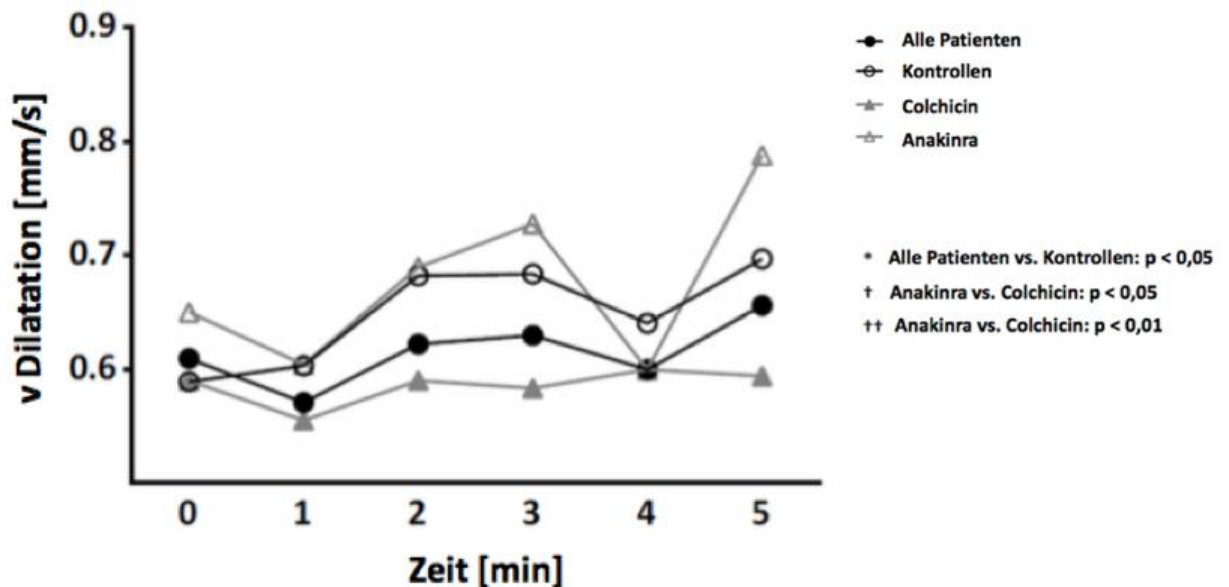


Abbildung 15: Vergleich der späten Dilatationsgeschwindigkeit während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Für die Baseline ($0,57 \text{ mm/s} \pm 0,20$ vs. $0,61 \text{ mm/s} \pm 0,16$, $p = 0,529$) und der restlichen späten Dilatationsgeschwindigkeit von Minute 1 bis 5 ($0,61 \text{ mm/s} \pm 0,16$ vs. $0,95 \text{ mm/s} \pm 0,21$, $p = 0,706$ und $0,62 \text{ mm/s} \pm 0,17$ vs. $0,69 \text{ mm/s} \pm 0,22$, $p = 0,248$ und $0,63 \text{ mm/s} \pm 0,22$ vs. $0,69 \text{ mm/s} \pm 0,25$, $p = 0,405$ und $0,60 \text{ mm/s} \pm 0,19$ vs. $0,64 \text{ mm/s} \pm 0,18$, $p = 0,433$ und $0,66 \text{ mm/s} \pm 0,26$ vs. $0,70 \text{ mm/s} \pm 0,22$, $p = 0,330$) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Auch zwischen Patienten mit einer Monotherapie mit Colchicin und Kontrollen, sowie Patienten mit einer Monotherapie mit Colchicin und Patienten mit einer Kombitherapie aus Colchicin und Anakinra ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 15).

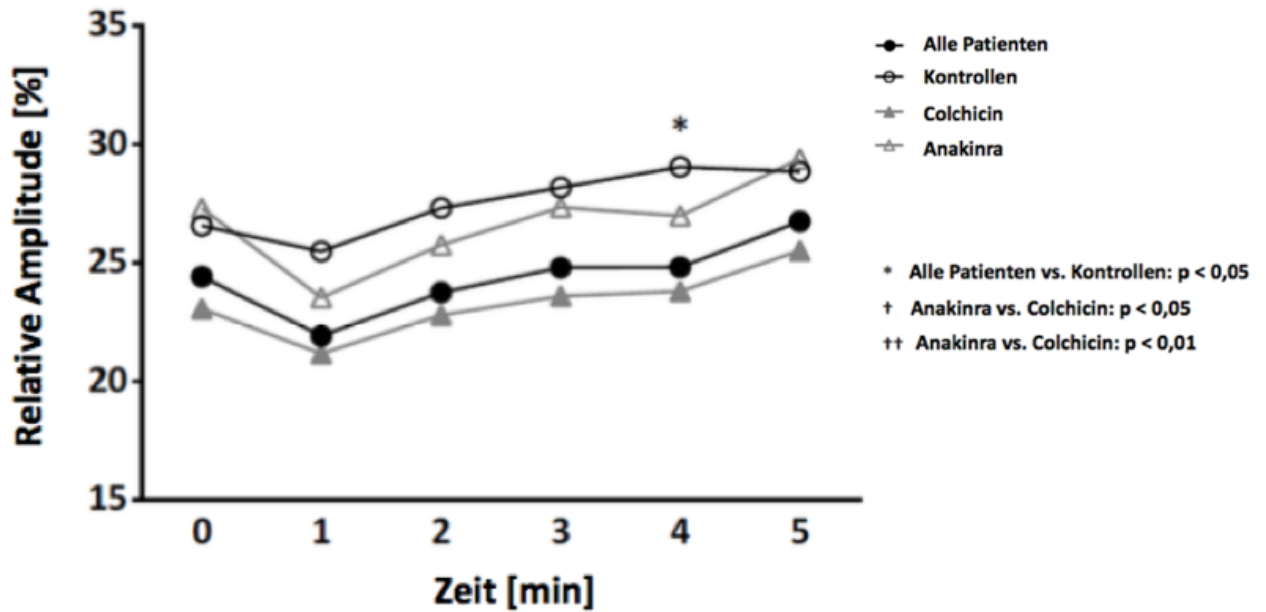


Abbildung 16: Vergleich der Amplituden während der Pupillometrie zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen bei der relativen Amplitude, waren lediglich bei Minute 4 signifikant unterschiedlich ($25 \% \pm 4,7$ vs. $30 \% \pm 7,3$, $p = 0,019$). Die restlichen Ergebnisse von Minute 0 bis 3 sowie Minute 5 zwischen Patienten und Kontrollen waren nicht signifikant ($24 \% \pm 5,6$ vs. $27 \% \pm 6,4$, $p = 0,217$ und $22 \% \pm 5,2$ vs. $26 \% \pm 7,8$, $p = 0,062$ und $24 \% \pm 5,5$ vs. $28 \% \pm 7,2$, $p = 0,054$ und $25 \% \pm 5,3$ vs. $29 \% \pm 7,2$, $p = 0,066$ und $27 \% \pm 5,9$ vs. $29 \% \pm 9,2$, $p = 0,330$).

Für die relative Amplitude zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit einer Colchicin-Monotherapie und Patienten mit einer Add-On-Therapie mit Anakinra (siehe Abbildung 16).

5.3.2 Blutdruckregulationstest mit Eiswasser (Cold Pressor Test)

Bei der Blutdruckregulation war der systolische Blutdruck im Vergleich lediglich in Minute 5 signifikant unterschiedlich ($140,96 \text{ mmHg} \pm 18,02$ vs. $130,00 \text{ mmHg} \pm 18,66$, $p = 0,044$). In Ruhe ($123,24 \text{ mmHg} \pm 14,75$ vs. $119,20 \text{ mmHg} \pm 11,04$, $p = 0,278$), beim Eintauchen ($140,88 \text{ mmHg} \pm 19,02$ vs. $132,21 \text{ mmHg} \pm 17,65$, $p = 0,105$) sowie in Minute 2 ($148,58 \text{ mmHg} \pm 22,65$ vs. $138,36 \text{ mmHg} \pm 22,35$, $p = 0,119$), beim Herausnehmen der

Hand ($134,80 \text{ mmHg} \pm 18,53$ vs. $125,44 \text{ mmHg} \pm 20,12$, $p = 0,094$) und in Minute 8 ($129,52 \text{ mmHg} \pm 19,74$ vs. $120,88 \text{ mmHg} \pm 16,18$, $p = 0,097$) waren die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen nicht signifikant (siehe Abbildung 17).

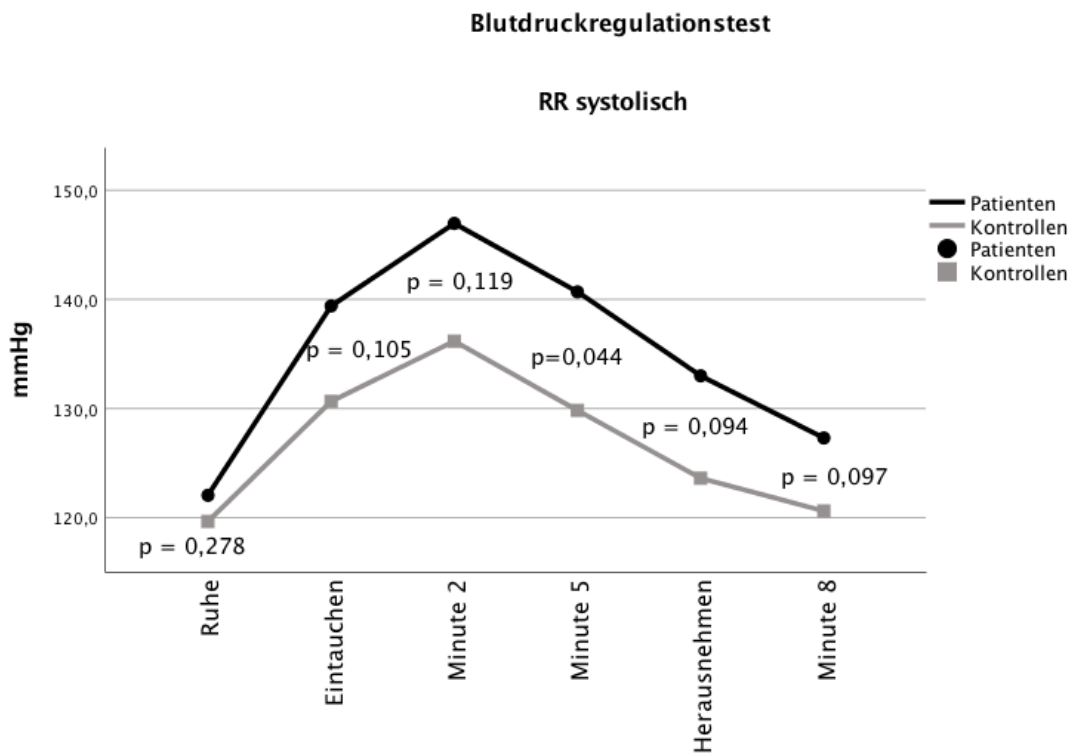


Abbildung 17: Systolischer Blutdruck zu den verschiedenen Zeitpunkten während des Blutdruckregulationstests.

Jedoch zeigten sich bei den diastolischen Blutdruckwerten zu jedem gemessenen Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

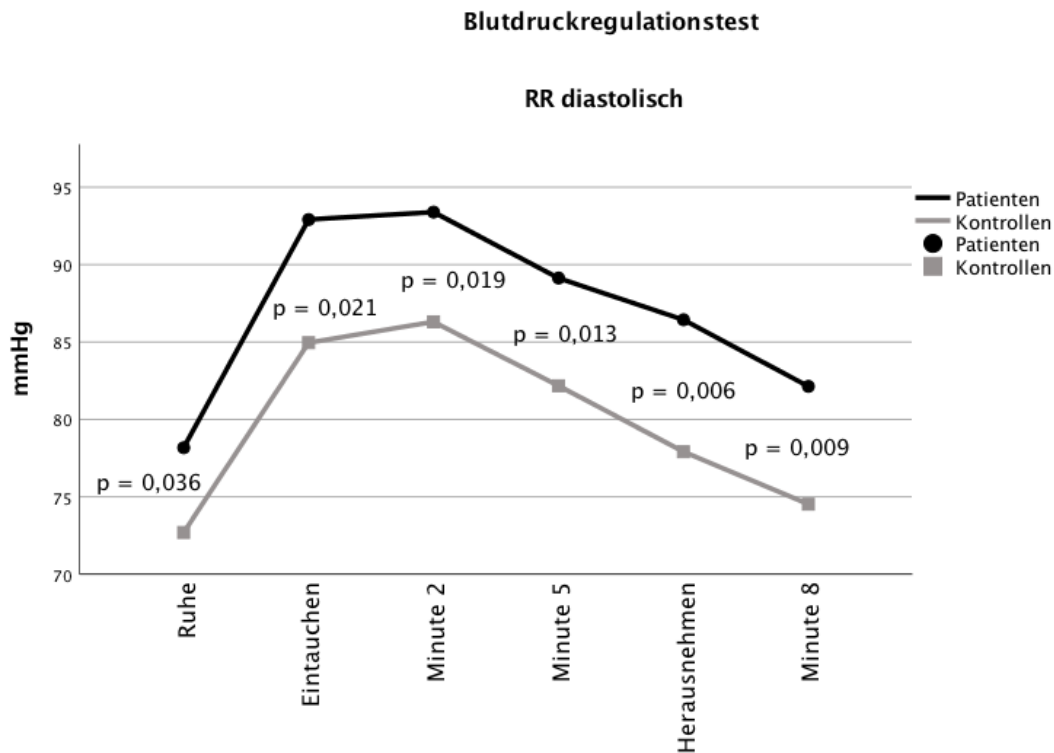


Abbildung 18: Diastolischer Blutdruck zu den verschiedenen Zeitpunkten während des Blutdruckregulationstests.

In Ruhe diastolisch ($78,72 \text{ mmHg} \pm 10,51$ vs. $72,60 \text{ mmHg} \pm 9,53$, $p = 0,036$), beim Eintauchen diastolisch ($94,00 \text{ mmHg} \pm 12,85$ vs. $85,92 \text{ mmHg} \pm 10,7$, $p = 0,021$), in Minute 2 diastolisch ($94,46 \text{ mmHg} \pm 12,07$ vs. $86,46 \text{ mmHg} \pm 10,48$, $p = 0,019$), in Minute 5 diastolisch ($89,54 \text{ mmHg} \pm 9,60$ vs. $82,08 \text{ mmHg} \pm 10,34$, $p = 0,013$), beim Herausnehmen diastolisch ($87,48 \text{ mmHg} \pm 11,38$ vs. $78,28 \text{ mmHg} \pm 11,03$, $p = 0,006$) und in Min 8 diastolisch ($83,12 \text{ mmHg} \pm 11,26$ vs. $74,76 \text{ mmHg} \pm 10,38$, $p = 0,009$) (siehe Abbildung 18).

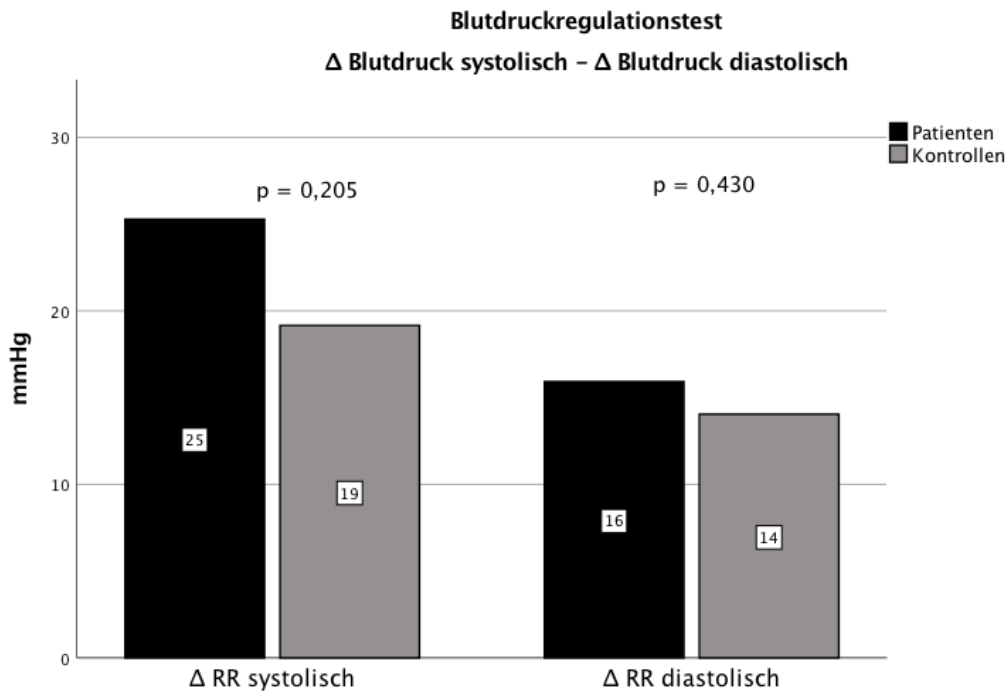


Abbildung 19: Δ RR SYS (Minute 2 - Ruhe) und Δ RR DIA (Minute 2 - Ruhe) während des Blutdruckregulationstests.

Δ RR SYS (Minute 2 - Ruhe) und Δ RR DIA (Minute 2 - Ruhe) unterschieden sich zwischen den Patienten und Kontrollen wiederum nicht signifikant (25 mmHg ± 14 vs. 19 mmHg ± 19, $p = 0,205$ und 16 mmHg ± 7 vs. 14 mmHg ± 9, $p = 0,430$). Auch zwischen den Untergruppen Patienten mit Colchicin und Kontrollen oder Patienten mit Colchicin plus Anakinra, gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Anzahl der Patienten mit einem pathologischen diastolischen Blutdruckanstieg von weniger als 10 mmHg unterschied sich nicht signifikant von den gesunden Kontrollen (5 versus 8; $p = 0,52$) (Abbildung 19).

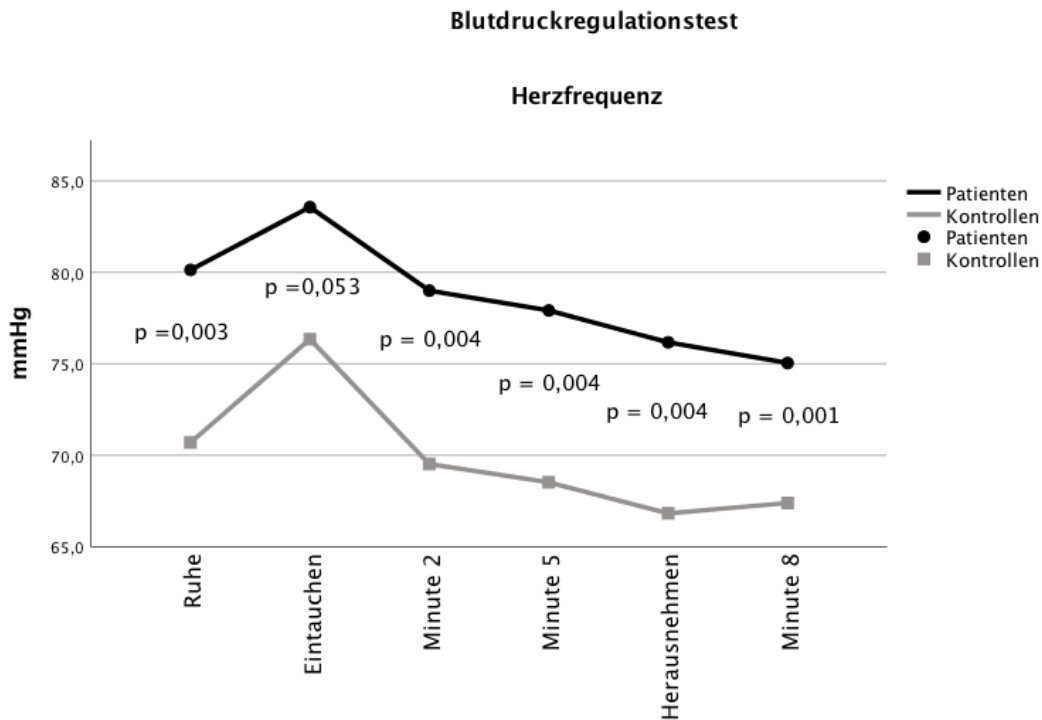


Abbildung 20: Herzfrequenz während des Blutdruckregulationstests.

Bei der während den Zeitpunkten gemessenen Herzfrequenzen, zeigten sich in Ruhe ($81 / \text{min} \pm 13$ vs. $70 / \text{min} \pm 9$, $p = 0,003$), in Minute 2 ($80 / \text{min} \pm 13$ vs. $69 / \text{min} \pm 12$, $p = 0,004$), in Minute 5 ($78 / \text{min} \pm 13$ vs. $68 / \text{min} \pm 10$, $p = 0,004$), beim Herausnehmen ($77 / \text{min} \pm 14$ vs. $66 / \text{min} \pm 12$, $p = 0,004$) und in Minute 8 ($76 / \text{min} \pm 12$ vs. $66 / \text{min} \pm 13$, $p = 0,001$) signifikante Ergebnisse zwischen den Gruppen. Lediglich beim Eintauchen blieben die Unterschiede nicht signifikant ($84 / \text{min} \pm 15$ vs. $76 / \text{min} \pm 11$, $p = 0,053$) (Abbildung 20).

5.3.3 Herzfrequenzvariabilität während metronomischer Atmung (Deep Breathing Test)

Beim Vergleich der medianen E/I-Ratio bei der metronomischen Atmung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen ($1,24 \pm 0,08$ vs. $1,29 \pm 0,15$, $p = 0,68$). Auch zwischen den Patienten mit Monotherapie Colchicin und den Kontrollen ($1,23 \pm 0,08$ vs. $1,29 \pm 0,15$, $p = 0,434$) und den Patienten mit Colchicin im Vergleich zu Patienten mit Colchicin und Anakinra zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse ($1,23 \pm 0,08$ vs. $1,30 \pm 0,08$, $p = 0,110$) (Abbildung 21).

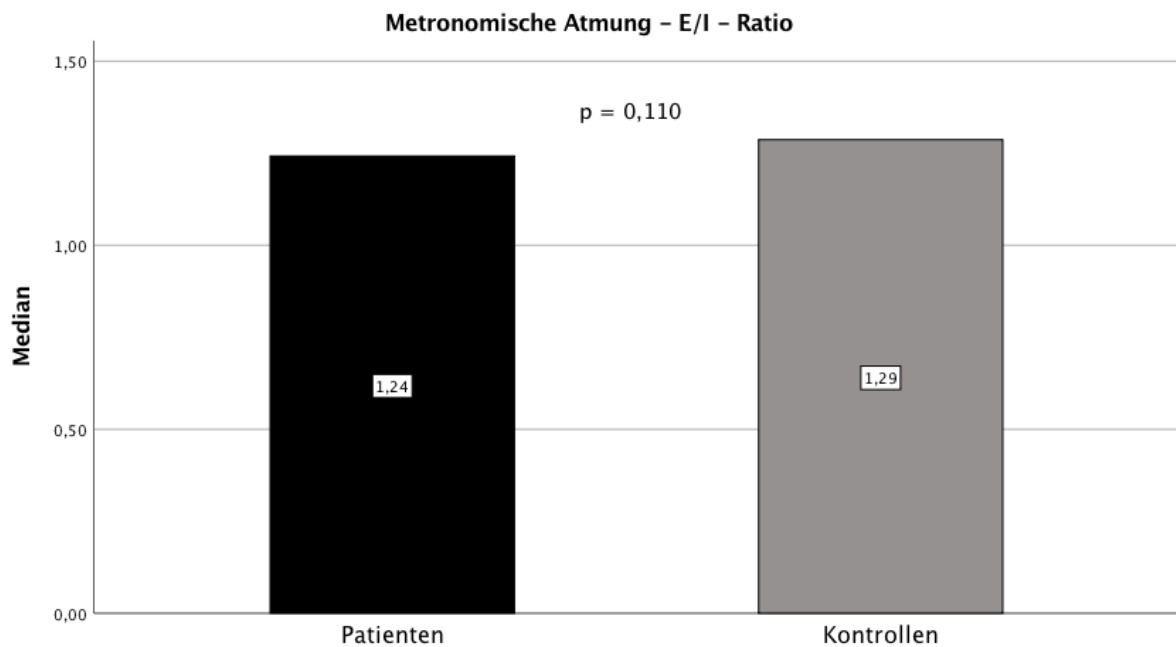


Abbildung 21: E/I-Ratio während der metronomischen Atmung.

5.3.4 Hautleitwertmessung

In der durchgeführten Hautleitwertmessung ergaben sich für die Baseline und die maximale Antizipation signifikante Ergebnisse. Die restlichen Messungen blieben nicht signifikant.

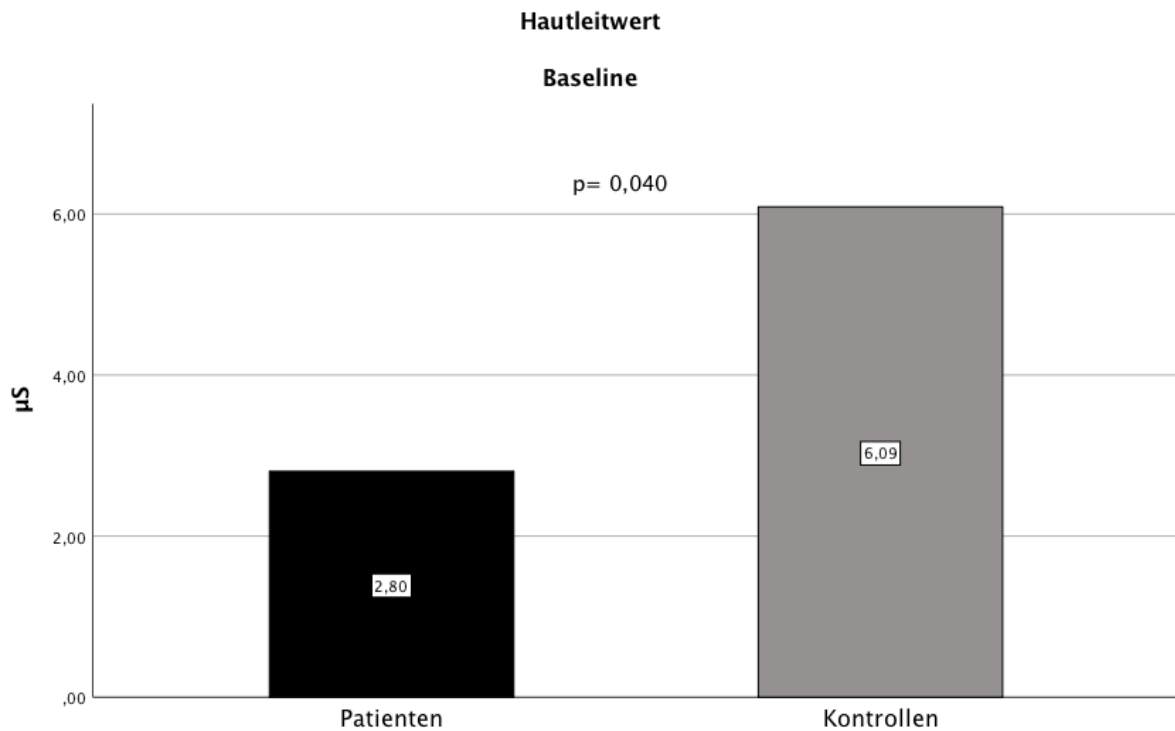


Abbildung 22: Hautleitwert Baseline (Mittelwerte eine Minute vor Antizipation).

Die Baseline des Hautleitwerts (Mittelwerte eine Minute vor Antizipation) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten und Kontrollen ($2,80 \mu\text{S} \pm 2,78$ vs. $6,09 \mu\text{S} \pm 7,15$, $p = 0,040$) (Abbildung 22).

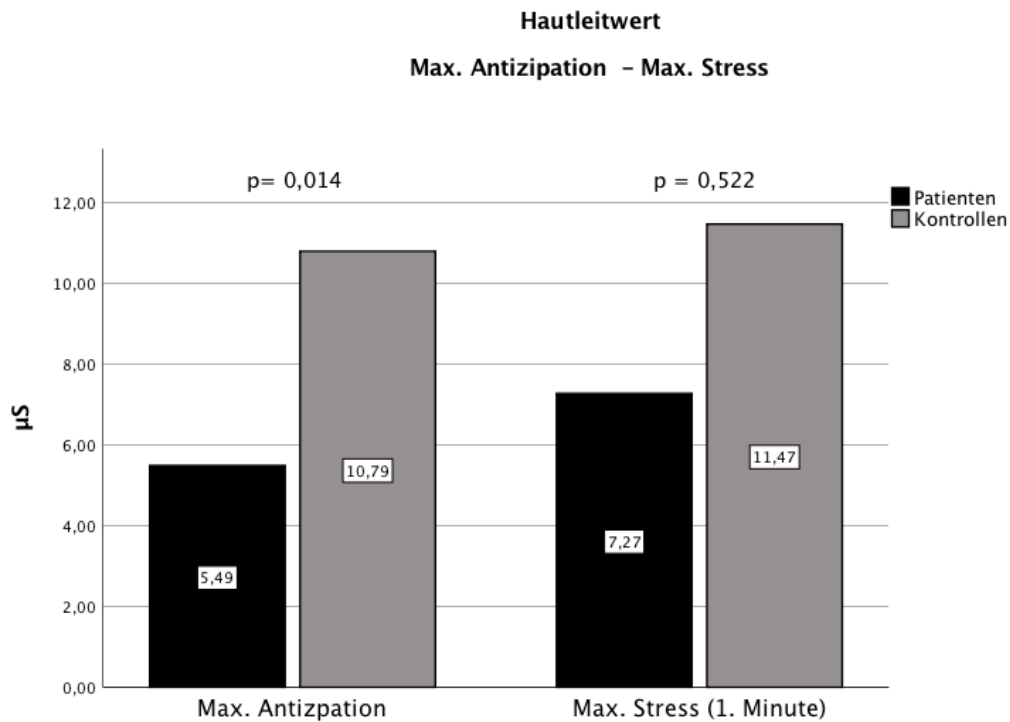


Abbildung 23: Hautleitwert während max. Antizipation und erster Rechenminute.

Dieser signifikante Unterschied führte sich bis zur maximalen Antizipation (kurz vor dem Rechnen) weiter fort ($5,49 \mu\text{S} \pm 5,10$ vs. $10,79 \mu\text{S} \pm 8,10$, $p = 0,014$). In der ersten Minute während dem Rechnen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen Patienten und Kontrollen ($7,27 \mu\text{S} \pm 6,02$ vs. $11,47 \mu\text{S} \pm 8,64$, $p = 0,522$) (siehe Abbildung 23).

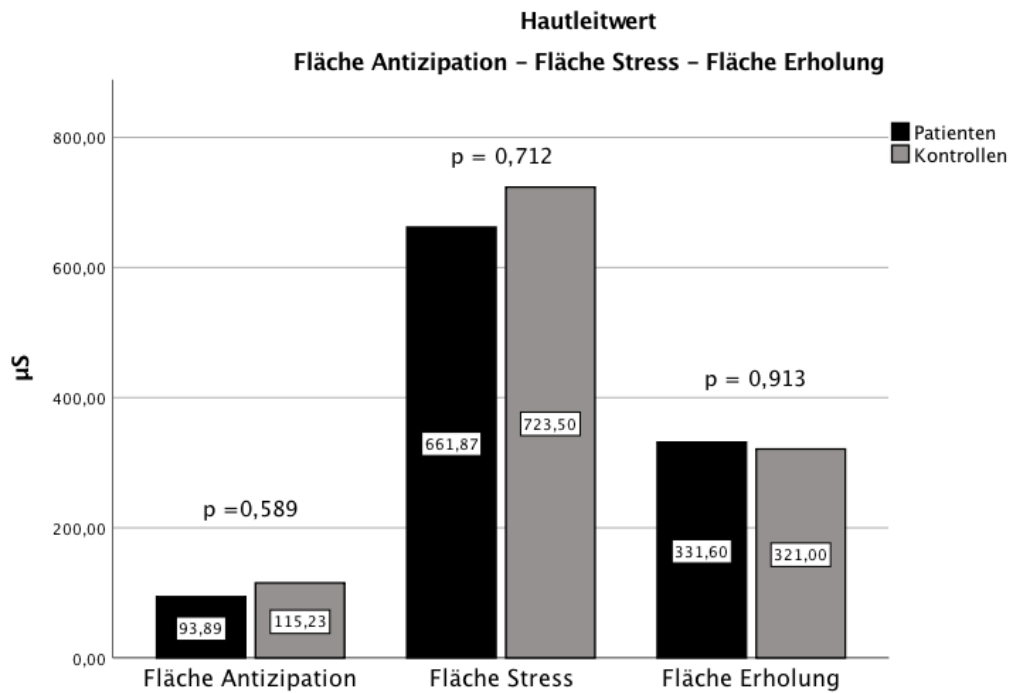


Abbildung 24: Fläche Antizipation, Fläche Stress, Fläche Erholung von Patienten und Kontrollen.

Auch die Flächenwerte der Antizipation ($93,89 \mu\text{S} \pm 126,14$ vs. $115,23 \mu\text{S} \pm 150,38$, $p = 0,589$), während dem Rechnen ($661,87 \mu\text{S} \pm 561,78$ vs. $723,50 \mu\text{S} \pm 610,48$, $p = 0,712$) und der Erholungsphase ($331,60 \mu\text{S} \pm 310,56$ vs. $321,00 \mu\text{S} \pm 372,39$, $p = 0,913$) ergaben keine Signifikanzen (siehe Abbildung 24).

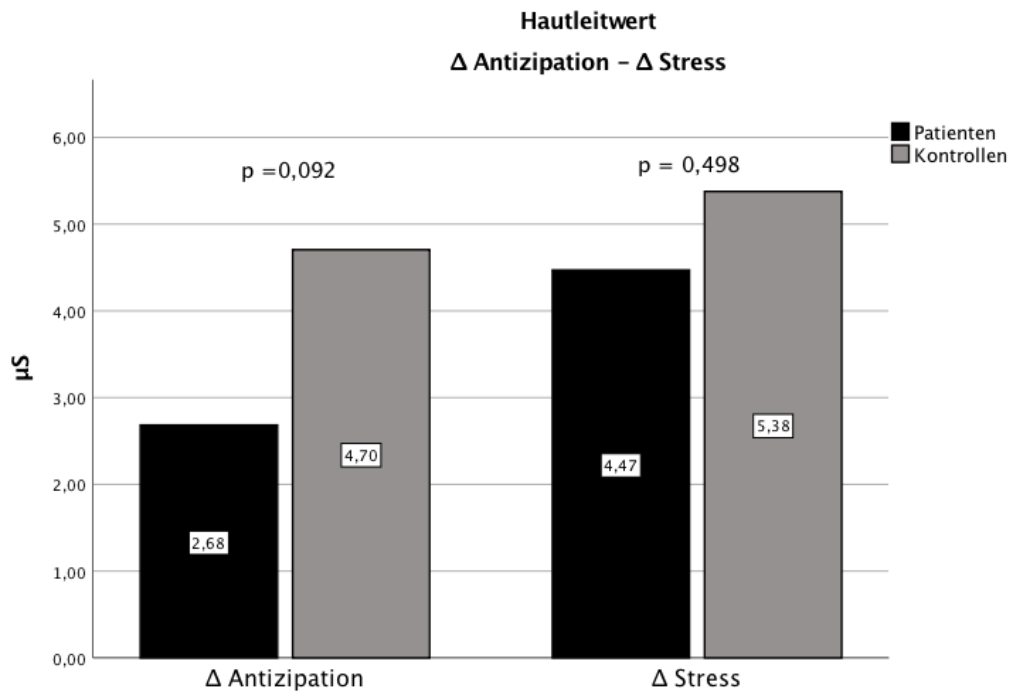


Abbildung 25: Δ Antizipation (Max. Antizipation – Baseline) und Δ Stress (Max. Stress (1.Min) – Baseline).

Die Werte Δ Antizipation (Max. Antizipation - Baseline; $2,68 \mu\text{S} \pm 3,37$ vs. $4,70 \mu\text{S} \pm 4,82$, $p = 0,092$) und Δ Stress (Max. Stress (1.Min) - Baseline; $4,47 \mu\text{S} \pm 4,69$ vs. $5,81 \mu\text{S} \pm 4,66$, $p = 0,498$) zeigten keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Patienten und Kontrollen (siehe Abbildung 25).

Bei Patienten, die nur mit Colchicin behandelt wurden, im Vergleich zu Kontrollen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($3,53 \mu\text{S} \pm 4,17$ vs. $5,81 \mu\text{S} \pm 4,66$, $p = 0,159$). Auch zwischen den Patienten mit der Monotherapie mit Colchicin und den Patienten mit einer Add-On-Therapie mit Anakinra, war der Unterschied nicht signifikant ($3,53 \mu\text{S} \pm 4,17$ vs. $6,83 \mu\text{S} \pm 5,29$, $p = 0,084$).

5.3.5 Korrelationen

Die medianen COMPASS31-Scores waren weder mit Geschlecht, Genetik, Schubdauer, Anakinratherapie, noch einer vorhandenen Albuminurie assoziiert und korrelierten nicht mit der Erkrankungsdauer, dem Alter oder den Serum Amloid A Konzentrationen. Eine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsaktivität, ermittelt am COMPASS31 Gesamtscore und den global VAS und der VAS für Schmerzen lag jedoch vor (siehe Abbildung 26).

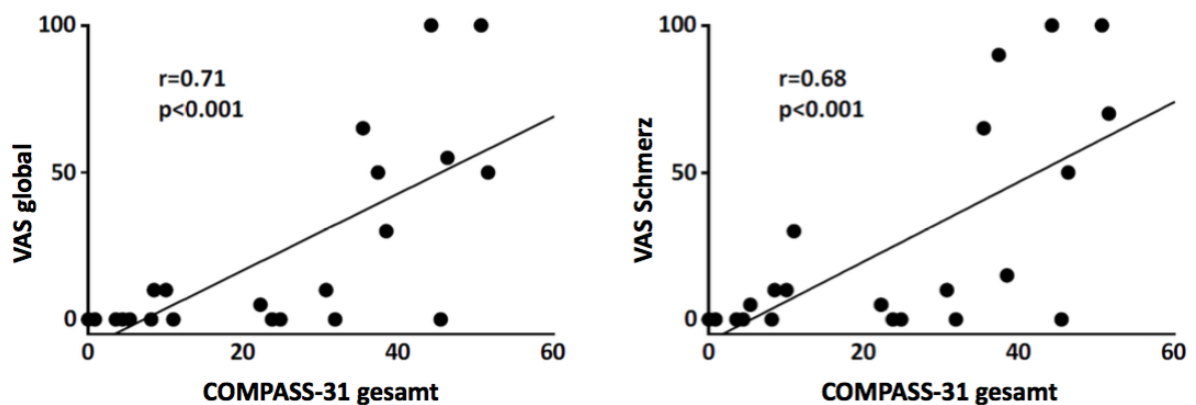


Abbildung 26: Korrelationen von COMPASS31-Gesamtscore und VAS global links und der VAS-Schmerzskala („VAS pain“) rechts.

Bei der Herzfrequenzvariabilität und der Blutdruckregulation im Eiswassertest ergaben sich keine Korrelationen mit den COMPASS31-Scores und den anderen autonomen Funktionstestungen sowie den demographischen oder den klinischen Parametern. Lediglich beim Hautleitwert zeigten sich signifikante inverse Korrelationen während der Baseline und dem Lösen von Rechenaufgaben mit dem Alter ($r = -0.43$, $p = 0,03$ and $r = -0,42$, $p = 0,02$). Die Parameter der Pupillometrie wurden nicht auf Korrelationen getestet.

6 Diskussion

Das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) ist eine Autoinflammationserkrankung mit chronisch-rekurrenten Entzündungsschüben, die sich unter anderem als Peritonitis und Pleuritis mit Fieber zeigen ²⁴. Man geht davon aus, dass das FMF genauso wie andere Autoinflammationssyndrome zu Beeinträchtigungen im autonomen Nervensystem führt ^{98,118}. Zum Nachweis einer autonomen Dysfunktion kommen verschiedene Mittel zum Einsatz. So dient z.B. der Fragebogen COMPASS31 der Erhebung von Symptomen der autonomen Dysfunktion. Verschiedene Messmethoden ermöglichen zudem den Nachweis physiologischer Manifestationen der autonomen Dysfunktion, z.B. die Bestimmungen der Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen und des Hautleitwerts ^{76,108,110,119}. Ein neueres Testverfahren zur Feststellung einer autonomen Dysfunktion ist die Pupillometrie ⁹⁷, sie wurde jedoch noch nicht bei Patienten mit FMF eingesetzt.

In dieser Studie wurden 25 FMF-Patienten anhand subjektiver und objektiver Parameter auf das Vorliegen einer autonomen Dysfunktion untersucht und mit 25 alters- und geschlechtsgemachten Kontrollen verglichen. Mithilfe des COMPASS31-Fragebogens wurde zunächst die individuelle Beeinträchtigung durch Symptome einer autonomen Dysfunktion abgefragt. Vorteil der Fragenbogen-Methode ist eine rasche Ersteinschätzung der subjektiven Krankheitslast ohne großen Aufwand. Der COMPASS31-Gesamtscore unserer Studie war für alle Patienten sowie in der Subgruppe der mit Colchicin behandelten Patienten jeweils signifikant höher als bei den Kontrollen, einer höheren Krankheitslast in den Patientengruppen entsprechend. FMF-Patienten wiesen darüber hinaus signifikant höhere Scores in den COMPASS31-Subdomänen der Sekretomotorik und der gastrointestinalen Funktion auf. Die COMPASS31-Ergebnisse unserer Studie stimmen dabei mit Studien zur autonomen Dysfunktion bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen überein. So konnte Newton et al. an einem Kollektiv mit 317 Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom zeigen, dass diese im Vergleich zu 317 alters- und geschlechtsgemachten Kontrollen höhere COMPASS31-Scores aufweisen ¹¹⁹. Auch bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener) zeigte sich im Vergleich zu Kontrollen ein signifikant höherer COMPASS31-Gesamtscore sowie signifikante Unterschiede in den Subdomänen Vasomotorik und Blasenfunktion ¹⁰⁷.

Zusätzlich zum subjektiven COMPASS31 wurden objektive Testungen durchgeführt. In unserer Studie waren dies der Blutdruckregulationstest mit Eiswasser („Cold Pressor Test“), die Analyse der Herzfrequenzvariabilität, die Messung des Hautleitwerts sowie die Pupillometrie. Die genannten Testverfahren erfassen unterschiedliche Aspekte der sympathischen bzw. parasympathischen Funktion und lassen somit Rückschlüsse auf das Vorliegen einer autonomen Dysfunktion zu. Sensitivitäten und Spezifitäten der Testmethoden in Hinblick auf die Erfassung einer autonomen Dysfunktion unterscheiden sich dabei untereinander, eine Tatsache, die bei der Interpretation der Ergebnisse bzw. beim Vergleich der Methoden untereinander berücksichtigt werden muss.

Beim Blutdruckregulationstest mit Eiswasser wurde auf die Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen geachtet, während die Probanden die linke Hand in Eiswasser hielten, was einen starken sympathischen Stimulus durch Stressreiz auf Kälte erzielt. Es zeigten sich systolisch in Minute 5, sowie diastolisch zu allen gemessenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen, wobei die Patienten durchwegs höhere Blutdruckwerte aufwiesen. Auch die Herzfrequenz war bei den Patienten zu fast allen Zeitpunkten signifikant höher, als bei den Kontrollen. Δ RR SYS (Minute 2 - Ruhe) und Δ RR DIA (Minute 2 - Ruhe) unterschieden sich zwischen den Patienten und Kontrollen wiederum nicht signifikant. Hierbei ergaben sich auch keine Unterschiede zwischen Patienten mit einer Monotherapie mit Colchicin und Kontrollen oder Patienten mit Add-On-Therapie mit Anakinra. Auch in der Studie von Rozenbaum et al., in der 40 Patienten mit FMF und 25 gesunde, gematchte Kontrollen untersucht wurden, fielen signifikant höhere Blutdruck- sowie Herzfrequenzwerte bei den Patienten mit FMF auf ⁷⁶.

Ähnliches konnte in einer Studie von Ardic et al. gezeigt werden, nämlich dass bei FMF-Patienten die Erholung der Herzfrequenz nach körperlicher Anstrengung im Vergleich zu gesunden Kontrollen verlangsamt ist ¹²⁰. Die Ergebnisse unserer sowie der zitierten Studien sprechen bei Patientin mit FMF für eine gesteigerte Aktivierung des Sympathikus und/oder verringerte bzw. verlangsamte Aktivierung des Parasympathikus durch eine autonome Dysfunktion. Da eine Assoziation von Dysregulationen speziell beim Parasympathikus mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beschrieben ist ¹²⁰, könnten Auffälligkeiten beim Cold Pressor Test auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von FMF-Patienten hinweisen.

Auch bei der Untersuchung des Hautleitwerts, der sich durch die Schweißdrüsenaktivität verändert, ergaben sich Hinweise für eine autonome Dysfunktion unserer Patienten. Zu Baseline in Ruhe und bei Antizipation (d.h. kurz vor dem Rechnen) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Die Patienten wiesen hierbei stark erniedrigte Messergebnisse im Vergleich zu den Kontrollen auf. Dieser Trend fiel auch bei den meisten restlichen Messungen auf, wenngleich die Unterschiede nicht mehr signifikant ausfielen. Bei stärkerer sympathischer Aktivierung beim Rechnen selbst waren keine signifikanten Unterschiede mehr vorhanden, was für eine nur geringe, vom Körper in der Stressreaktion ausgleichbaren Beeinträchtigung spricht. Hinweise für pathologische Veränderungen des Hautleitwertes finden sich z.B. auch in der Studie von He et al., die bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen signifikant geringeren Hautleitwert beschreibt ¹¹⁰.

Zusätzlich zu den oben genannten Testmethoden wurde die Pupillometrie zur Testung der autonomen Dysfunktion eingesetzt. Die Pupillometrie ist eine nicht invasive Methode, bei der bestimmte Messparameter festgelegt wurden, um die sympathische und parasympathische Funktion am Auge überprüfen zu können ⁹⁷. Bei 24 Patienten mit Diabetes mellitus mit teilweise bekannter kardialer autonomer Dysfunktion zeigten sich in der Studie von Ferrari et al. im Vergleich zu 16 gesunden Kontrollen signifikante Unterschiede im Pupillendurchmesser und in der Amplitude ⁹⁸.

In der Studie von Muppidi et al. mit 79 gesunden Kontrollen und 28 Patienten mit einer normalen autonomen Funktion sowie 26 Patienten mit einer moderaten bis schweren autonomen Dysfunktion zeigten sich zudem signifikant erniedrigte Messwerte in den parasympathischen Markern. Dies deutet auf eine deutliche parasympathische Funktionsstörung bei Patienten mit autonomer Dysfunktion hin ⁹⁷.

In unserer Arbeit unterschieden sich die Amplitude von Minute 2-4, die maximale Konstriktion von Minute 1-5 und die relative Amplitude in Minute 4 signifikant zwischen Patienten mit FMF und Kontrollen. Generell zeigten sich niedrigere Werte in der Subgruppe der Patienten mit Colchicin-Monotherapie im Vergleich zu Kontrollen und Patienten mit Anakinra. Diese Messungen der Pupillometrie dienen der Beurteilung der parasympathischen Funktion. In der durch den Sympathikus vermittelten langsamen Redilatation ergaben sich durchwegs keine signifikanten Ergebnisse. Die Ergebnisse von

Muppidi et al. spiegeln sich somit auch in dieser Arbeit wider, wodurch man zu dem Schluss kommen kann, dass Patienten mit FMF, besonders jene, die nur mit Colchicin therapiert werden, eine autonome Dysfunktion aufweisen, welche vor allem den Parasympathikus betrifft. Die Baseline war, wie auch in der Studie von S. Muppidi et al., zwischen Patienten und Kontrollen nicht signifikant unterschiedlich ⁹⁷. Zwischen Patienten mit einer Monotherapie mit Colchicin und Patienten mit einer Add-On-Therapie mit Anakinra sah man signifikante Unterschiede während der Amplitude und der maximalen Konstriktionsgeschwindigkeit. Die Patienten mit zusätzlicher Add-on-Therapie mit Anakinra wiesen deutlich bessere Testergebnisse auf als Patienten, die nur Colchicin einnahmen. Daraus lässt sich ableiten, dass Anakinra die Entstehung einer autonomen Dysfunktion aufhalten bzw. deren Entstehung verhindern könnte. Die Pupillometrie erweist sich somit als ein wichtiges Tool bei Patienten mit FMF, das zur Testung einer zentralen autonomen Dysfunktion eingesetzt werden kann. Eine autonome Dysfunktion muss trotz systemischer Erkrankung nicht systemisch auftreten. Es ist möglich, dass im Gegensatz zu Veränderungen am Herz-Kreislauf-System, am Auge bereits kleine Veränderungen auffällig bzw. messbar werden. Die Pupillometrie könnte als einfache und nicht invasive Messmethode den Beginn einer autonomen Dysfunktion möglicherweise sensitiver aufzeigen, als andere Messmethoden der autonomen Dysfunktion.

Somit zeigten sich lediglich in der Testung der Herzfrequenzvariabilität keinerlei signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Die Herzfrequenzvariabilität ist eine von einem Schlag zum nächsten auftretende Schwankung der Herzfrequenz und gibt an, wie sich der Körper an seine Belastungen anpassen kann ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Durch die kontrollierte Senkung der Atemfrequenz kann der parasympathische Anteil beeinflusst und bewertet werden ^{88,105}. Reduzierte HRV Parameter sprechen für eine frühe autonome Dysfunktion und sind mit dem plötzlichen Herztod assoziiert ⁹⁰. Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer autonomen Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde beispielsweise in der Studie von Bagherzadeh et al. sowie in der Studie von Istenes et al. gefunden ^{108,121}. In unserer Arbeit zeigten sich bei der Herzfrequenzvariabilität im Gegensatz zum o.g. Blutdruckregulationstest keine signifikanten Ergebnisse zwischen Patienten und Kontrollen. Dies ist konform mit Daten von Nussinovitch et al., die mittels Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit FMF ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen 34 FMF-Patienten

und 34 geschlechts- und altersgematchten Kontrollen gefunden haben. Die Autoren folgern, dass FMF-Patienten, mit einer Colchicin-Therapie keine die Herzfrequenzvariabilität betreffende autonome Dysfunktion aufgrund einer fehlenden Amyloidose entwickeln ¹²², da man bei Patienten mit AA-Amyloidose im Vergleich zu gesunden Kontrollen, signifikante Unterschiede nachweisen konnte ¹¹³. Auch in unserer Studie hatten fast alle Patienten Colchicin als langjährige Dauertherapie, was die nicht signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bei der Analyse der Herzfrequenzvariabilität erklären könnte. Dies würde bedeuten, dass Colchicin speziell einer kardialen autonomen Dysfunktion vorbeugen könnte und so die prophylaktische Bedeutung bei Patienten mit FMF unterstreicht.

Trotz bedachter Vorbereitung und möglichst standardisierter Durchführung, birgt die Studie mehrere Limitationen. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Nichtsignifikanz zwischen Patienten und Kontrollen in einigen der untersuchten Parametern auf eine zu kleine Fallzahl zurückzuführen ist, obwohl mehr Patienten bzw. Kontrollen eingeschlossen wurden als gemäß der Fallzahlschätzung gefordert. Möglicherweise würden in einer größeren Kohorte doch noch signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in den Parametern der autonomen Dysfunktion auftreten, die in der vorliegenden Studie nicht signifikant waren.

Da im Vergleich zu den Patienten die Kontrollen fast ausnahmslos kaukasischer Abstammung waren, bestehen zwischen Patienten und Kontrollen zudem ethnische Unterschiede, die möglicherweise Einfluss auf die subjektiven Parameter der autonomen Dysfunktion nehmen könnten. Aufgrund kultureller und gesellschaftlicher Unterschiede könnten vor allem die Schmerzwahrnehmung und die subjektiven Einschätzungen beim COMPASS31-Fragebogen beeinflusst worden sein. Obwohl die Parameter sicherlich von jedem Individuum anders eingeschätzt werden, wäre grundsätzlich eine Durchführung mit Kontrollen mit gleichem kulturellen Hintergrund von Vorteil. Die Studienpopulation der Patienten war durch die Erfüllung der Tel-Hashomer-Kriterien des FMFs sowie die molekulargenetische Bestätigung der Diagnose gut definiert. Die Patienten waren zum Großteil türkischer Abstammung. Somit lag zumindest im Hinblick auf die Patienten ein ethnisch homogenes Studienkollektiv vor.

Beim COMPASS31-Fragebogen ist lediglich die englische Version und davon der Summenscore validiert. In der vorliegenden Arbeit wurde eine ins Deutsche übersetzte

Version verwendet und nicht nur der Summenscore ausgewertet, sondern auch die COMPASS31-Subdomänen. Man kann also nicht ohne weiteres davon ausgehen, dass der verwendete Fragebogen die autonome Dysfunktion so valide abfragt, wie die englische Originalversion. Die Subscores sollten zudem nur als kritisch zu betrachtende Zusatzinformation interpretiert werden. Diese Punkte können auch der Grund sein, dass der pupillomotorische COMPASS31-Subscore nicht signifikant ausfällt und somit nicht mit der objektiven Pupillometrie-Testung korreliert. Ein weiterer möglicher limitierender Faktor bei der Fragebogenerhebung ist, dass bei einzelnen Patienten Verständnisprobleme aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse nicht sicher ausgeschlossen werden können. Dieser Problematik wurde in den fraglichen Fällen durch Mithilfe von Familienangehörigen oder Dolmetschern versucht, Rechnung zu tragen. Ein weiterer limitierender Faktor könnte eine Überlagerung der FMF-Symptome durch ein chronisches muskuloskelettales Schmerzsyndrom sein, z.B. ein Fibromyalgie-Syndrom. Leitsymptome sind Schmerzen, Allodynie, Hyperalgesie, Müdigkeit, schlechte Merkfähigkeit und Schlafstörungen ¹²³. Fibromyalgiesyndrome finden sich bei Patienten mit chronischen Erkrankungen überproportional häufig („sekundäre Fibromyalgie“). Es wird spekuliert, dass auch bei Fibromyalgie-Patienten eine autonome Dysfunktion vorliegen könnte ¹²⁴. In der Studie von Karakus et al., zeigt sich zudem, dass speziell Mutationen im MEFV-Gen auch mit der Entwicklung eines Fibromyalgiesyndroms (FMS) assoziiert sein können ¹²⁵. Diese Beobachtungen könnten zu höheren COMPASS-Scores in der Patientengruppe beigetragen haben.

Auch bezüglich der objektiven Tests gilt es mögliche Limitationen zu beachten. Bei der Sympathikusaktivierung im Blutdruckregulationstest und der Hautleitwertveränderung im Rechentest kann z.B. nicht davon ausgegangen werden, dass die verwendeten Stressfaktoren (Eiswasser, Rechnen) jeden Menschen auf gleiche Weise stressen und stets eine gleich starke Stressreaktion hervorrufen. Diese Effekte betreffen Patienten- und Kontrollgruppe jedoch gleichermaßen, sodass dadurch keine signifikanten Einflüsse auf die eine oder andere Gruppe zu erwarten ist. Um diese Effekte zu minimieren wurde zudem darauf geachtet, die äußeren Bedingungen wie den Ablauf der Tests, die Räumlichkeiten, die Lichtverhältnisse und die Tageszeit für alle Probanden gleich zu halten. Somit kann man bei den Ergebnissen davon ausgehen, dass der Studienablauf bei Patienten oder Kontrollen zu keiner signifikanten Veränderung der Testergebnisse geführt hat.

7 Literaturverzeichnis

1. Müller-Esterl W. Angeborenes und erworbenes Immunsystem. *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler - Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kerscher, Stefan Kieß und Katrin Ridinger*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018:549-567.
2. Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jul 7 2015;10(7):1274-1281.
3. Moorlag SJCFM, Röring RJ, Joosten LAB, Netea MG. The role of the interleukin-1 family in trained immunity. *Immunological Reviews*. 2018;281(1):28-39.
4. Kötter I, Schedel J, Kümmerle-Deschner JB. Periodische Fiebersyndrome/autoinflammatorische Syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie*. March 01 2009;68(2):137-149.
5. Wang L, Quan Y, Yue Y, Heng X, Che F. Interleukin-37: A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncology letters*. Apr 2018;15(4):4711-4719.
6. Aarberg LD, Wilkins C, Ramos HJ, et al. Interleukin-1beta Signaling in Dendritic Cells Induces Antiviral Interferon Responses. *mBio*. Mar 20 2018;9(2).
7. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. Dec 12 2013;39(6):1003-1018.
8. Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome--a linebacker of innate defense. *The New England journal of medicine*. Aug 17 2006;355(7):730-732.
9. Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Current allergy and asthma reports*. Jul 2008;8(4):288-298.
10. Contassot E, Beer HD, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss medical weekly*. May 31 2012;142:w13590.
11. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimmunity reviews*. 11// 2012;12(1):22-30.
12. Wekerle H, Cohen IR, Feldman M. [Self-tolerance and autoimmunity. A new concept and its significance]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. Aug 30 1974;99(35):1734-1739.
13. Porcelli B, Pozza A, Bizzaro N, et al. Association between stressful life events and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of retrospective case-control studies. *Autoimmunity reviews*. Apr 2016;15(4):325-334.
14. Allison AC. Mechanisms of tolerance and autoimmunity. *Annals of the rheumatic diseases*. Jul 1973;32(4):283-293.
15. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 2015;74(9):1636-1644.
16. J.B.Kümmerle-Deschner. Autoinflammatorische Syndrome
Praktisches Vorgehen in Diagnose und Therapie. *Zeitschrift für Rheumatologie 6 2016*. 2016:14.
17. Kummerle-Deschner JB. [Autoinflammatory syndromes : Practical approach to diagnostics and therapy]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. Aug 2016;75(6):542-555.
18. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. Jan 2005;84(1):1-11.
19. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. Feb 28 1998;351(9103):659-664.

20. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. Apr 2000;93(4):223-229.
21. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Seminars in immunopathology*. Jul 2015;37(4):363-369.
22. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. Oct 15 2009;61(10):1447-1453.
23. Balow JE, Jr., Shelton DA, Orsborn A, et al. A high-resolution genetic map of the familial Mediterranean fever candidate region allows identification of haplotype-sharing among ethnic groups. *Genomics*. Sep 15 1997;44(3):280-291.
24. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity reviews*. Apr-May 2014;13(4-5):388-390.
25. Okutur K, Seber S, Oztekin E, Bes C, Borlu F. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of Familial Mediterranean fever. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. Dec 2008;14(12):Cs139-141.
26. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annual review of immunology*. 2009;27:621-668.
27. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. Jul 1998;77(4):268-297.
28. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. [Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment]. *Sante (Montrouge, France)*. Oct-Dec 2004;14(4):261-266.
29. Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nature reviews. Rheumatology*. May 2009;5(5):249-256.
30. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clinical and experimental rheumatology*. Jul-Aug 2008;26(4):568-573.
31. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. Apr 2016;75(4):644-651.
32. Ben-Zvi I, Livneh A. Colchicine failure in familial Mediterranean fever and potential alternatives: embarking on the anakinra trial. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. May 2014;16(5):271-273.
33. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature reviews. Rheumatology*. Feb 2011;7(2):105-112.
34. Korkmaz C, Kasapcopur O. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. Nov 2000;59(11):910-913.
35. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet*. Aug 15 2001;102(3):272-276.
36. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. Oct 2012;71(10):1599-1605.

37. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*. May 27 2011;34(5):755-768.
38. Kallinich T, Orak B, Wittkowski H. [Role of genetics in familial Mediterranean fever]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. May 2017;76(4):303-312.
39. Rigante D, Frediani B, Cantarini L. A Comprehensive Overview of the Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Clinical reviews in allergy & immunology*. Apr 11 2016.
40. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European journal of human genetics : EJHG*. Apr 1999;7(3):287-292.
41. Kotter I, Schedel J, Kummerle-Deschner JB. [Periodic fever syndrome/autoinflammatory syndrome]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. Mar 2009;68(2):137-148; quiz 149.
42. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European journal of human genetics : EJHG*. Jan 1998;6(1):95-97.
43. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. Jan 2002;61(1):79-81.
44. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. Oct 1997;40(10):1879-1885.
45. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford, England)*. Apr 2009;48(4):395-398.
46. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. May 2015;74(5):799-805.
47. Russo RA, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford, England)*. Nov 2014;53(11):1927-1939.
48. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. Dec 21 1972;287(25):1302.
49. Fühner H. Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin und seine Derivate. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. May 01 1913;72(3):228-238.
50. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017/08/01/ 2017;47(1):115-120.
51. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, Ben-Chetrit E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. *Rheumatology international*. Mar 2016;36(3):325-331.
52. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's best practice & research. Clinical rheumatology*. Sep 2000;14(3):477-498.
53. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. Aug 1991;34(8):973-977.
54. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. Feb 2007;119(2):e474-483.

55. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis and rheumatism*. Dec 1994;37(12):1804-1811.
56. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. Apr 17 1986;314(16):1001-1005.
57. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert review of clinical immunology*. May 2017;13(5):393-404.
58. Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Modern Rheumatology*. 2016/07/03 2016;26(4):610-613.
59. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet (London, England)*. Jun 25 2016;387(10038):2641-2654.
60. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England journal of medicine*. Aug 7 2003;349(6):583-596.
61. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation*. Feb 15 1995;91(4):1269-1271.
62. Sun L, Zhang L, Hu W, Li TF, Liu S. Case report: One case of primary AL amyloidosis repeatedly misdiagnosed as scleroderma. *Medicine*. Dec 2017;96(50):e8771.
63. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med*. Apr 1999;37(4):381-388.
64. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. Jul-Aug 2003;21(4):509-514.
65. Costandi M. Das Nervensystem. *50 Schlüsselideen Hirnforschung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:4-7.
66. Goldstein DS. Chapter 2 - Differential responses of components of the autonomic nervous system. In: Buijs RM, Swaab DF, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 117: Elsevier; 2013:13-22.
67. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Comprehensive Physiology*. Jun 13 2016;6(3):1239-1278.
68. Jänig W. Vegetatives Nervensystem. *Physiologie des Menschen*: Springer; 1995:340-369.
69. Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*. Feb 20 2018.
70. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(1):4-18.
71. Vinik AI, Erbas T. Chapter 22 - Diabetic autonomic neuropathy. In: Buijs RM, Swaab DF, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 117: Elsevier; 2013:279-294.
72. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *American journal of pharmaceutical education*. Aug 15 2007;71(4):78.
73. Chalazonitis A, Rao M. Enteric nervous system manifestations of neurodegenerative disease. *Brain Research*. 2018/01/31/ 2018.
74. Kaufmann H, Goldstein DS. Chapter 21 - Autonomic dysfunction in Parkinson disease. In: Buijs RM, Swaab DF, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 117: Elsevier; 2013:259-278.

75. Muppidi S, Vernino S. Chapter 25 - Autoimmune autonomic failure. In: Buijs RM, Swaab DF, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 117: Elsevier; 2013:321-327.
76. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. May 2002;29(5):987-989.
77. Toussiro E, Serratrice G, Valentin P. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. 50 cases. *The Journal of rheumatology*. Sep 1993;20(9):1508-1514.
78. Straub RH, Zeuner M, Lock G, et al. Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. Jan 1996;23(1):87-92.
79. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:205.
80. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017:9.
81. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *European heart journal*. Jun 1 2016.
82. Lazzarini PE, Capecchi PL, Acampa M, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev*. Sep 2014;13(9):936-944.
83. Schwemmer S, Beer P, Scholmerich J, Fleck M, Straub RH. Cardiovascular and pupillary autonomic nervous dysfunction in patients with rheumatoid arthritis - a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical and experimental rheumatology*. Nov-Dec 2006;24(6):683-689.
84. Maule S, Quadri R, Mirante D, et al. Autonomic nervous dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA): possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clinical and experimental immunology*. Dec 1997;110(3):423-427.
85. Edmonds ME, Jones TC, Saunders WA, Sturrock RD. Autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis. *British medical journal*. Jul 21 1979;2(6183):173-175.
86. Barendregt PJ, van der Heijde GL, Breedveld FC, Markusse HM. Parasympathetic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with ocular dryness. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 1996;55(9):612-615.
87. Moog P, Eren O, Witt M, et al. Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. Aug 2016;26(4):279-285.
88. Moog P, Eren O, Kossegg S, et al. Pupillary autonomic dysfunction in patients with ANCA-associated vasculitis. *Clinical Autonomic Research*. December 01 2017;27(6):385-392.
89. Freeman R, Chapleau MW. Chapter 7 - Testing the autonomic nervous system. In: Said G, Krarup C, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 115: Elsevier; 2013:115-136.
90. Cygankiewicz I, Zareba W. Chapter 31 - Heart rate variability. In: Buijs RM, Swaab DF, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 117: Elsevier; 2013:379-393.
91. Gronow T, Zangemeister WH. [Infrared pupillography in patients with diabetes mellitus]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. Aug 1999;215(2):99-103.

92. Ozsutcu M, Ozkaya E, Demir A, Erenberk U, Sogut A, Dundaroz R. Pupillometric Assessment of Autonomic Nervous System in Children with Allergic Rhinitis. *Medical Principles and Practice*. 2013;22(5):444-448.
93. Stancak A, Jr., Yamamotova A, Kulls IP, Sekyra IV. Cardiovascular adjustments and pain during repeated cold pressor test. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. Apr 1996;6(2):83-89.
94. Freitas J, Teixeira E, Santos R, Azevedo E, Carvalho M, Rocha-Goncalves F. Circadian heart rate and blood pressure variability in autonomic failure. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. Feb 2005;24(2):241-249.
95. Pierangeli G, Turrini A, Giannini G, et al. Translation and linguistic validation of the Composite Autonomic Symptom Score COMPASS 31. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. Oct 2015;36(10):1897-1902.
96. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clinic proceedings*. Dec 2012;87(12):1196-1201.
97. Muppidi S, Adams-Huet B, Tajzoy E, et al. Dynamic pupillometry as an autonomic testing tool. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. Dec 2013;23(6):297-303.
98. Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, et al. Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *Biomedical engineering online*. Jun 17 2010;9:26.
99. Wirch JL, Wolfe LA, Weissgerber TL, Davies GA. Cold pressor test protocol to evaluate cardiac autonomic function. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. Jun 2006;31(3):235-243.
100. Sayinalp S, Sözen T, Özdoğan M. Cold pressor test in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes research and clinical practice*. 26(1):21-28.
101. Haensch CA, Jost W. *Das autonome Nervensystem: Grundlagen, Organsysteme und Krankheitsbilder*: Kohlhammer; 2009.
102. Löllgen H. Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik–Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl*. 1999;96(31-32).
103. Kim H-G, Cheon E-J, Bai D-S, Lee YH, Koo B-H. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018;0(0):0-0.
104. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical & biological engineering & computing*. Dec 2006;44(12):1031-1051.
105. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994;235.
106. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. Mar 1 1996;93(5):1043-1065.
107. Moog P, Eren O, Witt M, et al. Assessment of autonomic function in a cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *Clinical Autonomic Research*. August 01 2016;26(4):279-285.

108. Bagherzadeh A, Nejati-Afkham A, Tajallizade-Khoob Y, et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. Dec 20 2013;12(1):55.
109. Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, Rigalleau V, Gonzalez C. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. *Diabetes & metabolism*. Dec 2011;37(6):527-532.
110. He T, Wang C, Zuo A, et al. Electrochemical Skin Conductance May Be Used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy in a Chinese Population with Diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8289740.
111. Kaya H, Suner A, Koroglu S, Akcay A, Turkbeyler IH, Koleoglu M. Heart rate variability in familial Mediterranean fever patients. *European journal of rheumatology*. Jun 2014;1(2):58-61.
112. Nussinovitch U, Livneh A, Kaminer K, et al. Normal autonomic nervous system responses in uncomplicated familial Mediterranean fever: a comparative case-control study. *Clinical rheumatology*. Oct 2011;30(10):1347-1351.
113. Nussinovitch U, Volovitz B, Nussinovitch M, et al. Abnormal heart rate variability in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. Dec 2011;18(4):206-210.
114. Dutsch M, Hilz MJ, Rauhut U, Solomon J, Neundorfer B, Axelrod FB. Sympathetic and parasympathetic pupillary dysfunction in familial dysautonomia. *Journal of the neurological sciences*. Mar 15 2002;195(1):77-83.
115. Lesage FX, Berjot S, Deschamps F. Clinical stress assessment using a visual analogue scale. *Occupational medicine (Oxford, England)*. Dec 2012;62(8):600-605.
116. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(S11):S240-S252.
117. Rauschel V, Straube A, Süß F, Ruscheweyh R. Responsiveness of the autonomic nervous system during paced breathing and mental stress in migraine patients. *The Journal of Headache and Pain*. September 16 2015;16(1):82.
118. Nagy K, Sipos E, El Hadj Othmane T. [Heart rate variability is significantly reduced in non-diabetic patients with hypertension]. *Orvosi hetilap*. Jun 1 2014;155(22):865-870.
119. Newton JL, Frith J, Powell D, et al. Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. Dec 2012;71(12):1973-1979.
120. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglu M, et al. Assessment of heart rate recovery index in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. Jan 2011;31(1):121-125.
121. Istenes I, Korei AE, Putz Z, et al. Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension. *Diabetes/metabolism research and reviews*. May 2014;30(4):305-312.
122. Nussinovitch N, Esev K, Lidar M, Nussinovitch U, Livneh A. Normal Heart Rate Variability in Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever Patients. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. May 2015;17(5):306-309.
123. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handbook of clinical neurology*. 2014;119:513-527.

124. Meilinger A, Burger M, Peter HH. [Heterozygote forms of familial Mediterranean fever can be manifested in adults as myofacial pain syndrome]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. Aug 2015;74(6):533-539.
125. Karakus N, Yigit S, Inanir A, Inanir S, Toprak H, Okan S. Association between sequence variations of the Mediterranean fever gene and fibromyalgia syndrome in a cohort of Turkish patients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. Dec 24 2012;414:36-40.

8 Anhang



Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Studie

„Autonome Dysfunktion bei autoinflammatorischen Erkrankungen“

Studienleiter:

Dr. Matthias Witt
Rheumaeinheit der Universität München
Pettenkofenstr. 8a
80336 München
Tel.: 089-5160-3441

1. Einführung

Das sogenannte autonome Nervensystem steuert wichtige Funktionen unseres Körpers, so etwa die Herzfrequenz- und Blutdruckregulierung, die Verdauungsfunktionen, die Temperaturregulation und die Anpassung des Körpers an Stresssituationen. Diese Studie soll feststellen, ob die Funktionen des autonomen Nervensystems bei Ihrer Erkrankung überdurchschnittlich häufig gestört sind und was mögliche Ursachen dafür sind.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Autoinflammationserkrankungen wie z.B. das familiäre Mittelmeerfieber können viele Organe betreffen und durch die wiederkehrenden Entzündungsschübe kann als Spätkomplikation eine sogenannte Amyloidose auftreten. Dabei handelt es sich um Eiweißablagerungen in verschiedenen Organen wie z.B. der Nieren. Von anderen Erkrankungen weiß man aber, dass eine Amyloidose auch zu Schädigungen von Nerven führen kann. In Form einer sogenannten Polyneuropathie der Beine können dann beispielsweise Gefühl und Kraft reduziert sein. Ob bei Autoinflammationserkrankungen auch die Nerven betroffen sein können, die unter anderem unsere KreislaufFunktionen regeln und ob ggf. eine Amyloidose dafür verantwortlich sein könnte, ist bislang nur unzureichend untersucht. Man hat aber bereits bei anderen Rheumaerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis) solche autonomen Funktionsstörungen beobachten können. Autonome Funktionsstörungen können nicht nur unangenehme Symptome verursachen (Schwindel, Völlegefühl, verändertes Schwitzverhalten) sondern möglicherweise auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen.

3. Grund zur Durchführung der Studie

Man weiß von anderen Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus), dass autonome Funktionsstörungen einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung von Herzinfarkten und Schlaganfällen darstellen. Sollten sich also Hinweise für eine solche autonome Funktionsstörungen auch bei Patienten mit autoinflammatorischen Erkrankungen finden, dann könnte man eventuell Patienten hinsichtlich ihres individuellen Risikos genauer beraten. Vielleicht kann dann auch eine optimierte Therapie der Erkrankung zu einer Verbesserung der autonomen Funktion führen.

4. Studiendurchführung

Erster Teil:

Im ersten Teil soll ein Ausgangswert der autonomen Funktion erhoben werden. Dazu wird ein Fragebogen ausgefüllt, der 31 Fragen nach Symptomen einer autonomen Funktionsstörung beinhaltet (Dauer ca. 20-30

min). Es wird einmalig die Gefäßsteifigkeit gemessen (einer Blutdruckmessung sehr ähnlich). Dann soll an einem gesonderten Termin in der neurologischen Poliklinik im Klinikum Großhadern die autonome Funktion getestet werden. Hierzu wird ein EKG aufgezeichnet, und es wird der Blutdruck gemessen. Die Reaktion der Kreislauffunktionen auf Pressen (so genanntes Valsalvamanöver), Aufstehen und auf Eintauchen einer Hand in Eiswasser wird gemessen. Außerdem wird die Pupillenreaktion auf einen Lichtreiz getestet. Zusätzlich werden Rechenaufgaben gestellt, die einen gewissen Stressfaktor darstellen sollen. Die autonome Reaktion auf diesen Stress soll erfasst werden. Der Zeitaufwand für die Untersuchungen beläuft sich auf ca. 60-90 min. Die Durchführung dieser Untersuchungen ist in jedem Fall geplant, egal, ob Sie als Patient an einer Autoinflammationserkrankung leiden, oder ob Sie sich als Kontrollperson zur Verfügung gestellt haben.

Zweiter Teil:

Der zweite Teil der Untersuchung ist nur für Patienten mit Autoinflammationserkrankung gedacht, nicht für Kontrollpatienten. Sollte es in der Eingangsuntersuchung Hinweise auf ein überdurchschnittliches Vorhandensein einer autonomen Funktionsstörung geben, so würden wir gerne nach einem Jahr diese Untersuchungen erneut durchführen. Es soll dann untersucht werden, welche Faktoren der Erkrankung einen möglichen Einfluss auf die autonome Funktion haben und ob durch die Therapie der Erkrankung eine günstige Beeinflussungsmöglichkeit besteht.

5. Risiken und Nebenwirkungen

Die autonome Funktionstestung ist ein gut erprobtes Verfahren, das in der klinischen Routine in der Neurologie tägliche Anwendung findet. Es handelt sich um nicht-invasive Tests mit einem im Allgemeinen sehr geringen Risiko. Deshalb kann auch auf eine gesonderte Versicherung der Studienteilnehmer verzichtet werden. Konkret könnte es während der Testung, z.B. durch Eintauchen der Hand in Eiswasser, zu Schwankungen von Herzfrequenz und Blutdruck kommen. Im schlimmsten Fall könnte dies zu einem kurzen Ohnmachtsanfall führen, was aber nur sehr selten beobachtet wird. Sollten Sie an einer schweren Herzerkrankung leiden, ist daher eine Studienteilnahme nicht möglich.

6. Nutzen für die Studienteilnehmer

Ein mittelbarer persönlicher Vorteil entsteht für Sie durch die Teilnahme an dieser Studie nicht. Ein möglicher Vorteil für Sie ist das Wissen, dass Sie dazu beitragen, unsere diagnostischen Möglichkeiten für Patienten mit entzündlichen Rheumaerkrankungen zu verbessern.

7. Freiwilligkeit, Nicht-Teilnahme, Widerruf ohne Angabe von Gründen

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sollten Sie nicht an der Studie teilnehmen wollen, so kann dies ohne Angabe von Gründen geschehen. Eine Nicht-Teilnahme hat keine Auswirkungen auf Ihre Behandlung in der Rheumaeinheit. Auch die Therapieentscheidungen und die Entscheidungen über diagnostische Tests, die zu Ihrer Behandlung notwendig sind, stehen in keinem Zusammenhang mit der Studie.

8. Bestätigung der Vertraulichkeit

Die erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden streng vertraulich behandelt. Die Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse erfolgt selbstverständlich nur in anonymisierter Form. Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden Ihre Daten gelöscht. Die Daten werden ansonsten in der Rheumaeinheit der LMU für 10 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Einverständniserklärung

"Autonome Dysfunktion bei autoinflammatorischen Erkrankungen"

Ich, _____, wurde von meinem Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ort und Datum

Name und Unterschrift des Patienten

Ort und Datum

Name und Unterschrift des aufklärenden Arztes

Fragebogen COMPASS 31; Patientennamen: _____ Datum: _____

1. Haben Sie sich im letzten Jahr einmal ohnmächtig oder benommen gefühlt oder hatten Schwierigkeiten beim Denken, kurz nachdem Sie aus einer sitzenden oder liegenden Position aufgestanden sind?
 1. Ja
 2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 5)
2. Wie häufig treten diese Symptome nach dem Aufstehen auf?
 1. Selten
 2. Gelegentlich
 3. Häufig
 4. Fast immer
3. Wie würden Sie die Ausprägung der Symptome beschreiben?
 1. Gering
 2. Mittel
 3. Schwer
4. Die Symptome haben sich im Laufe des letzten Jahres wie folgt entwickelt:
 1. Viel schlechter geworden
 2. Etwas schlechter geworden
 3. Ungefähr gleich geblieben
 4. Etwas besser geworden
 5. Viel besser geworden
 6. Ganz verschwunden
5. Hat sich im letzten Jahr jemals Ihre Haut verfärbt, z.B. rötlich, weißlich oder lila?
 1. Ja
 2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 8)
6. Welche Körperstellen sind von diesen Hautverfärbungen betroffen? (Mehrfachnennung möglich)
 1. Hände
 2. Füße

7. Diese Verfärbungen sind:

1. Viel schlimmer geworden
2. Etwas schlimmer geworden
3. Ungefähr gleich geblieben
4. Etwas besser geworden
5. Viel besser geworden
6. Ganz verschwunden

8. Wie hat sich Ihre Schweißneigung in den letzten 5 Jahren verändert?

1. Ich schwitze viel mehr als früher
2. Ich schwitze etwas mehr als früher
3. Ich habe keine Veränderung bemerkt
4. Ich schwitze etwas weniger als früher
5. Ich schwitze viel weniger als früher

9. Fühlen sich Ihre Augen sehr trocken an?

1. Ja
2. Nein

10. Fühlt sich Ihr Mund sehr trocken an?

1. Ja
2. Nein

11. Wie hat sich Ihre Mundtrockenheit oder Augentrockenheit verändert (das Symptom, das Sie über den längsten Zeitraum hatten zählt)?

1. Ich habe keins dieser Symptome
2. viel schlechter geworden
3. Etwas schlechter geworden
4. Gleich geblieben
5. Etwas besser geworden
6. Viel besser geworden
7. Ganz verschwunden

12. Hat sich im letzten Jahr etwas daran geändert, wie schnell Sie beim Essen ein Völlegefühl entwickeln?

1. Das Völlegefühl stellt sich viel schneller als gewohnt ein
2. Das Völlegefühl stellt sich schneller als gewohnt ein
3. Ich habe keine Änderung bemerkt
4. Das Völlegefühl stellt sich langsamer als gewohnt ein
5. Das Völlegefühl stellt sich viel langsamer als gewohnt ein

13. Haben Sie im letzten Jahr mal ein extremes oder lang anhaltendes Völlegefühl verspürt?

1. Nie
2. Manchmal
3. Häufig

14. Mussten Sie im letzten Jahr nach dem Essen erbrechen?

1. Nie
2. Manchmal
3. Häufig

15. Hatten Sie im letzten Jahr mal krampfartige oder kolikartige Bauchschmerzen?

1. Nie
2. Manchmal
3. Häufig

16. Hatten Sie im letzten Jahr Durchfallattacken?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 20)

17. Wie oft kommt das vor?

1. Selten
2. Gelegentlich
3. Häufig (_____mal im Monat)
4. Andauernd

18. Wie schwer sind diese Durchfallattacken?

1. leicht
2. mittel
3. schwer

19. Werden die Durchfälle:

1. viel schlimmer?
2. Etwas schlimmer?
3. Bleiben gleich
4. Etwas besser?
5. Viel besser?
6. Sind ganz verschwunden

20. Hatten Sie im letzten Jahr Verstopfung?

1. Ja
2. Nein (falls Sie Nein angekreuzt haben, bitte weiter bei Frage 24)

21. Wie oft haben Sie Verstopfung?

1. Selten
2. Gelegentlich
3. Häufig (_____mal im Monat)
4. Andauernd

22. Wie ausgeprägt ist die Verstopfung?

1. gering
2. mittel

23 Wird die Verstopfung:

1. viel schlimmer?
2. Etwas schlimmer?
3. Bleibt gleich
4. Etwas besser?
5. Viel besser?
6. ist ganz verschwunden

24. Haben Sie im letzten Jahr mal den Urin nicht halten können?

1. Nie
2. gelegentlich
3. häufig (_____ mal im Monat)
4. andauernd

25. Hatten Sie im letzten Jahr Schwierigkeiten, Wasser zu lassen?

5. Nie
6. gelegentlich
7. häufig (_____ mal im Monat)
8. andauernd

26. Hatten Sie im letzten Jahr Probleme, die Blase vollständig zu leeren?

9. Nie
10. gelegentlich
11. häufig (_____ mal im Monat)
12. andauernd

27. Hat Sie im letzten Jahr helles Licht gestört, wenn Sie keine Sonnenbrille oder eine Brille mit getönten Gläsern getragen haben?

1. Nie (wenn Sie nie angekreuzt haben, dann weiter mit Frage 29)
2. Gelegentlich
3. Häufig
4. Andauernd

28. Wie ausgeprägt ist diese Lichtempfindlichkeit?

1. gering
2. mittel
3. schwer

29. Hatten Sie im letzten Jahr Probleme, Dinge mit den Augen zu fokussieren?

1. Nie (wenn Sie nie angekreuzt haben, dann weiter mit Frage 31)
2. Gelegentlich
3. Häufig
4. Andauernd

30. Wie ausgeprägt ist diese Schwierigkeit, Dinge zu fokussieren?

1. gering
2. mittel
3. schwer

31. Wie hat sich das für Sie störendste Augensymptom verändert (Lichtempfindlichkeit oder Fokussieren):

1. Ich habe keins dieser Symptome
2. viel schlechter geworden
3. Etwas schlechter geworden
4. Gleich geblieben
5. Etwas besser geworden
6. Viel besser geworden
7. Ganz verschwunden

FMF Patientenfragebogen VAS

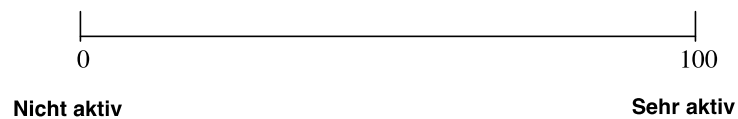
Name:

Visitendatum:

1. Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Wie aktiv war Ihre Erkrankung in den letzten 7 Tagen?

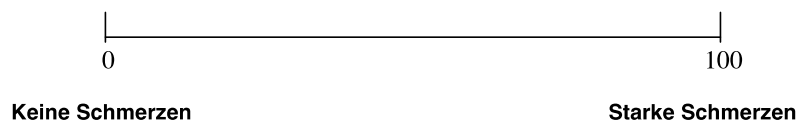
(Bitte kennzeichnen Sie die visuelle Analogskala entsprechend mit einem senkrechten Strich)



2. Beurteilung der Schmerzen durch den Patienten

Wie stark waren Ihre Schmerzen durch die Erkrankung in den letzten 7 Tagen?

(Bitte kennzeichnen Sie die visuelle Analogskala entsprechend mit einem senkrechten Strich)



Patientenfragebogen FMF

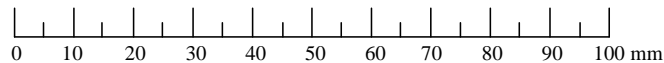
Datum

Patientenetikett

- Wie häufig hatten Sie einen Schub Ihrer Erkrankung in den letzten 3 Monaten?
> 2/Monat < 2/Monat
- Wie ging es Ihnen während des Schubes?

Konnte alles machen,
Kein Schmerz

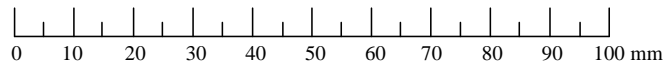
Musste im Bett liegen,
Starke Schmerzen



- Wie lange dauert der Erkrankungsschub?
> 4 Tage < 4 Tage
- Wie geht es Ihnen zwischen den Erkrankungsschüben?

Konnte alles machen,
Kein Schmerz

Musste im Bett liegen,
Starke Schmerzen



- Welche Beschwerden haben Sie im Erkrankungsschub?
 - Fieber ja nein
 - Gelenkschmerzen / Gelenkschwellung ja nein
 - Muskelschmerzen ja nein
 - Schmerzen im Brustkorb/Schmerzen beim Atmen ja nein
 - Bauchschmerzen ja nein
 - Schmerzende Hautrötung ja nein
 - Herzstolpern ja nein
 - Hodenschmerzen ja nein

Fragebogen: Familiäres Mittelmeerfieber

Name:

Datum:

1. Herkunft:
2. Wie alt waren Sie, als Sie das erste Mal Symptome des FMF hatten? (Alter)
3. Wann hat man das erste Mal die Diagnose „familiäres Mittelmeerfieber“ bei Ihnen gestellt? (Jahreszahl/Alter)
4. Wann wurde mit der spezifischen Therapie begonnen? (Jahreszahl/Alter)
5. Sind Ihre Eltern oder Geschwister auch von der Erkrankung betroffen? (Ja/Nein)
6. Haben Sie Allgemeinsymptome (z.B.: Gewichtsverlust, Müdigkeit, Nachtschweiß)? Wenn ja, welche?
7. Leiden Sie unter Übelkeit/Erbrechen? (Ja/Nein)
8. Leiden Sie unter häufigen Kopfschmerzen? (Ja/Nein)
9. Leiden Sie unter Lymphknotenschmerzen? (Ja/Nein)
10. Leiden Sie unter Halsentzündungen? (Ja/Nein)
11. Leiden Sie unter Aphten? (Ja/Nein)
12. Nehmen Sie Colchicum? Wenn ja, wie viel? (Ja/Nein, Stückzahl, mg-Anzahl)
13. Hilft Ihnen Colchicum die Schubanzahl zu senken? (Ja/Nein/Ich weiß nicht)
14. Haben Sie schon andere Medikamente ausprobiert? Wenn ja, welche und wie viel? (z.B.: Steroide, Anakinra, Canakinumab, TNF-Blocker, Tocilizumab)
15. Haben Ihnen diese Medikamente geholfen? (Ja/Nein)
16. Nehmen Sie diese Medikamente noch ein? Wenn nein, warum nicht?
17. Nehmen Sie Schmerzmittel? Wenn ja, welches und wie viel? (Ja/Nein, Stück-, mg-Anzahl)
18. Helfen die eingenommenen Schmerzmittel während des Schubes? (Ja/Nein)

9 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben und mir mit Gedanken, Kritik und Geduld zur Seite standen und diese Arbeit damit ermöglicht und das Schreiben erleichtert haben.

Als Erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops danken, der mich in seine Abteilung als Doktorandin aufgenommen und diese Dissertation erst ermöglicht hat.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Matthias Witt für die intensive Betreuung, die zielführenden Diskussionen und die anhaltenden Hilfestellungen während der gesamten Arbeit. Herrn Dr. med. Philipp Moog danke ich für die zahlreichen fachlichen Gespräche und die Unterstützung bei methodischen Fragen.

Danken möchte ich auch Frau Dr. rer. hum. biol. Veronika Rauschel sowie Herrn Dr. med. Ozan Eren aus der Abteilung für Neurologie der Universität München für die Anleitung und Hilfe bei den apparativen Messungen im Klinikum Großhadern.

Besonderer Dank gilt den Studienteilnehmern, Patienten wie Gesunde, ohne die diese Arbeit nicht gelungen wäre.

Schließlich möchte ich an dieser Stelle auch meiner Mutter Silvia Valda und meinem Bruder Sebastian Valda aber auch meinen Freunden, besonders Frau Dr. med. univ. Christina Santer und Simone Amann, für die unermüdlichen motivierenden Gespräche, den Ratschlägen und bereichernden Anmerkungen danken.

10 Eidesstattliche Versicherung

Valda, Katharina Vanessa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Autonome Dysfunktion bei familiärem Mittelmeerfieber

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

19.03.2020

Ort, Datum

Katharina Vanessa Valda

Unterschrift Doktorandin