

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Volkmann

Charakterisierung von Schmerz bei M. Fabry

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Shalni Ganendiran

aus Bad Friedrichshall

Würzburg, Juni 2014

Referentin: Priv-Doz. Dr. med. Nurcan Üçeyler

Koreferent: Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2014

Die Promovendin ist Zahnärztin

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
1 Einleitung	1
1.1 Morbus Fabry	1
1.1.1 Genetik	2
1.1.2 Diagnostik	3
1.1.3 Therapie	3
1.1.3.1 Neue Therapieansätze	4
1.1.4 Symptome	5
1.1.5 Beteiligung des Nervensystems.....	6
1.1.5.1 Zentrales Nervensystem (ZNS).....	6
1.1.5.2 Peripheres Nervensystem.....	7
1.2 Schmerz bei M. Fabry.....	7
1.2.1 Stand des Wissens zu Beginn der vorgelegten Arbeit	8
1.2.2 Analgetischer Effekt der ERT	9
1.3 Ziel der Arbeit	9
2 Patienten und Methoden.....	11
2.1 Studienpopulation.....	11
2.1.1 Anamneseerhebung, neurologische Untersuchungen und Fragebögen	11
2.1.2 Schmerztypen	13
2.1.3 Weitere Untersuchungen.....	13
2.1.4 Schmerzdatenmappe	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Studienkollektiv-Basisdaten.....	15
3.2 Schmerzcharakterisierung	16
3.2.1 Schmerztypen	16
3.2.2 Erstes Einsetzen von Fabry-assoziierten Schmerzen.....	17
3.2.3 Lokalisation der Schmerzen	18
3.2.4 Schmerzqualitäten.....	19
3.2.5 Schmerzintensität.....	20

3.2.6	Schmerzfrequenz	21
3.2.7	Schmerzdauer	22
3.2.8	Schmerzauslöser	23
3.2.9	Alltagsbeeinträchtigung durch Fabry-assoziierte Schmerzen	24
3.2.10	Verlauf der Schmerzen im Leben	25
3.2.11	Kindheitsschmerzen	26
3.3	Schmerzmedikation bei Erwachsenen	29
3.3.1	Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT)	29
3.3.2	Dauermedikation	30
3.3.3	Akutmedikation	31
3.4	Schmerzcharakterisierung bei Kindern mit M. Fabry	32
3.5	Fragebogendaten	33
3.5.1	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)	33
3.5.2	Graded Chronic Pain Scale (GCPS)	34
3.5.3	Allgemeine Depressionsskala (ADS)	35
3.5.4	Beck Depression Inventory (BDI)	35
3.6	Weitere Ergebnisse	36
3.6.1	Schweißneigung	36
3.6.2	Intraepidermale Nervenfaserdichte	36
3.6.3	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	38
3.6.4	Genetische Analyse	39
3.6.5	Vergleich der betroffenen Basenpaare mit Schmerzen	39
4	Diskussion	42
4.1	Stand des Wissens	42
4.1.1	Neue Erkenntnisse aus dieser Studie	43
4.2	Sind Fabry-assoziierte Schmerzen neuropathisch?	44
4.3	Erste Anzeichen in der Kindheit	45
4.3.1	Notwendigkeit der frühen Diagnosestellung	45
4.4	Effekt der ERT auf die Schmerzen	46
4.5	Wahl der Schmerzmedikation	48
4.6	Notwendigkeit eines Fabry-spezifischen Schmerzfragebogen	49
4.7	Limitationen der Studie	50

5	Zusammenfassung	52
6	Anhang	53
6.1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	53
6.2	Literaturverzeichnis	55
	Danksagung	60
	L e b e n s l a u f	61

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
BDI	Beck Depression Inventory
ERT	Enzyme replacement therapy
α -GAL	α -Galaktosidase A
Gb3/GL3	Globotriaosylceramid 3
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
IENFD	Intraepidermale Nervenfaserdichte
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	Numerische Ratingskala
PNS	Peripheres Nervensystem
QST	Quantitative sensorische Testung
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Morbus Fabry

Der M. Fabry ist eine hereditäre lysosomale Speicherkrankheit, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Mutationen auf dem α -Galaktosidase A Gen reduzieren bei den betroffenen Patienten die Aktivität des Enzyms α -Galaktosidase A (α -GAL) oder heben sie vollständig auf. Durch die Enzymdefizienz kann die Hydrolyse von alpha-Galaktosyl-Bindungen der Glykosphingolipide, die u.a. am Aufbau der Zellmembranen beteiligt sind, nicht mehr stattfinden. Dies führt zur Akkumulation von Glykosphingolipiden, v.a. des Stoffwechselproduktes Globotriaosylceramid (Gb3 oder GL-3), in den Lysosomen von Zellen diverser Organsysteme (Germain, 2010) und mündet in einer Multiorganerkrankung (Mehta et al., 2010). Es sind v.a. das Herz, die Nieren und das Nervensystem betroffen (Burlina et al., 2011). Der M. Fabry kann die Lebenserwartung verkürzen und durch Organversagen zum Tod führen (Germain, 2010). Die Fabry-Erkrankung ist die zweithäufigste unter 40 bekannten lysosomalen Speicherkrankheiten. Dennoch weichen die Daten zur Epidemiologie stark voneinander ab. Die Inzidenz bei männlichen Patienten variiert zwischen 1:40.000 in Europa bis 1:117.000 in der Weltbevölkerung (Motabar et al., 2010). Die Prävalenz des M. Fabry weist große Unterschiede im Ländervergleich auf. Zum Beispiel zeigen Screenings von männlichen Neugeborenen in Italien eine Prävalenz von 1:3100 (Spada et al., 2006); in Taiwan beträgt sie sogar 1:1500 (Germain, 2010).

Der M. Fabry wurde erstmals 1898 von dem Chirurgen William Anderson und dem Dermatologen Johannes Fabry gleichzeitig und unabhängig voneinander beschrieben. Beide berichteten von sogenannten Angiokeratomen. Hierbei handelt es sich um makulo-papulöse, blaurote bis schwärzliche Hautveränderungen, die v.a. im Bauchnabelbereich und in der Leistenregion auftreten (Mehta et al., 2010). Die Erstbeschreiber sahen in Unkenntnis der übrigen Krankheitssymptome in dieser Hauterscheinung eine reine Hautkrankheit. Erst im Jahr 1939 äußerten Rüter und Pompe die Vermutung, dass es sich um ein systemisches Leiden handeln könnte (Rüter et al., 1939). Untersuchungen von Rahman et al. konnten schließlich nachweisen, dass

in Spinalganglienzellen und auch in vegetativen Nervenzellen des Pankreas, der Zunge und der Schilddrüse die typische Lipidspeicherung stattfindet (Rahman et al., 1963). Im Jahr 1967 identifizierte Brady einen genetischen Defekt des Enzyms α -GAL auf dem X-Chromosom (Brady, 1967).

1.1.1 Genetik

Das Gen, das die α -GAL codiert, ist auf dem langen Arm des X-Chromosoms Xq22 lokalisiert und besteht aus 12.436 Basenpaaren, die auf sieben Exons verteilt sind. Verschiedene Punktmutationen wie Deletionen, Transitionen, Transversionen oder Insertionen im Gen können die Ursache der Erkrankung sein (Germain, 2010). Über 400 verschiedene Mutationen sind bis heute bekannt (<http://fabry-database.org>); diese können die Enzymaktivität in unterschiedlichem Maße reduzieren oder vollständig aufheben (Motabar et al., 2010). Der X-chromosomale Erbgang erklärt den erheblich größeren Anteil an männlichen Patienten, die am Vollbild des M. Fabry erkranken. Frauen hingegen sind theoretisch durch das zweite gesunde X-Chromosom geschützt. Durch die zufällige Inaktivierung eines X-Chromosoms in den Körperzellen („Lyonization“) kann bei heterozygoten Frauen eine normale bis nahezu normale Enzymaktivität erreicht werden. Frauen können daher völlig beschwerdefrei sein; sie können aber auch jeden Schweregrad der Erkrankung erreichen (Mehta et al., 2010). Bei Frauen werden homozygot erkrankte Patientinnen von heterozygoten Genträgerinnen (Konduktorinnen) unterschieden. Ein hoher Anteil der heterozygoten Frauen entwickelt auch Organinsuffizienzen, die v.a. das Herz und weniger die Nieren betreffen. Diese treten etwa zehn Jahre später als bei den männlichen Patienten auf (Germain, 2010). Auch die Progredienz der Erkrankung ist bei Frauen weitaus variabler als bei hemizygoten Männern, die die klassische Form der Erkrankung mit den Organmanifestationen schon im Kindesalter und der Jugend erfahren. Der M. Fabry kann die Lebenserwartung um bis zu 20 Jahre verringern (Ramaswami, 2011). Die späten Auswirkungen auf die Organe führen zu einer reduzierten Lebenserwartung, die bei Männern mit M. Fabry bei etwa 50 Jahren liegt und bei Frauen bei etwa 70 Jahren (MacDermot et al., 2001a). Zudem ist sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten nicht nur durch die Organbeteiligung, sondern auch durch andere Symptome

wie Temperaturintoleranz, Schmerzen und Depression die Lebensqualität erheblich vermindert (Mehta et al., 2010).

1.1.2 Diagnostik

Die Diagnose des M. Fabry wird oft verkannt bzw. erst Jahre nach Auftreten der ersten Symptome gestellt (Mehta et al., 2010). Die Gründe hierfür sind v.a. die Varietät der Symptome und die Seltenheit des M. Fabry. Bei Verdacht auf M. Fabry ist eine biochemische und genetische Bestätigung erforderlich. Die biochemische Untersuchung wird mittels Analyse der α -GAL-Enzymaktivität in Leukozyten oder Blutplasma durchgeführt. Alternativ kann auch die ausgeschiedene Menge an Gb3 im Urin bestimmt werden. Diese Analyse kann jedoch meist nur bei männlichen Patienten die Diagnose bestätigen, wohingegen bei weiblichen Patientinnen die Enzymaktivität normal sein kann. Deshalb ist die genetische Analyse bei Frauen zwingend. Nach Sicherung der Diagnose eines Familienmitglieds sollte ein Familienscreening durchgeführt werden (Mehta et al., 2010). Nach der Diagnosestellung ist eine ausführliche internistische und neurologische Untersuchung notwendig, um das Ausmaß der Organbeteiligung zu erkennen (siehe oben).

1.1.3 Therapie

Der M. Fabry ist bedingt durch eine Funktionseinschränkung oder einen Funktionsverlust der α -GAL. Die Therapie besteht daher in der Enzymsubstitution. Seit 2001 ist die Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) verfügbar und wird alle zwei Wochen per Infusion verabreicht (Motabar et al., 2010).

Hierfür sind zwei Präparate zugelassen:

- Agalsidase alfa mit dem Handelsnamen „Replagal“ (Schiffmann et al., 2000) (hergestellt von Shire Human Genetic Therapies, Dosis: 0,2 mg/kg KG)
- Agalsidase beta mit dem Handelsnamen „Fabrazyme“ (Eng et al., 2001a) (hergestellt von Genzyme Corporation, Dosis: 1 ml/kg KG)

Agalsidase alfa wird mit Hilfe der Genaktivierung aus menschlichen Zellen gewonnen. Die Infusionsdauer beträgt etwa 40 Minuten und bedarf keiner Prämedikation, wenn der Patient keine Unverträglichkeitssymptome bei der Infusion zeigt.

Agalsidase beta wird anhand rekombinanter Techniken aus Ovarzellen von chinesischen Hamstern gewonnen. Die Infusionsdauer beträgt zwei bis vier Stunden und bedarf der Prämedikation mit antipyretischen und/oder Antihistamin-Präparaten (Alfadhel et al., 2011).

1.1.3.1 Neue Therapieansätze

Wegen der Probleme und Nachteile der ERT wird intensiv nach alternativen Therapieansätzen geforscht, die sich noch mehr oder weniger weit von der klinischen Anwendung befinden. Eine Alternative zur ERT wäre die sogenannte Chaperon-Therapie. Chaperone sind kleine Moleküle, die die Enzymaktivität der α -GAL verbessern. Die Wirksamkeitstestung von Chaperonen erfolgt noch in der Präklinik (Toyooka, 2011). Ein weiterer Ansatz ist die Produktion von modifizierter α -N-Acetyl-Galactosaminidase in Ovarzellen von chinesischen Hamstern. Dieses Enzym besitzt eine α -GAL-ähnliche Substratspezifität und spaltet Gb3 in kultivierten Fibroblasten von einem Fabry-Patienten. Da dieses modifizierte Enzym kaum allergische Reaktionen auszulösen scheint, wäre es ein vielversprechendes neues und sicheres Alternativenzym zur ERT (Tajima et al., 2009). Die Genersatztherapie ist an Fabry-Mäusen untersucht worden. Hierbei wurde den Mäusen ein rekombinanter Adeno-assoziiertes viraler Vektor, der das menschliche α -GAL-Gen enthält, in die hepatische Portalvene oder in die Quadrizeps-Muskeln injiziert. Danach konnte eine Reduktion der Gb3-Spiegel beobachtet werden (Takahashi et al., 2002). Dies scheint eine effektive Methode zur Vermeidung der Gb3-Akkumulationen zu sein und könnte somit Organversagen verhindern (Toyooka, 2011).

1.1.4 Symptome

Die ersten Anzeichen der Erkrankung treten bereits in der Kindheit und Jugend auf. Bis zu 80% der betroffenen Kinder leiden unter Fabry-typischen Schmerzen. Diese treten meist bei fieberhaften Erkrankungen und körperlicher Anstrengung auf (Germain, 2010). Zudem zählen Angiokeratome, Hypo- oder Anhidrose, gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhoen, Übelkeit und abdominelle Schmerzen zu weiteren frühen Symptomen bei M. Fabry. Die Beeinträchtigung der Organe tritt im Alter von 20 bis 30 Jahren auf. Viele männliche Patienten entwickeln eine Niereninsuffizienz. Schon im Alter von 40 Jahren können diese Patienten das Endstadium der renalen Insuffizienz erreicht haben (Lidove et al., 2010). Im weiteren Verlauf nimmt v.a. die Nieren- und Herzbeteiligung zu und auch das zerebrovaskuläre System wird in Mitleidenschaft gezogen (Mehta et al., 2010). Tabelle 1 zeigt eine Auflistung der möglichen Symptome bei M. Fabry.

Organsystem	Symptome
Allgemein	Reduziertes Allgemeinbefinden Verminderte körperliche Belastbarkeit Reduzierte Lebensqualität Psychosoziale Defizite
Nervensystem	Small fiber Neuropathie mit Schmerzen Polyneuropathie Zerebrale Ischämien An-/Hypohidrose
Herz	Linksventrikuläre Hypertrophie Herzwandfibrose Arrhythmien Herzinsuffizienz
Nieren	Mikroalbuminurie Proteinurie Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) Niereninsuffizienz

Haut	Angiokeratome
Auge	Cornea verticillata
Ohr	Hörsturz Tinnitus
Gastrointestinaltrakt	Diarrhoen Übelkeit Erbrechen Abdominelle Schmerzen

Tabelle 1: Mögliche Symptome des M. Fabry (modifiziert nach (Burlina et al., 2011))

1.1.5 Beteiligung des Nervensystems

Die neurologischen Manifestationen des M. Fabry können sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betreffen. Die Ablagerungen von Gb3 in Schwann'schen Zellen, Spinalganglienzellen und Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS) führen zur Degeneration von Nervenzellen (Mehta et al., 2010). Zu weiteren neurologischen Manifestationen zählen Fehlregulationen des autonomen Nervensystems, die Hypo- oder Anhidrose, verminderte Tränen- und Speichelsekretion und gastrointestinale Dysmotilität (Burlina et al., 2011; Cable et al., 1982; Schiffmann et al., 2006b).

1.1.5.1 Zentrales Nervensystem (ZNS)

Im ZNS sind die Patienten durch sogenannte white matter lesions und durch ein erhöhtes Schlaganfallrisiko betroffen (Feldt-Rasmussen, 2011). Als Grundlage für beides wird eine Vaskulopathie v.a. der kleinen Gefäße vermutet (Schiffmann et al., 2006b). Die genauen Mechanismen, die durch das Enzymdefizit der α -GAL zu einer Vaskulopathie führen, konnten noch nicht geklärt werden. Es wird vermutet, dass die Fabry-Vaskulopathie durch veränderte Blutkomponenten, Blutfluss und Gefäßwände verursacht werden könnte, was durch primär nicht-entzündliche Prozesse einen teilweisen bis vollständigen Verschluss zerebraler Gefäße bedingen könnte (Schiffmann et al., 2006b).

1.1.5.2 Peripheres Nervensystem

Das periphere Nervensystem (PNS) ist bei M. Fabry in erster Linie im Sinne einer small fiber Neuropathie betroffen, d.h. durch Schädigung der kleinkalibrigen A-delta und C-Nervenfasern. Eine Polyneuropathie als Schädigung dick-bemerkter Nervenfasern kommt selten vor. Diese ist meist urämisch bei langjähriger Niereninsuffizienz bedingt. Als Hinweis auf eine small fiber Neuropathie finden sich neben der typischen Anamnese mit brennenden akralen Schmerzen, in der neurologischen Untersuchung Einschränkungen der Temperaturwahrnehmung, die mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) genauer charakterisiert werden können. Zudem findet sich eine Rarefizierung der Hautinnervation, was mittels Hautbiopsie nachgewiesen werden kann (Biegstraaten et al., 2011; Dutsch et al., 2002; Gemignani et al., 1984; Laaksonen et al., 2008; Liguori et al., 2010; Luciano et al., 2002; Sima et al., 1978; Üçeyler et al., 2011). Die thermischen Empfindungsdefizite sind meist an Händen und Füßen lokalisiert. Die Kälteempfindung (als eine Funktion der A δ -Fasern) ist dabei stärker betroffen als die Wärmeempfindung (C-Faser-vermittelt) (Burlina et al., 2011).

1.2 Schmerz bei M. Fabry

Schmerz ist ein wesentliches Erstsymptom bei M. Fabry und beginnt bereits in der Kindheit (Burlina et al., 2011). Die Annahme, dass es sich hierbei um neuropathische Schmerzen handelt, basiert u.a. auf dem histopathologischen Befund von Gb3-Ablagerungen in Spinalganglien-neuronen und den versorgenden Blutgefäßen (Gadoth et al., 1983; Kahn, 1973; Kaye et al., 1988). Es wird vermutet, dass es durch diese Ablagerungen zu Funktionseinschränkungen kommt, die Fabry-assoziierte Schmerzen induzieren und aufrechterhalten können. Die Grundlage von Fabry-assoziierten Schmerzen ist eine u.a. durch die Beteiligung der Spinalganglien-neurone resultierende small fiber Neuropathie (s. oben).

1.2.1 Stand des Wissens zu Beginn der vorgelegten Arbeit

Zum Zeitpunkt des Beginns der vorgelegten Arbeit gab es keine Veröffentlichungen mit einer detaillierten Charakterisierung von Schmerzen bei M. Fabry. Es existierten lediglich Daten aus großen Registerdatenbanken (Hoffmann et al., 2007; MacDermot et al., 2001a) oder aus Internet-Umfragen (Gibas et al., 2006) mit überwiegend nur allgemeinen Informationen zu Schmerz bei M. Fabry wie beispielsweise das Vorhandensein oder das Fehlen von Schmerz, die Schmerzlokalisierung oder -intensität. Die diesen Auswertungen zugrunde gelegten Daten stammten aus Registerdateien, die Schmerz als einen von vielen Fabry-assoziierten Aspekten abfragten und entsprechend keine Detailangaben erlaubten. Eine Differenzierung nach Geschlecht erfolgte meist ebenso wenig wie eine nach Lebensalter. Auch erfolgte keine Schmerzsubgruppenanalyse.

Daten zur analgetischen Therapie der Fabry-Patienten waren in diesen Studien meist ebenfalls nicht vorhanden (Gibas et al., 2006) oder wurden nur allgemein erhoben und nicht in Akut- und Dauermedikationen unterteilt (Hoffmann et al., 2007; MacDermot et al., 2001b).

In der retrospektiven Studie von Hoffmann et al. wurden 752 Patienten, darunter 393 Männer und 353 Frauen, untersucht. 81% der Männer litten an Fabry-assoziierten Schmerzen. Das durchschnittliche Eintrittsalter der Schmerzen lag bei $14,8 \pm 1$ Jahren bei den Männern und bei $19,8 \pm 1,4$ Jahren bei Frauen. Nicht nur Hände und Füße, sondern oftmals auch der gesamte Körper war von den Schmerzen betroffen. Bei 85% der Patienten kam es zu einer Schmerzlinderung nach 24 und 36 Monaten Therapie mit Agalsidase alfa (Hoffmann et al., 2007).

Die Studie von MacDermot et al. wertete die Ergebnisse von 98 hemizygoten männlichen Patienten aus. Hierbei stellte sich heraus, dass 77% der Patienten trotz der Therapie mit Antikonvulsiva und Opiaten einen Schmerzscore von 5 auf einer Skala von 0-10 erreichten. Nur bei 11% der Männer sind die Schmerzen erloschen und nur 5% der Patienten litten nicht unter neuropathischen Schmerzen (MacDermot et al., 2001b).

Gibas et al. veranschaulichten in ihrer Studie die Ergebnisse eines Fragebogens, der an 552 Patienten, darunter 221 Männer, 230 Frauen und weitere 101 Patienten ohne Angabe des Geschlechts, verschickt wurde. Unter den befragten Patienten befanden sich

454 Fabry-Patienten und 98 Angehörige von betroffenen Fabry-Patienten. Die Ergebnisse zeigten, dass die weiblichen Fabry-Patientinnen mit $45,9 \pm 13,5$ Jahren im Durchschnitt älter waren als die männlichen Patienten mit $40 \pm 12,1$ Jahren. Männer wurden mit $24,2 \pm 11,9$ Jahren im Vergleich zu den betroffenen Frauen mit $31,1 \pm 14$ Jahren früher diagnostiziert. Die weiblichen Patienten litten dahingegen mehr an Schmerzen bedingt durch Migräne und waren somit im Alltag eingeschränkt. Zudem zeigte sich bei Frauen kein Rückgang der Schmerzintensität im Laufe der Zeit (Gibas et al., 2006).

1.2.2 Analgetischer Effekt der ERT

In wenigen Studien wurden Daten zum möglichen Effekt der ERT auf Fabry-assoziierte Schmerzen berichtet, wobei Schmerz in diesen Analysen nicht den Hauptendpunkt darstellte und dementsprechend wenige Einzelheiten in den Ergebnissen beschrieben wurden (Eng et al., 2001b; Hughes et al., 2011; Schiffmann et al., 2001). Nach den Angaben insbesondere in den beiden Zulassungsstudien (Schiffmann et al., 2000; Eng et al., 2001a) für die beiden ERT Präparate führt Enzymsubstitution zur Schmerzlinderung nach Therapiebeginn. Dennoch schien der langfristige Effekt auf die Fabry-assoziierten Schmerzen unklar.

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die systematische Untersuchung und detaillierte Charakterisierung von Schmerzen bei M. Fabry. Hierbei ging es um die detaillierte Datenanalyse in einer großen Patientenkohorte, die monozentrisch am Fabry-Zentrum für Interdisziplinäre Therapie (FAZIT) der Universitätsklinik Würzburg untersucht wurde.

Die Evaluation der spezifischen Schmerzcharakteristika der Fabry-Patienten beinhaltete detaillierte Informationen über die Schmerzen in der Kindheit und im Erwachsenenalter, die Frequenz, den Beginn, die Dauer, die Qualität, die Intensität, die Trigger und die Methoden zur Schmerzlinderung betreffen. Hierbei standen insbesondere Fragen im Vordergrund, die die analgetische Schmerzbehandlung und deren Behandlungseffekte,

die Effekte der ERT auf die Schmerzen und die Präsenz und Intensität depressiver Symptome bei den Patienten näher erläutern können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch die detaillierten Eigenschaften der Kindheitsschmerzen erfasst. Zudem sollte anhand der Resultate veranschaulicht werden, ob manche Mutationen oder Polymorphismen häufiger mit Schmerz einhergehen als andere. All diese Ergebnisse sollen einen Beitrag dazu leisten, Fabry-assoziierte Schmerzen in der klinischen Routine zuverlässiger zu erkennen und effektiver zu behandeln.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienpopulation

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Daten der Patienten mit genetisch gesichertem M. Fabry analysiert, die sich zwischen Oktober 2005 und August 2011 am FAZIT an der Universitätsklinik Würzburg vorstellten.

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 139 Patienten. Alle Patienten wurden bei der Erstuntersuchung und dann in unterschiedlich langen Intervallen (1-2 Jahre) Verlaufsuntersuchungen gesehen. Nicht alle Patienten erschienen zur jährlichen Nachuntersuchungen. Das liegt in erster Linie daran, dass es sich beim FAZIT um ein Referenzzentrum handelt und, dass die aus ganz Deutschland kommenden Patienten sich meist zur Diagnosesicherung bzw. Einleitung der ERT hier vorstellen, während die Therapie heimatnah erfolgt.

2.1.1 Anamneseerhebung, neurologische Untersuchungen und Fragebögen

Alle Patienten wurden ausführlich anamnestiziert und klinisch-neurologisch untersucht. Hierbei lag besonderes Augenmerk auf dem sensiblen System und der Schmerzanamnese.

Alle Patienten erhielten zudem vier Fragebögen, die sie selbständig ausfüllten. Diese sollten die detaillierten Angaben über die individuellen Fabry-typischen Schmerzen und mögliche depressive Symptome erfragen. Die jeweiligen Fragebögen sind im Folgenden kurz charakterisiert.

Der NPSI (*Neuropathic Pain Symptom Inventory*) ist zur Beurteilung von neuropathischen Schmerzen entwickelt worden (Bouhassira et al., 2004; Sommer, 2011). Der NPSI beinhaltet zwölf Fragen. Hiervon beziehen sich zehn Fragen auf spontan auftretende oder attackenartige Schmerzen, evozierte Schmerzen (z.B. Allodynien oder Hyperalgesien) und Dysästhesien/Parästhesien. Die Schmerzstärke wird auf einer numerischen Skala (NRS) von 0-10 angegeben, wobei 0 für „kein Schmerz“ und 10 für „stärkster vorstellbarer Schmerz“ steht. Weitere zwei Kategorien erfragen die Anzahl der Schmerzattacken und die Dauer der Spontanschmerzen.

Der GCPS (*Graded Chronic Pain Scale*) ist ein Schmerzfragebogen, der die Schmerzintensität und die Einschränkung des Alltagslebens durch Schmerzen erfragt (Von Korff et al., 1992). Er besteht aus sieben Fragen. Sechs von diesen beschreiben auf der NRS von 0 bis 10 die Intensität der Schmerzen im Augenblick und in den letzten vier Wochen. Eine weitere Frage fasst die Anzahl der Tage zusammen, an denen die Schmerzen die üblichen Aktivitäten verhinderten. In der vorliegenden Studie zählten die Scores der drei Fragen, die die Schmerzintensität betreffen, als Indikator der Schmerzstärke und die Scores der übrigen drei Fragen als Indikator der Behinderung durch die Schmerzen.

Der ADS (*Allgemeine Depressionsskala*) dient zur Erfassung depressiver Symptome. Der ADS ist die deutsche Version der „Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)“ (Radloff, 1977). Seine zwanzig Items erfragen sechs Komponenten, die die depressive Stimmung, Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle, Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit, psychomotorische Verlangsamung, Appetitverlust und Schlafstörungen abbilden sollen (Reinecke et al., 2008). Das Endergebnis ist die Summe aller Einzelscores. Ein Endscore >16 weist auf depressive Symptome hin, die ärztlich untersucht werden sollten.

Des Weiteren wurde der BDI (*Beck Depression Inventory*) angewendet. Dieser dient zur Erfassung der Schwere depressiver Symptome (Beck et al., 1961). Mit 21 Fragen werden Inhalte wie traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Verlust an sexuellem Interesse abgefragt. BDI-Scores zwischen 0 und 10 geben keinen Hinweis auf Depression, zwischen 11 und 17 weisen auf eine leichte Depression hin, zwischen 18 und 25 auf eine mittlere Depression und ab 26 auf eine schwere Depression.

Die Kontrollwerte für die retrospektive Analyse der Fragebogendaten wurde mit unseren laborinternen Normwerten mit Daten aus einer Kontrollgruppe verglichen. Diese Kontrollgruppe bestand aus 25 gesunden Personen (drei Männer, 22 Frauen) mit einem medianen Alter von 55 Jahren (49-70 Jahre).

2.1.2 Schmerztypen

Die neuropathischen Schmerzen bei M. Fabry wurden in vier Subtypen unterteilt:

- Evozierte Schmerzen
- Schmerzattacken
- Chronische Schmerzen
- Schmerzkrisen

Evozierte Schmerzen können sich als Hyperalgesie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit) oder Allodynie (Schmerzauslösung durch normalerweise nicht schmerzhaft Reize) manifestieren. Schmerzattacken sind starke, meist brennende akrale Schmerzen, die durch verschiedene Einflüsse wie Hitze, Kälte, Fieber oder körperliche Anstrengung ausgelöst werden können. Chronische Schmerzen sind unabhängig von Auslösern permanent vorhanden. Schmerzkrisen stellen episodisch auftretende unerträgliche Schmerzen dar, die sich meist akral beginnend nach proximal ausbreiten. Die Schmerzen werden meist durch Vermeiden der Auslöser beendet. Kühlung und Ruhe bringen eine Schmerzlinderung. Zwischen den Attacken sind die Patienten schmerzfrei. Schmerzkrisen dahingegen lassen sich durch Aufhebung der Auslöser oder durch eine analgetische Medikation kaum beeinflussen und sind von sehr hoher Intensität. Es können auch mehrere Schmerzsubtypen bei einem Patienten oder ein Übergang unterschiedlicher Schmerzformen im Verlauf der Erkrankung auftreten.

2.1.3 Weitere Untersuchungen

Bei allen Patienten wurde zur Untersuchung der Nierenfunktion u.a. die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Bei einem Abfall der GFR unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ gilt die Nierenfunktion als eingeschränkt (Schiffmann et al., 2009; Tahir et al., 2007). Die GFR wird als ein Marker für die Erkrankungsschwere bei M. Fabry verwendet.

Bei der Erstuntersuchung der erwachsenen Patienten wurde jeweils eine 5 mm kleine Hautstanzbiopsie am lateralen Unterschenkel und am Rücken entnommen. Durch immunhistologische Färbung dieser Hautbiopsie mittels Antikörper gegen

proteingene product 9.5 (PGP9.5) wurde die intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) bestimmt, die zur Diagnosestellung einer small fiber Neuropathie diente (Lacomis, 2002).

Die Ergebnisse der IENFD wurden mit laborinternen Normwerten verglichen. Diese betragen für den Unterschenkel 9 ± 3 Fasern/mm und für den Rücken 25 ± 8 Fasern/mm.

2.1.4 Schmerzdatenmappe

Zur detaillierten Charakterisierung von Schmerz und analgetischer Therapie bei M. Fabry wurden die folgenden Daten erhoben und in einer strukturierten Excel-Datenmappe dokumentiert.

- Allgemeine Daten (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Anzahl der Vorstellungen im FAZIT)
- Diagnose (Zeitpunkt, Alter bei Diagnosestellung und Zeit seit Diagnosestellung)
- Gliederung der Schmerzen in vier Schmerztypen (evozierte Schmerzen, Schmerzattacken, chronische Schmerzen und Schmerzkrisen) mit Angaben zur Schmerzdauer und -frequenz
- Auslöser und lindernde Faktoren der Schmerzen
- ERT und ihr Effekt auf die Schmerzen
- Angewandte Schmerzmedikation und deren Wirkung
- Weitere Symptome und Nebenergebnisse (Zu- oder Abnahme der Schwitzfähigkeit, der IENFD oder der GFR)
- nachgewiesene Polymorphismen bzw. Mutationen
- Ergebnisse der vier Schmerz- und Depressionsfragebögen

Alle Informationen wurden in analoger Weise auch für Kindheitsschmerzen erfasst. Die Daten zur Vervollständigung der Schmerzdatenmappe wurden zuerst in den Patientenakten gefunden und ergänzt. Fehlende Daten wurden bei einem strukturierten Interview telefonisch bei den Patienten erfragt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv-Basisdaten

Das Studienkollektiv bestand aus 132 erwachsenen Patienten, darunter 55 Männern und 77 Frauen, und sieben Kindern (3 Jungen und 4 Mädchen). Die Daten der an M. Fabry erkrankten Kinder wurden separat von der erwachsenen Patientenkohorte ausgewertet. Das mediane Patientenalter lag bei der Erstuntersuchung bei 41,8 Jahren und rangierte zwischen 16,2 und 72,8 Jahren. Das mediane Alter der erkrankten männlichen Patienten betrug 40,4 (16,2-71,4) Jahre und bei den weiblichen Patientinnen 45,5 (17,8-72,8) Jahre. Somit bestand eine Differenz von etwa 12,6% zwischen Männern und Frauen, die tendenziell älter waren. Das mediane Patientenalter der Kinder betrug 12,1 (8,2 bis 15,8) Jahre.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag im Gesamtkollektiv der Erwachsenen bei 37,4 (3,6-70,6) Jahren. Die medianverstrichene Zeit seit der Diagnosestellung bis zur ersten Vorstellung im FAZIT betrug 0,7 (0-49,2) Jahre. Insbesondere männliche Patienten wurden im Durchschnitt erst nach 2,3 (0-49,2) Jahren im FAZIT vorstellig. Die weiblichen Patientinnen dahingegen wiesen eine geringere Zeitspanne von 0,6 (0-35,4) Jahren seit der Diagnosestellung auf.

Die Diagnose des M. Fabry wurde von unterschiedlichen Fachärzten gestellt. Hierzu konnten wir von 127/132 (96%) Patienten Daten einholen. Bei 93 Patienten (73,2%) wurde der M. Fabry von einem Nephrologen diagnostiziert, bei elf Patienten (8,7%) vom Hausarzt, bei neun Patienten (7,1%) vom Augenarzt, bei sieben Patienten (5,5%) vom Dermatologen, bei vier Patienten (3,1%) vom Kardiologen und bei drei Patienten (2,4%) vom Neurologen.

3.2 Schmerzcharakterisierung

Siebzig Patienten (53%) aus dem Gesamtkollektiv, darunter 39 Männer und 31 Frauen, litten durch die Erkrankung an neuropathischen Schmerzen. Dies ergab einen Anteil von 70,9% unter allen männlichen Patienten und 40,3% unter allen weiblichen Patientinnen (siehe Abb.1).

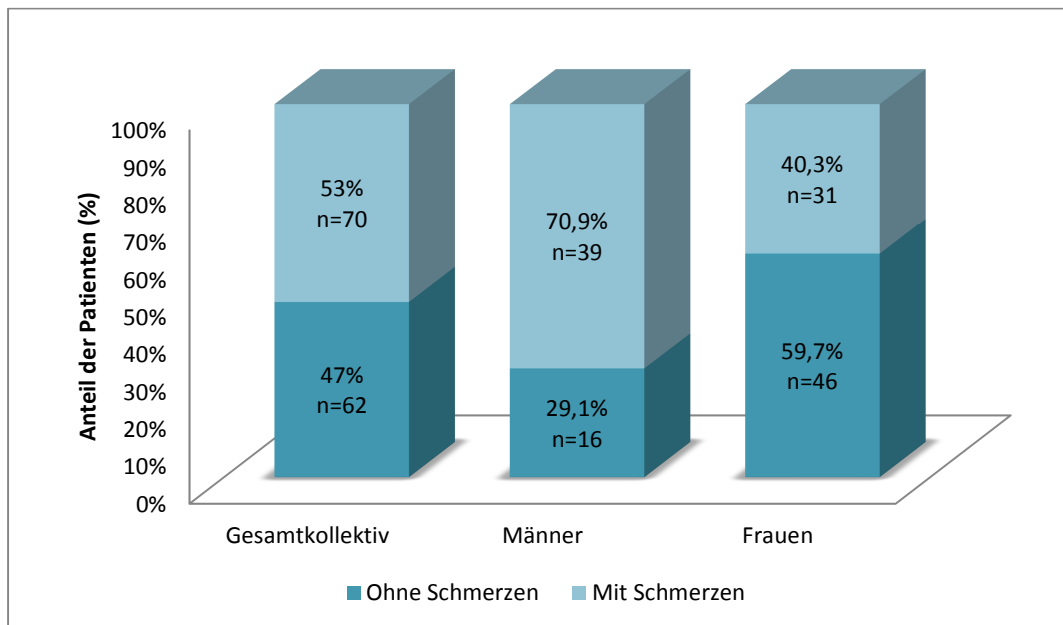


Abbildung 1: Anteil der Fabry-Patienten mit Schmerzen am jeweiligen Gesamtkollektiv

3.2.1 Schmerztypen

Die neuropathischen Schmerzen bei M. Fabry wurden in vier Subtypen unterteilt:

- Evozierte Schmerzen
- Schmerzattacken
- Chronische Schmerzen
- Schmerzkrisen

Die Auswertung der Patientendaten mit Schmerzen (n=70) ergab, dass 46 Patienten (65,7%) an evozierten Schmerzen litten. Darunter befanden sich 28 Männer (71,8%) und 18 Frauen (58,1%). Schmerzattacken wiesen 33 Patienten (47,1%) auf, darunter 21 Männer (53,8%) und zwölf Frauen (38,7%). Von chronischen Schmerzen waren zwölf

Patienten (17,1%) betroffen, darunter neun Männern (23,1%) und drei Frauen (9,7%). Schmerzkrisen berichteten zwölf Patienten (17,1%) des Gesamtkollektivs, darunter befanden sich sieben Männer (17,9%) und fünf Frauen (16,1%). In Abbildung 2 wird ersichtlich, dass auch bei der Verteilung der Schmerztypen Männer deutlich mehr von den jeweiligen Schmerzen betroffen waren als Frauen.

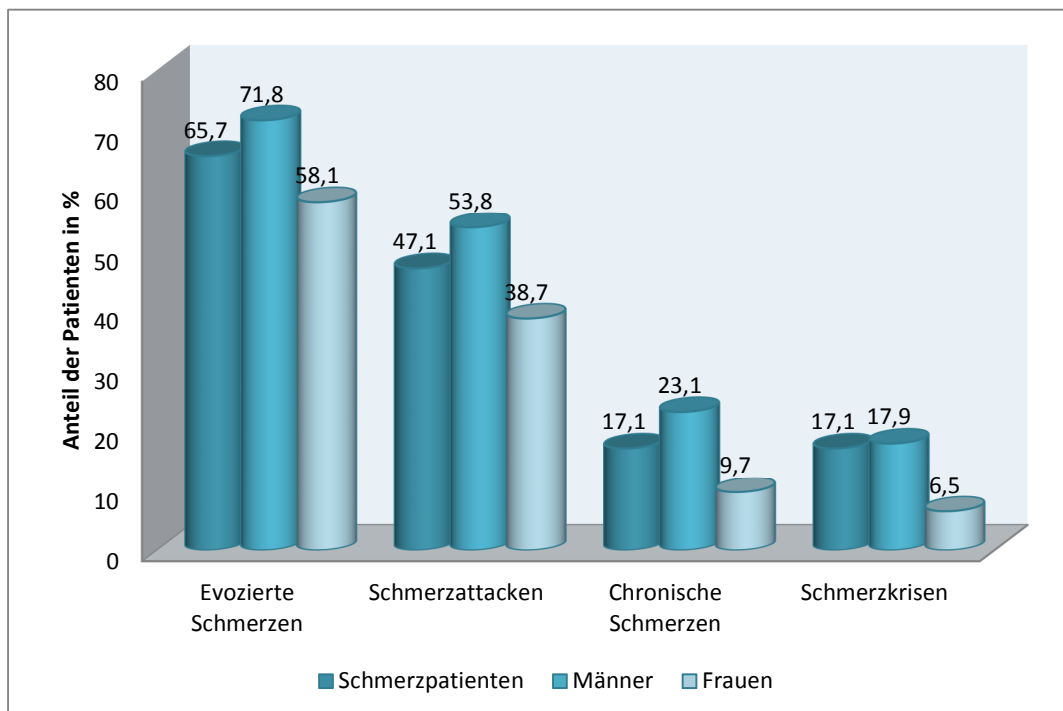


Abbildung 2 : Verteilung der vier Schmerztypen im Vergleich

3.2.2 Erstes Einsetzen von Fabry-assoziierten Schmerzen

Viele Patienten berichteten von Schmerzen seit der Kindheit und konnten den genauen Zeitpunkt nur schätzen. Andere Patienten litten erst seit dem Erwachsenenalter an Fabry-assoziierten Schmerzen.

Hinsichtlich des Zeitpunktes des ersten Auftretens von Schmerzen wurden folgende sechs Zeiträume bestimmt: Frühe Kindheit (3. - 5. Lebensjahr), Kindheit (6. – 9. Lebensjahr), Pubertät (10. – 17. Lebensjahr), 20. bis 30. Lebensjahr, 31. bis 40. Lebensjahr und 41. bis 65. Lebensjahr (Tabelle 2).

Schmerzsubtyp	Frühe Kindheit (3-5 Jahre)	Kindheit (6-9 Jahre)	Pubertät (10-16 Jahre)	20-30 Jahre	31-40 Jahre	41-65 Jahre
	Evozierte Schmerzen	3	25	8	3	3
Schmerzattacken	1	12	5	3	5	6
Chronische Schmerzen	3	2	3	2	2	0
Schmerzkrisen	1	4	0	1	3	3
Summe	8	43	16	9	13	12

Tabelle 2 : Verteilung der Zeiträume für das erste Auftreten des jeweiligen Schmerzsubtyps (n=Anzahl der Patienten aus dem Gesamtkollektiv)

Die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 2 verdeutlicht, dass bei acht Patienten (6%) die ersten Schmerzen in der frühen Kindheit auftraten. Insgesamt verspürten 43 Patienten (32,6%) in der Kindheit erste Fabry-assoziierte Schmerzen. Selbst im Zeitraum vom 41. bis zum 65. Lebensjahr litten noch zwölf Patienten (9%) das erste Mal unter diesen Schmerzen. Die Fabry-typischen, neuropathischen Schmerzen traten also vorwiegend in der Kindheit und der Jugend auf; dennoch konnten sich diese in wenigen Fällen auch erst im späten Erwachsenenalter manifestieren. Zudem kann ein noch früherer Beginn als das dritte Lebensjahr nicht ausgeschlossen werden, da die ersten drei Lebensjahre in der Regel kaum erinnert werden.

3.2.3 Lokalisation der Schmerzen

Abbildung 3 veranschaulicht, dass die Schmerzen bei allen vier Fabry-assoziierten Schmerz-Subtypen, am häufigsten an Händen und Füßen, auftreten. Bei den evozierten Schmerzen waren 38,3% an den Händen und 35,5% an den Füßen lokalisiert. Ebenso lagen bei den Schmerzattacken diese Werte bei 37,1% an den Händen und bei 37,1% an den Füßen. Bei den chronischen Schmerzen waren diese zu 31,3% an den Händen und zu 28,1% an den Füßen lokalisiert. Bei den Schmerzkrisen betrug die Werte zu 37,5% an den Händen und zu 33,3% an den Füßen. Hierbei wurden die Schmerzen meist an

den Handflächen, den Fingerspitzen, den Fußsohlen oder in den Zehen angegeben. Neben den Händen und Füßen berichteten die Patienten auch von Schmerzen, die sich von dort bis in die Arme und Beine oder in den Rücken- und Bauchbereich ausbreiteten. Wenige Schmerzen (insgesamt 9,3% bei allen vier Schmerztypen) betrafen den gesamten Körper und 9,1% waren v.a. in Gelenken lokalisiert. 4% der Schmerzen waren zudem auch in der Mundhöhle zu finden und führten zu Zahn- und Kieferschmerzen. Insgesamt lässt sich feststellen, dass Schmerzen bei M. Fabry neben den typischen Lokalisationen an Handflächen und Fußsohlen praktisch jede Körperpartie betreffen können.

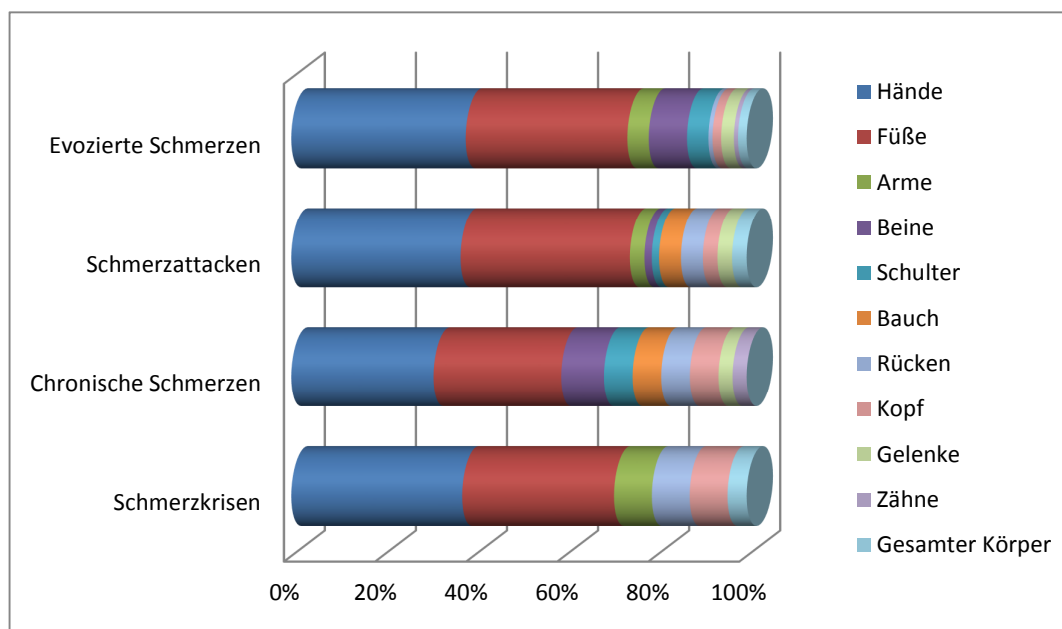


Abbildung 3: Schmerzlokalisationen der vier Schmerztypen

3.2.4 Schmerzqualitäten

Die von den Patienten angegebenen Schmerzqualitäten konnten wie folgt eingeteilt werden: brennend, stechend, elektrisierend, reißend oder andere Beschreibungen. In einigen Fällen beschrieben die Patienten die Schmerzen auch als zugleich brennend und stechend. Die folgende Abbildung 4 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Schmerzqualitäten in allen vier Schmerzsubtypen.

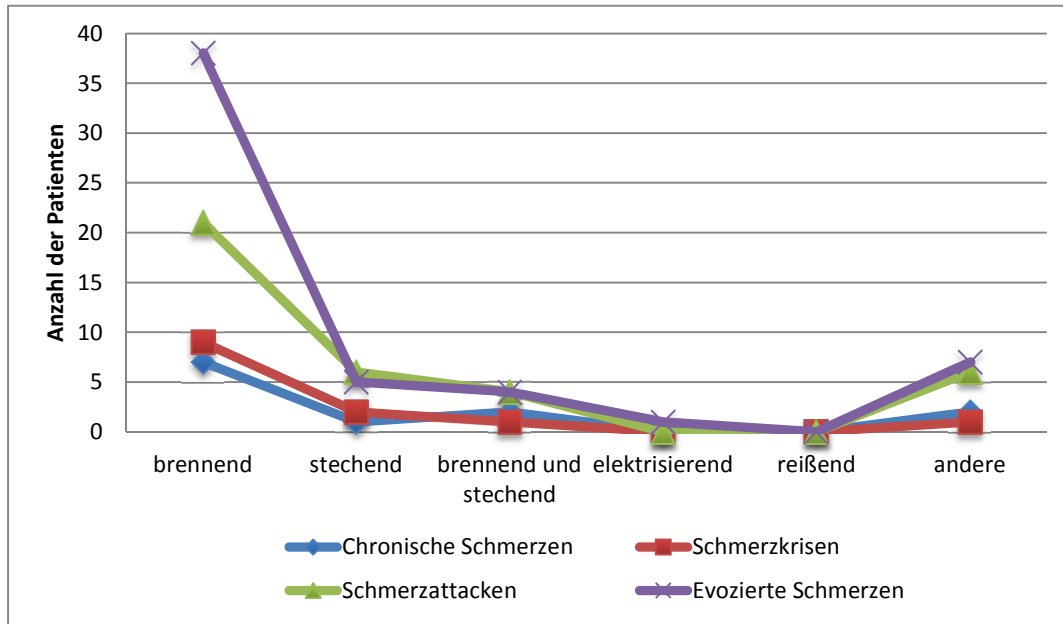


Abbildung 4: Verteilung der Schmerzqualitäten bei den vier Schmerzsubtypen

Abbildung 4 verdeutlicht, dass bei allen Schmerztypen insbesondere brennende Schmerzen (n=75 Patienten) am häufigsten vertreten waren, gefolgt von stechenden Schmerzen (n=14 Patienten). Auch zugleich brennende und stechende Schmerzen konnten bei einigen Patienten (n=11) beobachtet werden. Mehrere Patienten (n=16) konnten ihre Schmerzen nicht den vorgegebenen Qualitäten zuordnen und fanden ihre individuellen Beschreibungen wie einschnürend, quetschend, drückend, kribbelnd, ziehend oder elektrisierend.

3.2.5 Schmerzintensität

Die befragten Patienten ordneten ihre Schmerzstärken mittels NRS ein. Anhand dieser Zuordnung war zu erkennen, welcher Subtyp die intensivsten Schmerzen verursachte (Abb.5).

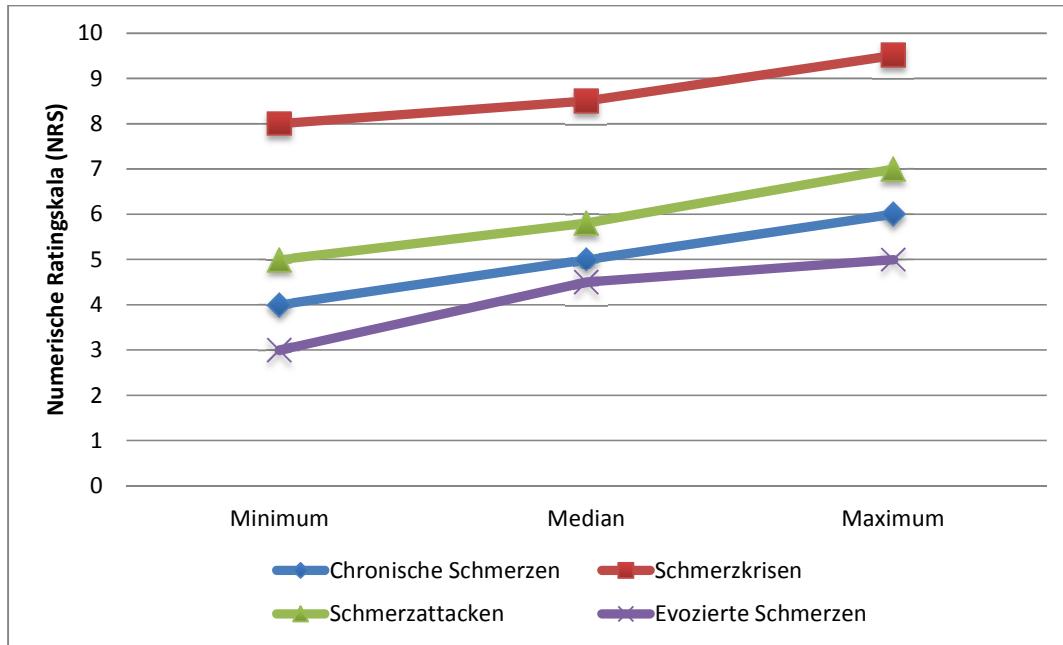


Abbildung 5: Verteilung der Schmerzintensität in den vier Schmerzsubtypen

Die geringsten Schmerzen mit einem Wert von 3 bis 5 auf der NRS waren bei evozierten Schmerzen zu beobachten. Die Schmerzattacken wiesen einen Wert von 5 bis 7 auf der NRS auf, gefolgt von den chronischen Schmerzen mit einem Wert von 4 bis 6 auf der NRS. Bei Schmerzkrisen erreichte die Schmerzintensität höchste Werte mit bis zu 9,5 auf der NRS. Bei allen vier Subtypen waren Patienten vertreten, die sehr intensive Schmerzen mit dem maximalen Wert von 10 auf der NRS angaben.

3.2.6 Schmerzfrequenz

Viele Patienten konnten die Frequenz ihrer episodischen Schmerzen aufgrund der Variabilität nicht genau definieren und beschrieben diese als „unterschiedlich häufig“ auftretend.

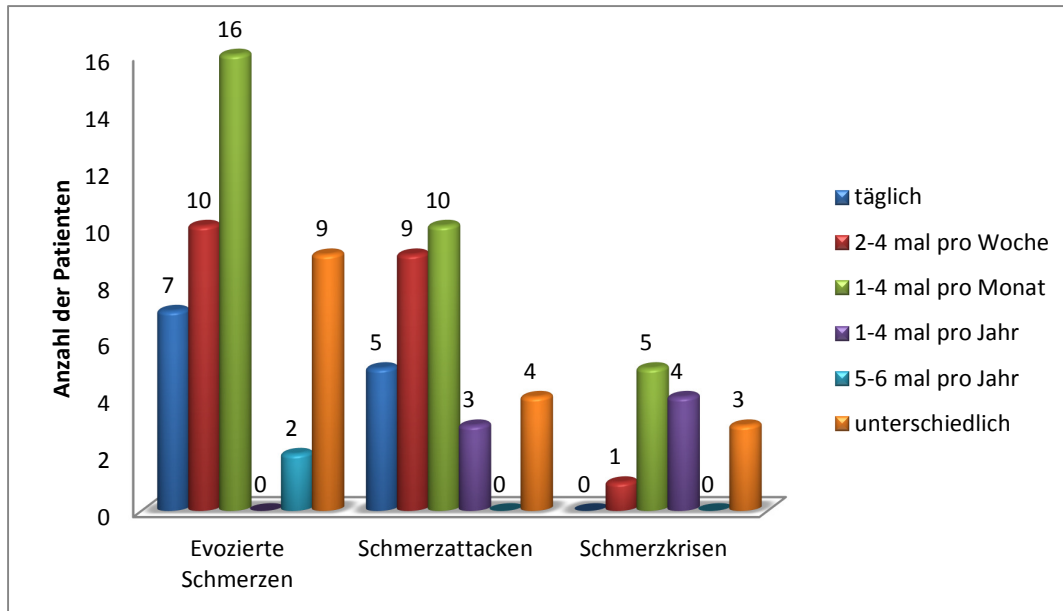


Abbildung 6: Frequenz der Schmerzen bei M. Fabry

Abbildung 6 zeigt, dass alle drei Subtypen intermittierend 1-4mal pro Monat auftraten (34,8% der Patienten mit evozierten Schmerzen, 30,3% der Patienten mit Schmerzattacken und 41,7% der Patienten mit Schmerzkrisen). Bei den Patienten mit evozierten Schmerzen traten diese auch wöchentlich (21,7%) oder täglich (15,2%) auf. Ebenso kamen die Schmerzattacken auch wöchentlich (27,3%) oder sogar täglich (15,2%) vor. Einige Patienten berichteten von Schmerzkrisen, die 1-4mal pro Jahr auftraten (33,3%). Bei allen drei Subtypen episodischer Schmerzen gab es mehrere Patienten, die die Frequenz der Schmerzen nicht eindeutig zuordnen konnten (19,6% der Patienten mit evozierten Schmerzen, 12,1% der Patienten mit Schmerzattacken und 25% der Patienten mit Schmerzkrisen).

3.2.7 Schmerzdauer

Die Schmerzdauer war bei allen drei episodischen Schmerzsubtypen variabel (Abb.7). Dennoch war die Dauer von 1-4 Stunden bei allen drei Formen häufig vertreten (45,7% der Patienten mit evozierten Schmerzen, 36,4% der Patienten mit Schmerzattacken und 50% der Patienten mit Schmerzkrisen). Die Patienten mit evozierten Schmerzen litten für einen halben bis ganzen Tag (13%), für eine halbe bis ganze Stunde (8,7%) oder für

wenige Minuten (8,7%) unter Schmerzen. 21,2% der Patienten mit Schmerzattacken berichteten, dass diese für einen halben bis ganzen Tag zu spüren waren und 15,2% verspürten diese nur für wenige Minuten. Zudem konnten insgesamt 6,6% (n=6) aller Patienten aus den drei Subtypen episodischer Schmerzen die genaue Schmerzdauer nicht definieren.

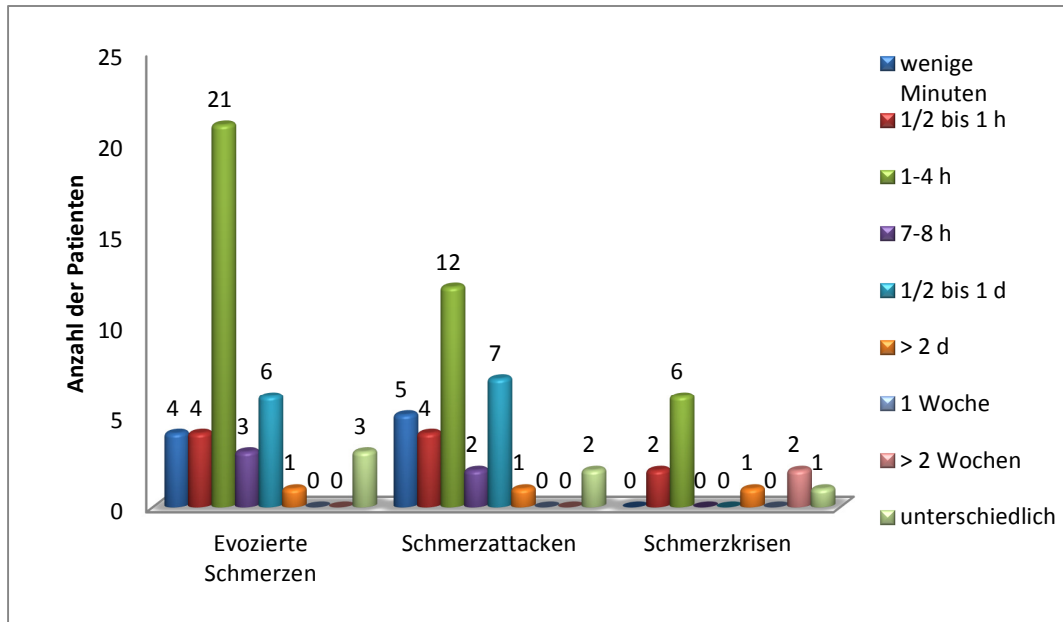


Abbildung 7: Einteilung der Schmerzdauer

3.2.8 Schmerz auslöser

Die drei Hauptauslöser von Fabry-assoziierten Schmerzen waren körperliche Belastung (22,2%), Wärme (21,7%), und Fieber (20,7%). 12,3% der Patienten berichteten, dass ihre Schmerzen v.a. durch Kälte ausgelöst wurden. Die Dialyse oder die ERT lösten bei drei Patienten Schmerzen aus. 7% aller Patienten aus den drei Subtypen mit intermittierenden Schmerzen gaben zudem andere, individuelle Auslöser ihrer Schmerzen an. Hierzu zählten Stress, Infekte, Wetterwechsel, Reibung an kalten Gegenständen, langes Gehen oder Stehen oder langes Tragen von Taschen. Neun Patienten berichteten, dass ihre Schmerzen unabhängig von Auslösern auftraten (Abb.8).

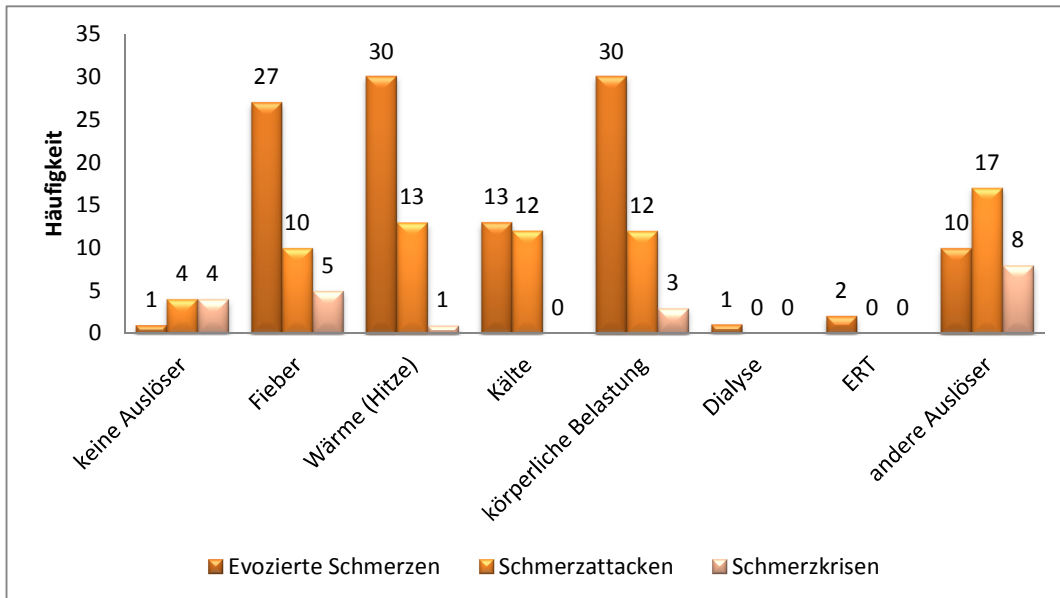


Abbildung 8: Darstellung der Auslöser von Schmerzen

3.2.9 Alltagsbeeinträchtigung durch Fabry-assoziierte Schmerzen

Viele Patienten waren durch die intensiven Schmerzen sehr im Alltag beeinträchtigt und konnten z.T. nicht mehr im erlernten Beruf arbeiten oder mussten sogar die Frühberentung beantragen.

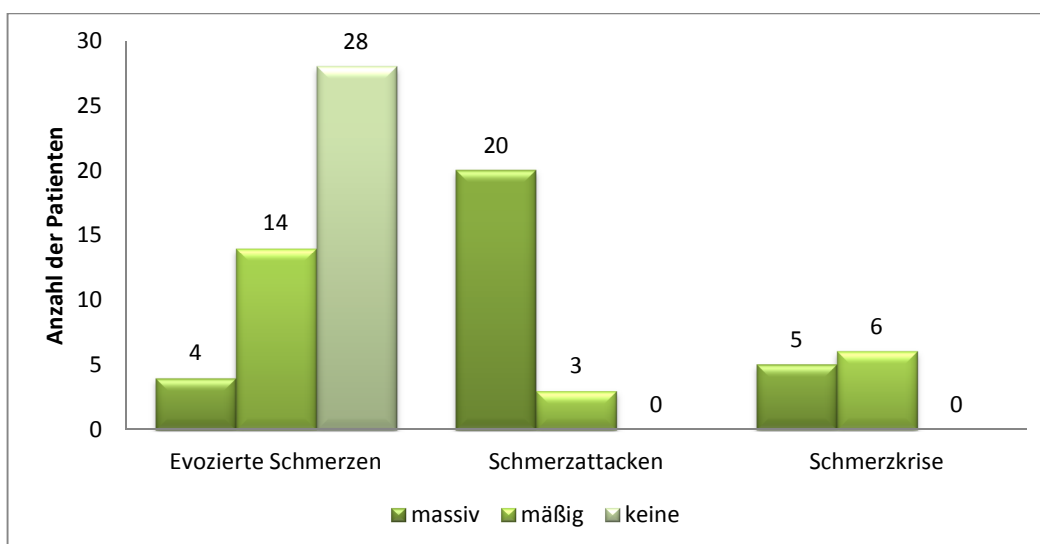


Abbildung 9: Alltagsbeeinträchtigung durch die Schmerzen

Aus Abbildung 9 wird deutlich, dass gerade die Patienten mit Schmerzattacken und Schmerzkrisen sehr im Alltag beeinträchtigt sind. Patienten mit evozierten Schmerzen dahingegen sind nur mäßig bis gar nicht beeinträchtigt.

3.2.10 Verlauf der Schmerzen im Leben

Einige Patienten verspürten Fabry-assoziierte Schmerzen seit der Kindheit bis zum Zeitpunkt der Befragung. Andere Patienten hatten nur Schmerzen in der Kindheit. 54 Patienten der Gesamtkohorte (40,9%) berichteten von Fabry-assoziierten Schmerzen, die bereits in ihrer Kindheit auftraten. Hierunter befanden sich 35 Männer (63,6%) und nur 19 Frauen (24,7%; Abb.10).

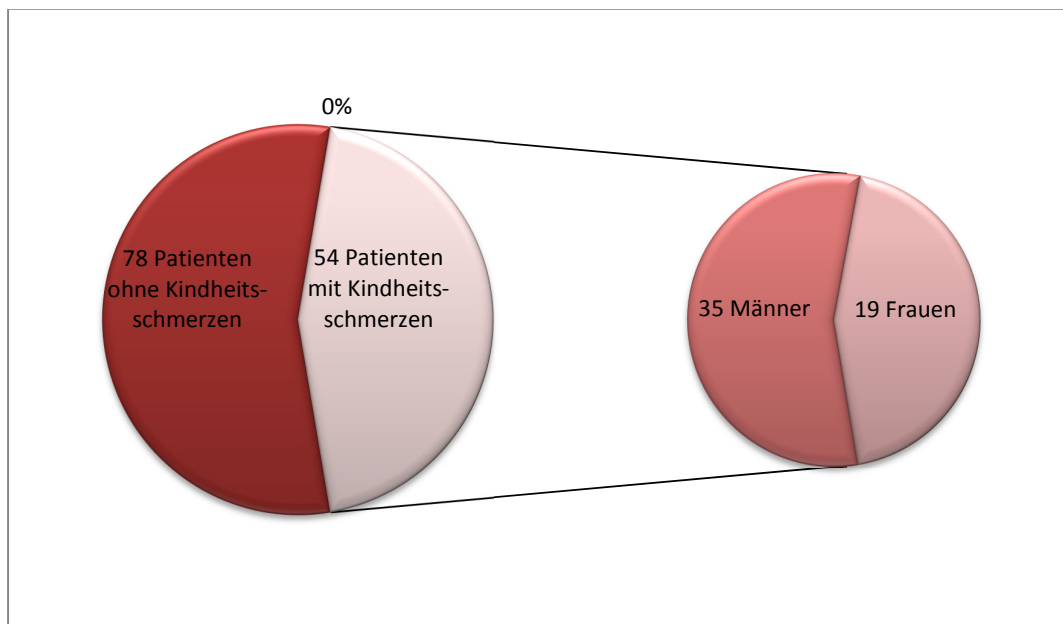


Abbildung 10: Darstellung der Patienten mit Kindheitsschmerzen

15 Männer (27,3%) und 46 Frauen (59,7%) verspürten entweder keine Schmerzen oder nur in der Kindheit und beschrieben, dass diese sich im weiteren Verlauf des Lebens vermindert haben und schließlich im Erwachsenenalter vollständig verschwunden sind. Diese Fabry-typischen Schmerzen, die zum Teil schon im Kindesalter begannen, veränderten sich bei einigen Patienten im weiteren Verlauf des Lebens.

Zwölf Männer (21,8%) waren schmerzfrei, während 43 Männer (78,1%) im Verlauf ihres Lebens Fabry-assoziierte Schmerzen verspürten. Bei den Frauen waren 37 Patientinnen (48,1%) schmerzfrei, 40 Patientinnen (51,9%) litten irgendwann während ihres Lebens an Schmerzen. Die Kindheitsschmerzen verringerten sich bei ungefähr der Hälfte aller Männer und Frauen (Männer: 18/38, 47%; Frauen 18/38, 54%). Die meisten Patienten berichteten über eine Schmerzreduktion im Verlaufe der Zeit (vgl. Abb. 11). Nur einzelne Patienten berichteten eine Schmerzlinderung durch ERT oder Schmerzmedikation.

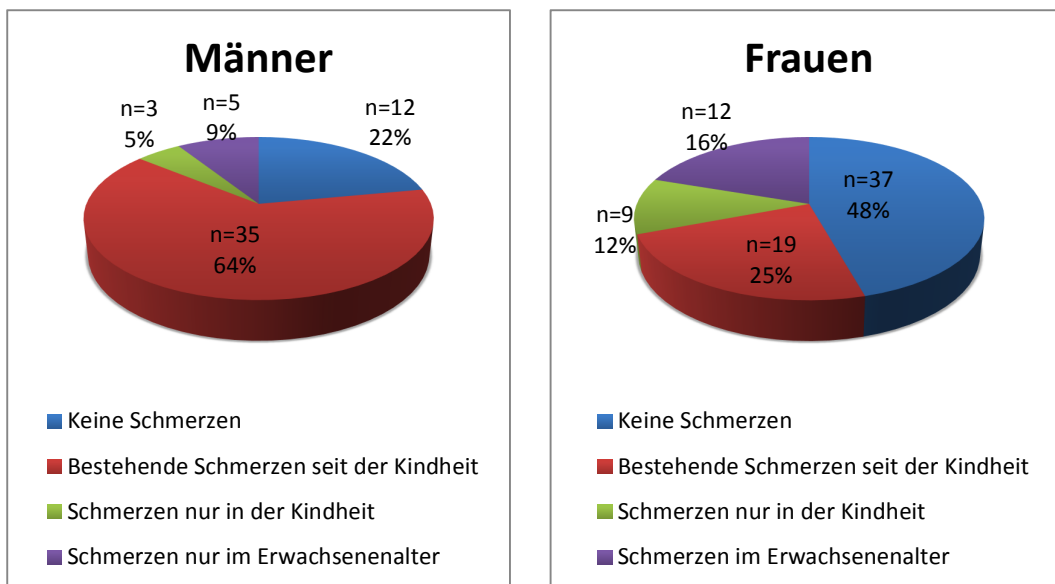


Abbildung 11: Schmerzen bei Männern und Frauen im Vergleich

3.2.11 Kindheitsschmerzen

Im Rahmen dieser Studie wurde nicht nur der zeitliche Verlauf der Schmerzen im Leben untersucht, sondern auch die Charaktereigenschaften der Kindheitsschmerzen wurden einer detaillierten Analyse unterzogen.

Bei Betrachtung der Lokalisation der Kindheitsschmerzen fällt auf, dass diese sich derjenigen von Erwachsenen sehr ähnelt (Abb.12).

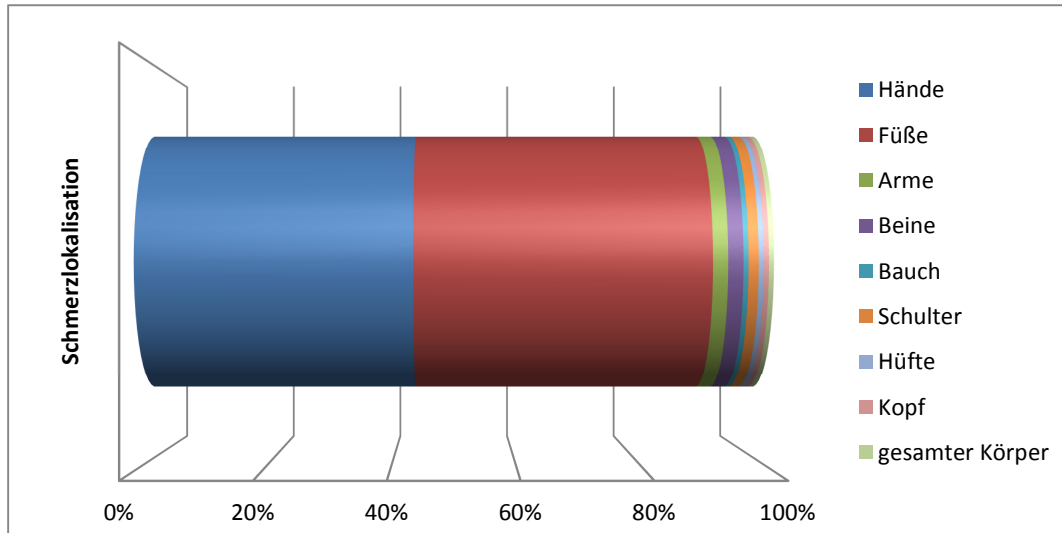


Abbildung 12: Lokalisation der Kindheitsschmerzen

Aus Abbildung 12 wird deutlich, dass auch die Kindheitsschmerzen vorwiegend an den Händen und Füßen lokalisiert waren. Die Schmerzqualität der Kindheitsschmerzen war insbesondere durch brennende Schmerzen (71,6%) gekennzeichnet. Drei Patienten (4,5%) verspürten auch stechende Schmerzen und ein Patient (1,5%) berichtete von elektrisierenden Schmerzen. Zudem litten sechs Patienten (9%) unter zugleich brennenden und stechenden Schmerzen. Weitere neun Patienten (13,4%) konnten die Schmerzen keiner vorgegebenen Qualität zuordnen und beschrieben diese als drückend, stumpf, krampfartig oder kribbelnd.

Die Schmerzstärken der Kindheitsschmerzen sind in der folgenden Abbildung 13 dargestellt:

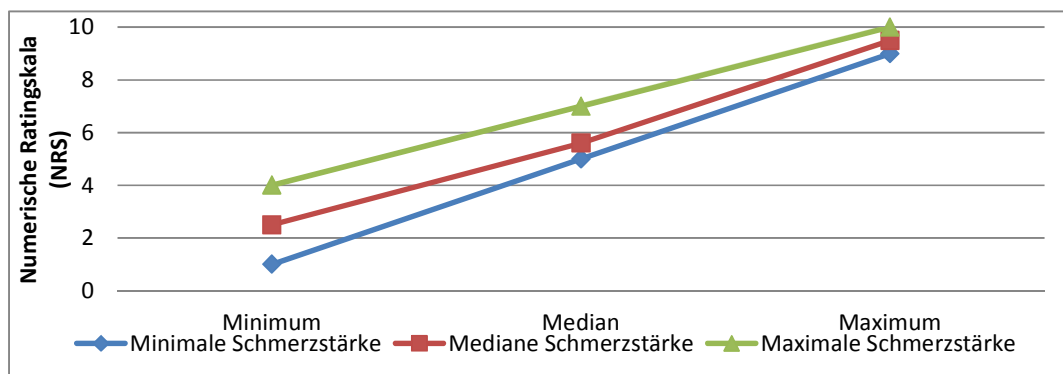


Abbildung 13: Schmerzintensität der Kindheitsschmerzen

Die mediane Schmerzstärke lag bei 5,6 auf der NRS mit einer Range von 5 bis 7. Hieraus wird deutlich, dass die Kindheitsschmerzen ähnlich stark ausgeprägt waren wie bei Erwachsenen.

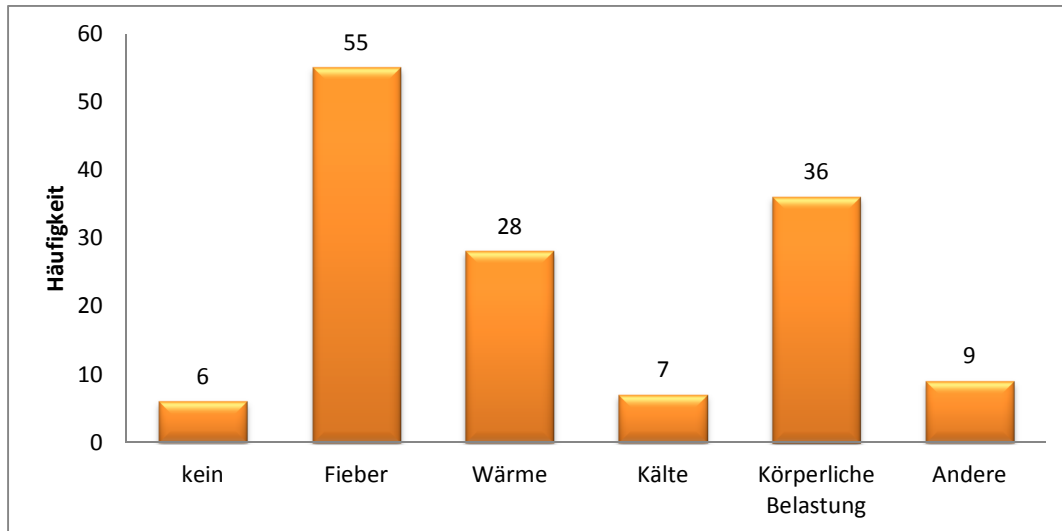


Abbildung 14: Auslöser der Kindheitsschmerzen

Wie in Abbildung 14 illustriert, wurden die Kindheitsschmerzen vorwiegend durch Fieber ausgelöst. Sie verstärkten sich bei körperlicher Belastung und bei Wärme, insbesondere bei Temperaturwechsel. Auch bei den Kindheitsschmerzen zählen Fieber, körperliche Belastung und Wärme zu den Hauptschmerzauslösern. Durch die Verstärkung der Schmerzen bei körperlicher Belastung oder Wärme, waren einige Patienten in ihrer Kindheit im Alltag beeinträchtigt. Zwölf Patienten (17,9%) litten unter einer massiven und 21 Patienten (31,3%) unter einer mäßigen Alltagsbeeinträchtigung. 34 Patienten (50,7%) waren nicht durch die Schmerzen im Alltag beeinträchtigt.

3.3 Schmerzmedikation bei Erwachsenen

3.3.1 Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT)

Die ERT wurde nicht bei allen Patienten direkt nach der Diagnosestellung begonnen. Die median verstrichene Zeit seit Diagnosestellung bis zur Einleitung der ERT betrug 0,4 (0 bis 41) Jahre. Die mediane Dauer der ERT-Behandlung lag bei 3,1 (0 bis 9,2) Jahren.

Präparat	Patienten	Dosierung	Dosisintervall	Dosisreduktion	Switch
Fabrazyme	36 (21 Männer, 15 Frauen)	69,6 mg (35 bis 87,5 mg)	alle 2 Wochen	Bei 7 Patienten von 70mg auf 35 mg	bei 10 Patienten auf Replagal (5 Patienten mit vorheriger Dosisreduktion)
Replagal	8 (4 Männer, 4 Frauen)	14,1mg (10,5 bis 24 mg)	alle 2 Wochen	nein	Ein Patient Rück-Switch auf Fabrazyme

Tabelle 3: Übersicht über den Einsatz beider ERT-Präparate

Insgesamt erhielten 44 Patienten (33,3%) aus der Basiskohorte eine ERT (Tab.3). Acht Patienten (18,2%) erhielten Replagal und 36 Patienten (81,8%) erhielten Fabrazyme. Bei einigen Fabrazyme-Patienten erfolgte aufgrund eines 2009 aufgetretenen weltweiten Lieferengpasses für Fabrazyme eine Umstellung (sog. Switch) auf Replagal. Insgesamt wurden zehn Patienten von Fabrazyme auf Replagal umgestellt, fünf dieser Patienten durchliefen eine vorherige Dosisreduktion und ein weiterer Patient hatte nach der Dosisreduktion einen Switch auf Replagal aufgrund von Kreislaufbeschwerden nicht toleriert, woraufhin er erneut die volle Dosis Fabrazyme erhielt. Eine Patientin hatte ihre Replagal-Therapie wegen vermehrten Schmerzen selbständig abgesetzt. Bei sieben Fabrazyme-Patienten wurde die Dosierung von 70 mg auf 35 mg reduziert. Zwei Patienten hatten die halbierte Fabrazyme-Dosis beibehalten. Sechs der auf Replagal

umgestellten Patienten (60%) litten unter Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, verminderte Belastbarkeit oder Kreislaufbeschwerden. Vier Patienten (40%) waren dahingegen beschwerdefrei.

Präparat	Reduktion	-Schmerzen- Zunahme	Kein Effekt
Fabrazyme (36 Patienten)	5	0	31
Replagal (8 Patienten)	0	2	6

Tabelle 4: Effekt der Präparate auf die Schmerzen der Patienten

13,9% der Fabrazyme-Patienten beobachteten eine Schmerzreduktion seit Beginn der ERT (Tab.4). Die restlichen 86,1% bemerkten keinen Effekt der ERT auf ihre Schmerzen. 25% der Replagal-Patienten berichteten eine Schmerzzunahme.

3.3.2 Dauermedikation

Zur Linderung der Fabry-assoziierten Schmerzen nahmen die Patienten sowohl Dauer- als auch Akutmedikamente ein. Neun Patienten (12,9%) von insgesamt 70 Patienten aus dem Studienkollektiv, die unter Schmerzattacken (n=1), chronischen Schmerzen (n=5) oder Schmerzkrisen (n=3) litten, benötigten eine Dauermedikation zur Schmerzlinderung. 32 Patienten (45,1%), darunter 24 Männer (43,6%) und 8 Frauen (10,4%), nahmen bei Bedarf eine Akutmedikation ein. Hiervon waren acht Patienten (11,3%) zur Schmerzlinderung sowohl auf Dauer- als auch auf Akutmedikation angewiesen.

Als Dauermedikation wurden in erster Linie Analgetika, Antikonvulsiva und Antidepressiva eingesetzt. Die folgende Tabelle 5 veranschaulicht eingenommene Dauermedikamente, deren Tagesdosis, die Häufigkeit der Einnahme und die Wirkung auf die Schmerzen.

Medikament	Tagesdosis	Häufigkeit	Effekt auf die Schmerzen (NRS)
Carbamazepin	335 mg	4	-3
Phenytoin	200 mg	2	-2
Gabapentin	600 mg	1	-3
Pregabalin	150 mg	1	-2
Fentanyl	25 µg	1	-2
Alpha-Liponsäure	600 mg	1	-2
Amitriptylin	50 mg	1	-2
Morphin	60 mg	1	-2

Tabelle 5: Effekt auf die Schmerzen durch Dauermedikation

3.3.3 Akutmedikation

Viele Patienten nahmen Schmerzmittel nur bei Bedarf ein. Insbesondere Paracetamol, Tramadol, Metamizol und Ibuprofen waren die am häufigsten eingenommenen Akutmedikamente. Die folgende Tabelle 6 zeigt die jeweilige Tagesdosis der Präparate und deren Wirkung auf die Schmerzen.

Präparat	Tagesdosis	Häufigkeit	Effekt auf die Schmerzen (NRS)
Paracetamol	1300 mg	14	-3
Tramadol	75 mg bzw. 20 Tropfen	6	-4
Metamizol	30 Tropfen	6	-4
Ibuprofen	750 mg	6	-3

Tabelle 6: Effekt auf die Schmerzen durch Akutmedikation

Weitere Präparate waren Neuralgin, Acetylsalicylsäure, Tilidin, Carbamazepin, Dipidolor und Palladon, die von einzelnen Patienten bei Bedarf eingenommen wurden. Viele Patienten berichteten, dass sie versuchten die Schmerzauslöser zu meiden oder

ihren Einfluss zu unterbinden, um eine Linderung der Schmerzen zu erreichen. Auf diese Weise konnten sie die Einnahme von Medikamenten umgehen.

Bei der Unterscheidung nach Schmerztypen gaben die Patienten diverse Analgetika zur Schmerzlinderung an. Diese sind in der folgenden Tabelle 7 zusammengestellt.

Schmerztyp	Medikation
Schmerzkrisen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metamizol / Tramadol 2. Paracetamol 3. Ibuprofen
Schmerzattacken	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paracetamol 2. Ibuprofen 3. Metamizol
Evozierte Schmerzen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paracetamol 2. Tramadol 3. Acetylsalicylsäure

Tabelle 7: Häufigste angewandte Medikation bei unterschiedlichen Schmerzsubgruppen

Es ist bemerkenswert, dass Fabry-assoziierte Schmerzen offenbar auf Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatik ansprechen, die sonst bei der Therapie von neuropathischen Schmerzen keine Wirkung haben.

3.4 Schmerzcharakterisierung bei Kindern mit M. Fabry

Bei den sieben Kindern mit M. Fabry in unserer Kohorte war nur ein Schmerzsubtyp vertreten: vier Kinder (57,1%), darunter zwei Jungen und zwei Mädchen, wiesen Schmerzattacken auf; die übrigen Kinder hatten keine Schmerzen. Die vier Kinder, die an Schmerzattacken litten, verspürten diese seit der frühen Kindheit (n=1), seit der Kindheit (n=2) und seit der Pubertät (n=1). Diese waren zu 42,9% in den Händen und zu 57,1% in den Füßen lokalisiert. Weitere Lokalisationen wiesen die betroffenen Kinder nicht auf.

Alle vier Kinder, die unter Schmerzen litten, beschrieben diese als brennend. Die Schmerzattacken der Kinder erreichten eine Intensität von 3 bis 5 auf der NRS. Bei den Kindern traten die Schmerzattacken entweder täglich (n=1), einmal pro Woche (n=1)

oder variabel (n=2) auf. Drei Kinder verspürten diese für wenige Minuten. Ein Kind konnte die Schmerzdauer in keinen bestimmten Zeitabstand einordnen und gab sie daher als unterschiedlich an. Die Schmerzen der Kinder waren durch körperliche Belastung (n=4), Fieber (n=2) oder Kälte (n=1) auslösbar. Ein Kind erhielt im Intervall von zwei Wochen 7mg Replagal als ERT. Drei der sieben Kinder waren auf die Akutmedikation mit Tilidin (20-30 Tropfen), Ibuprofen (bis 1800mg) und Paracetamol (500 mg) angewiesen. Jedes dieser Medikamente verringerte die Schmerzstärke um 2 Punkte auf der NRS.

3.5 Fragebogendaten

Die präsentierten Fragebogendaten stammen alle von erwachsenen Fabry-Patienten.

3.5.1 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

14 Patienten (10,6%) aus unserer Kohorte hatten diesen Fragebogen nur unvollständig ausgefüllt und blieben daher bei der Datenauswertung unberücksichtigt. Die Ergebnisse der 118 Patienten, die den NPSI vollständig ausgefüllt haben, sind in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.

	Basisdaten (Min.-Max.)	Kontrollgruppe
Brennender Schmerz	0-1	0,03±0,11
Drückender Schmerz	0-0,8	0,07±0,17
Schmerzattacken	0-0,8	0,05±0,11
Evozierter Schmerz	0-0,8	0,05±0,11
Par-/Dysästhesien	0-0,8	0,03±0,13
Gesamtsumme	0-0,78	0,05±0,10

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse des Studienkollektivs mit einer Kontrollgruppe

Es wird deutlich, dass die erreichten Maximum-Werte der erkrankten Patienten im Studienkollektiv vergleichsweise höher sind als die einer gesunden Kontrollgruppe, die wir in unserem Labor dokumentiert hatten.

Diese Kontrollgruppe bestand aus 25 gesunden Personen (drei Männer, 22 Frauen) mit einem medianen Alter von 55 Jahren (49-70 Jahre).

3.5.2 Graded Chronic Pain Scale (GCPS)

Die Ergebnisse des GCPS von fünf Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da der Fragebogen unvollständig ausgefüllt war. Die folgende Abbildung 15 veranschaulicht die Ergebnisse der übrigen 127 Patienten.

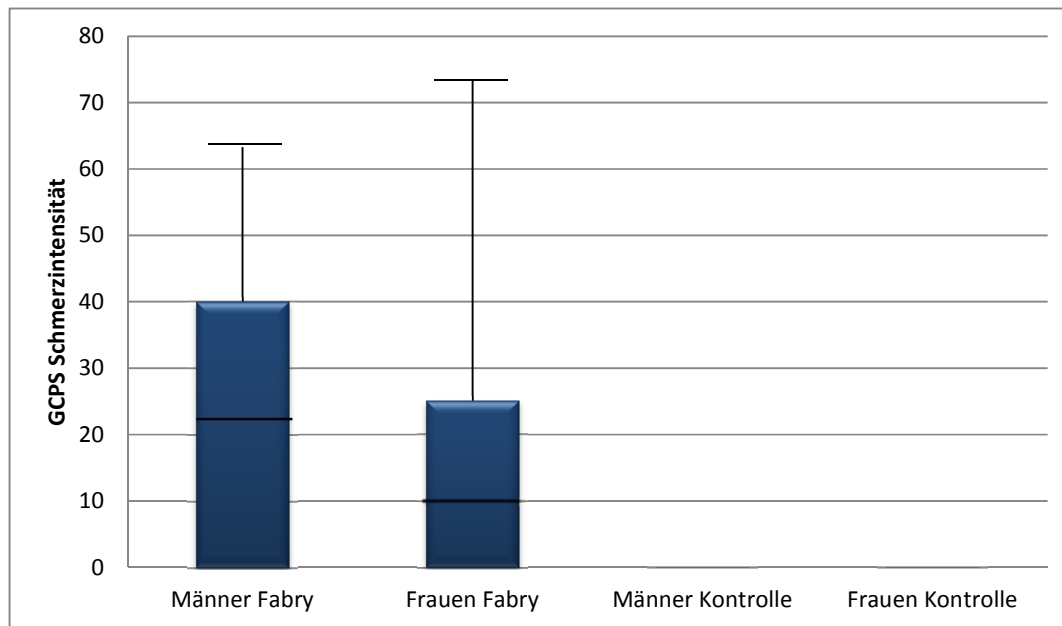


Abbildung 15: Ergebnisse des GCPS

Die Schmerzintensität der Fabry-Patienten zeigte zwar deutlich erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Überraschend war, dass der mediane Wert der Behinderung durch die Schmerzen bei 0(0-5) Scorepunkten lag. Dies ist am ehesten durch den episodischen Charakter von Fabry-assoziierten Schmerzen zu erklären.

3.5.3 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die Ergebnisse von zehn Patienten konnten aufgrund von Unvollständigkeit nicht ausgewertet werden, sodass hier die übrigen Ergebnisse der 119 Patienten dargestellt sind.

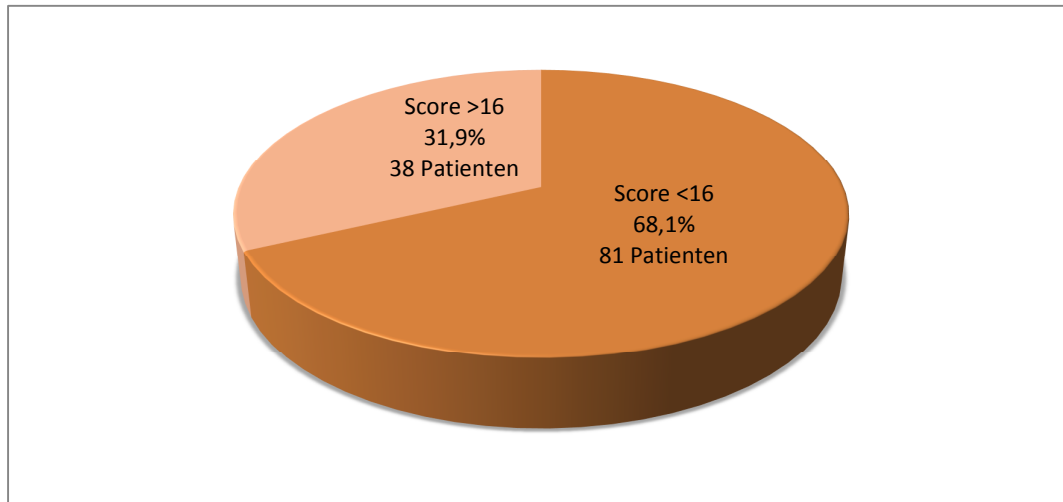


Abbildung 16: Ergebnisse des ADS

Aus Abbildung 16 wird ersichtlich, dass 38 Patienten (31,9%) an deutlichen depressiven Symptomen litten. Allerdings erhielt nur ein Patient eine antidepressive Therapie mit Venlafaxin.

3.5.4 Beck Depression Inventory (BDI)

Nur 38 Patienten (28,8%) haben diesen Fragebogen vollständig ausgefüllt. Die Hälfte der Patienten zeigte keine Hinweise auf eine Depression. Die andere Hälfte war von minimalen bis schweren depressiven Symptomen betroffen. 13% litten unter sehr schweren Symptomen. Die Ergebnisse des BDI korrelierten sehr gut mit den Ergebnissen des ADS. Der ADS ergab 68,1% der Patienten, die keine depressiven Symptome aufwiesen; beim BDI waren es 50%, allerdings wiesen 16% nur sehr geringe depressive Symptome auf.

3.6 Weitere Ergebnisse

3.6.1 Schweißneigung

Ein weiteres Symptom des M. Fabry ist die Schweißsekretionsstörung. Fabry-Patienten können unter einer Hypohidrose oder einer Anhidrose leiden. 82 Patienten unserer Kohorte (62,1%), darunter 23 Männer (41,8%) und 59 Frauen (76,6%), wiesen ein normales Schwitzverhalten auf. Zwölf Patienten (9%), darunter neun Männer (16,4%) und drei Frauen (3,9%) litten unter einer Anhidrose und 38 Patienten (28,8%), darunter 23 Männer (41,8%) und 15 Frauen (19,5%), unter einer Hypohidrose. Sechs Kinder (85,7%) wiesen ein normales Schwitzverhalten auf, während ein Kind (14,3%) unter einer Anhidrose litt.

Die veränderte Schweißneigung war v.a. bei Männern mit Fabry-assoziierten Schmerzen zu finden. 19 von 39 Männern (48,7%) mit Fabry-typischen Schmerzen wiesen eine Hypohidrose auf und neun Männer (23,1%) eine Anhidrose. Bei den Frauen war dies nicht der Fall. Hier litten nur sieben von 31 Frauen mit Fabry-typischen Schmerzen (22,6%) unter einer Hypohidrose und zwei Frauen (6,5%) unter einer Anhidrose.

3.6.2 Intraepidermale Nervenfaserdichte

In der folgenden Abbildung 17 sind die medianen Werte der IENFD der männlichen und weiblichen Patienten und des gesamten Studienkollektivs dargestellt.

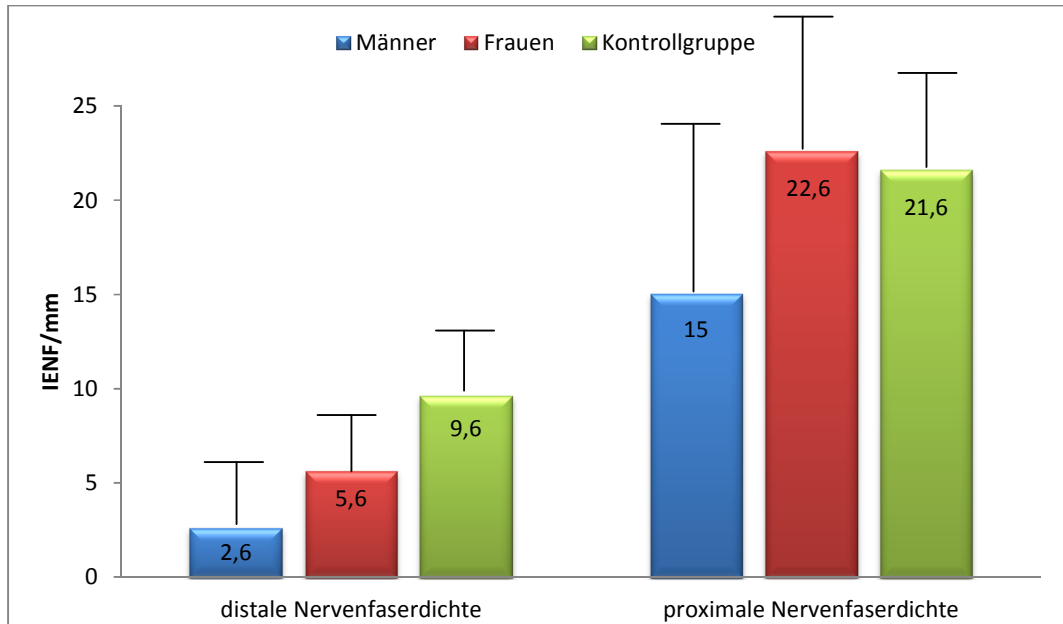


Abbildung 17: Mediane intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD)

Die Kontrollwerte entsprechen unseren Labor-internen Normwerten, die sich aus einer Kohorte von 45 (proximalen IENFD-Werte) und 85 (distalen IENFD-Werte) gesunden Personen zusammensetzt. Diese Labor-internen Normwerte betragen am Unterschenkel bei Männern 6 ± 3 Fasern/mm, bei Frauen 8 ± 3 Fasern/mm und am Rücken bei Männern 20 ± 7 Fasern/mm, bei Frauen 23 ± 8 Fasern/mm. Die männlichen Patienten wiesen eine sehr niedrige distale IENFD mit 2,6 Fasern/mm (0-12,7) und proximale IENFD mit 15 Fasern/mm (0,8-37,2) auf. Die weiblichen Patientinnen zeigten auch eine reduzierte distale IENFD mit 5,6 Fasern/mm (0,6-14,8), wohingegen die proximale IENFD mit 22,6 Fasern/mm (6,6-41) im Normbereich lag. Diese Ergebnisse stimmen gut mit früheren Veröffentlichungen überein (Schiffmann et al., 2006a; Scott et al., 1999; Torvin Moller et al., 2009; Üçeyler et al., 2011).

Die mediane IENFD bei Männern mit Fabry-typischen Schmerzen lag distal bei 1,8 (0-12,7) Fasern/mm und proximal bei 13,25 (0,8-25) Fasern/mm. Bei den Frauen, die unter Schmerzen litten, lag diese distal bei 5,2 (1,8-12,8) Fasern/mm und proximal bei 25,8 (6,6-41) Fasern/mm.

3.6.3 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Der mediane Wert der GFR lag bei den männlichen Patienten bei 79 (6-167) ml/min, bei den weiblichen Patientinnen bei 95 (28-153) ml/min und in der Gesamtkohorte bei 92,5 (6-167) ml/min.

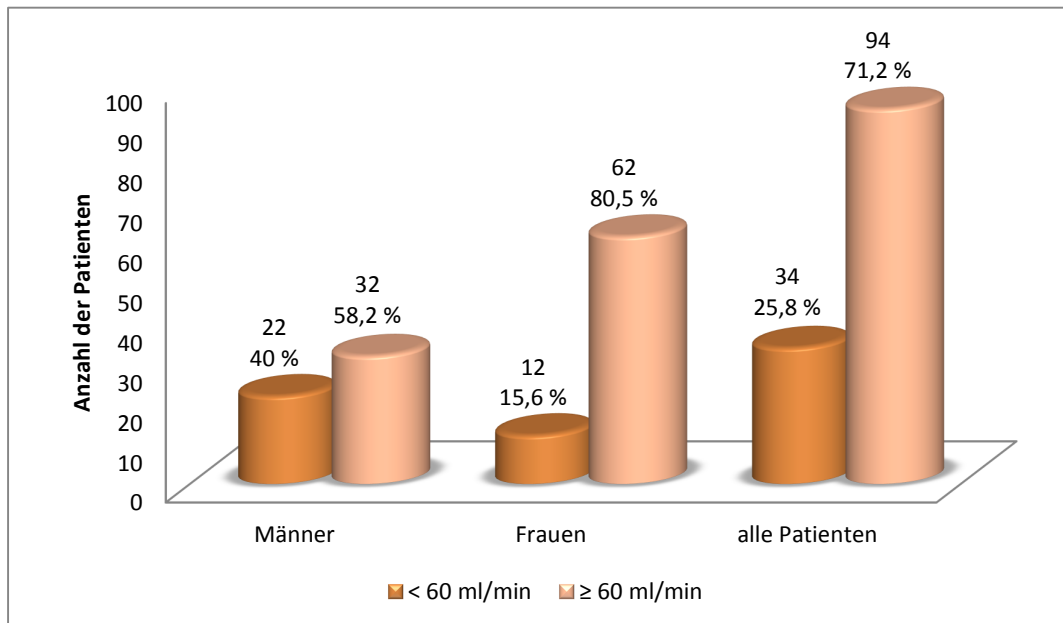


Abbildung 18: Vergleich der glomerulären Filtrationsrate(GFR) unter den Patienten der Studienkohorte

Abbildung 18 verdeutlicht, dass v.a. die männlichen Patienten eine reduzierte GFR hatten. Die weiblichen Patientinnen waren nur zu 16,5% von einer GFR <60 ml/min betroffen und bei Betrachtung der Gesamtkohorte weisen etwa ein Viertel der Patienten eine verminderte GFR auf.

Besonders die männlichen Fabry-Patienten, die an Schmerzen litten, zeigten eine erniedrigte GFR. Sechzehn Männer (40%) mit Fabry-typischen Schmerzen wiesen eine erniedrigte GFR auf. Bei den Frauen zeigte sich der Unterschied in der GFR nicht ganz so deutlich wie bei den Männern, da nur sechs weibliche Patientinnen (19,4%), die an Schmerzen litten, auch eine niedrige GFR hatten. 23 Männer (57,5%) und 24 Frauen (77,4%) wiesen eine GFR von ≥ 60 ml/min auf.

3.6.4 Genetische Analyse

Die genetische Analyse der Fabry-Patienten ergab, dass in unserer Kohorte 129 Mutationen (97,7%) und drei Polymorphismen (2,3%) vertreten waren. Die folgende Abbildung 19 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Genvarianten im Studienkollektiv.

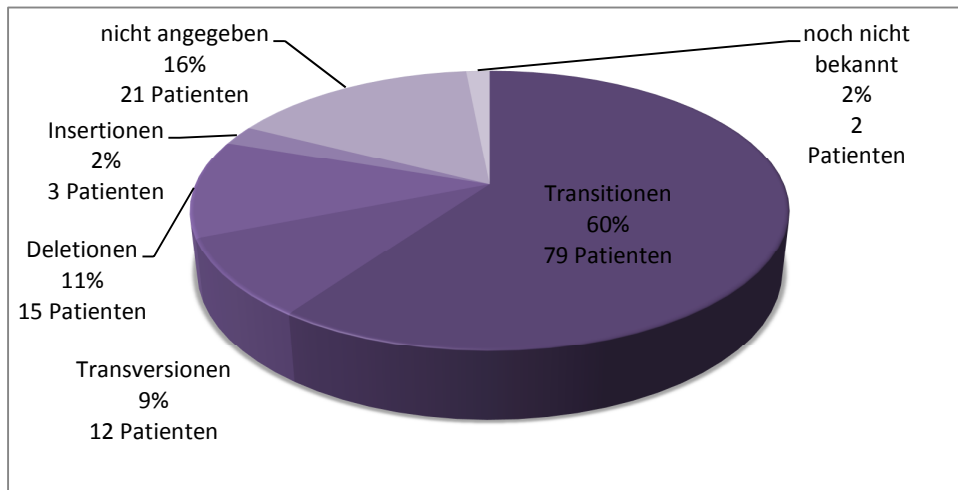


Abbildung 19: Übersicht über die Genvarianten in unserer Studienkohorte

Es zeigte sich, dass vorwiegend (bei 60% der Patienten) Transitionen als Genvariante vorkamen. Deletionen waren bei 15 Patienten und Transversionen bei 12 Patienten zu finden. Die Insertionen betrafen nur drei Patienten.

3.6.5 Vergleich der betroffenen Basenpaare mit Schmerzen

Die häufigsten aufgetretenen Basenpaarmutationen, verglichen mit den betroffenen Basenpaaren der Patienten mit Fabry-assoziierten neuropathischen Schmerzen, sind in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

Mutationen	Betroffenes Basenpaar	Anzahl der Patienten aus der Gesamtkohorte	Anzahl der Patienten mit Schmerzen, die die gleiche genetische Alteration hatten	Anzahl der Patienten aus derselben Familie
Transitionen	427 G>A	6	2	2
	416 A>G	5	4	5
	404 C>T	4	2	2
	644 A>G	4	-	-
	934 C>T	3	3	2
	973 G>A	3	-	-
	611 G>A	2	2	-
	679 C>T	2	2	-
	188 G>A	2	1	-
	145 C>T	2	2	2
	368 T>C	2	2	-
	335 G>A	2	-	-
	680 G>A	2	1	2
	508 G>A	2	-	2
	494 A>T	2	2	-
	515 G>A	2	-	-
	IVS6-10 G>A	1	1	-
	IVS4-16 A>G	2	1	-
	IVS10 C>T	1	1	-
	IVS3+ G>A	2	2	-
Transversion	408 T>A	3	1	-
Deletionen	756_757del A	4	3	3
	1223 del A	2	2	2
	1208 del A	2	1	2
Insertion	993_994ins A	3	2	-

Tabelle 9: Korrelation der betroffenen Basenpaare mit den Schmerzen

Aus Tabelle 9 wird deutlich, dass fast alle betroffenen Basenpaare (mit sechs Ausnahmen) in den Mutationen der Schmerzpatienten wiederzufinden waren. Zudem waren diese gleichen Alterationen häufig auch in derselben Familie zu finden. 50% der am häufigsten in der Gesamtkohorte aufgetretenen Transitionen (427 G>A, 416 A>G, 404 C>T, 644 A>G, 934 C>T) waren auch bei den Schmerzpatienten zu finden. 75% der Deletionen und 66,7% der Transversionen sind auch bei den Schmerzpatienten wiedergefunden worden. Insbesondere bei den öfter auftretenden Basenpaaren fanden sich dementsprechend mehrere Patienten mit Schmerzen wieder, die dieselbe Mutation aufwiesen. Bei der für genetische Aussagen insgesamt sehr niedrigen Fallzahl ist eine Aussage zu möglichen Korrelationen oder Assoziationen von genetischen Alterationen und Schmerzen aber leider nicht möglich.

4 Diskussion

In der vorgelegten Arbeit wurde an einer monozentrischen Kohorte von 132 Patienten mit M. Fabry eine detaillierte retrospektive Analyse zu krankheitsassoziierten Schmerzen durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Fabry-assoziierte Schmerzen nicht nur bei hemizygoten Männern, sondern auch bei heterozygoten Frauen ein häufiges und bereits in früher Kindheit einsetzendes Symptom sind. Das Eintrittsalter mit drei Jahren bestätigte die Ergebnisse aus früheren Studien. Unsere Ergebnisse unterstrichen, dass vorwiegend Männer (71% der männlichen Patienten) von Schmerzen betroffen sind, zeigten aber auch eindeutig, dass ein beträchtlicher Anteil von Frauen an Schmerzen leidet. Die häufig episodischen evozierten Schmerzen und Schmerzattacken waren insbesondere an den Akren lokalisiert und ließen sich durch Trigger wie körperliche Aktivität oder thermische Einflüsse auslösen. Fabry-assoziierte Schmerzen traten intermittierend 1-4 mal pro Monat auf und blieben meist 1-4 Stunden bestehen, wodurch die Patienten erheblich in ihrem Alltag eingeschränkt waren. Die Schmerzen wurden vorwiegend als brennend beschrieben und wurden nur selten durch die ERT gelindert; die Akutmedikation bestand überwiegend aus nicht-steroidalen Antirheumatika, was angesichts des neuropathischen Charakters von Fabry-assoziierten Schmerzen bemerkenswert ist. Die Differenzierung der Medikation in Akut- und Dauermedikation zeigte zudem, dass erstaunlicherweise trotz starker Schmerzen nur 13% der Patienten dauerhaft Medikamente einnahmen. Des Weiteren zeigten die Fragebogendaten auch, dass einige Fabry-Patienten durch die Schmerzen und die damit eingeschränkte Lebensqualität von schweren depressiven Symptomen betroffen waren. Unsere Ergebnisse aus der Auswertung der Fragebögen bestätigten zudem, dass die aktuellen Fragebögen nicht für die Erfragung des komplexen Fabry-assoziierten Schmerzes geeignet sind.

4.1 Stand des Wissens

Dies ist die erste detaillierte Charakterisierung von Schmerz und der Schmerzmedikation in einer großen, monozentrischen Fabry-Kohorte. Bisher existierten zum Thema Schmerz bei M. Fabry nur Daten aus großen Fabry-Registern (Hoffmann et

al., 2007; MacDermot et al., 2001b) und Internetbefragungen (Gibas et al., 2006). Diese Daten wurden aus unterschiedlichen Quellen zusammengetragen und deckten nur die Haupteigenschaften der Schmerzen wie Lokalisation oder Intensität ab. Die Patienten wurden hierbei nicht wie in der vorliegenden Arbeit direkt befragt, um die Daten zu bestätigen, sondern es wurden die Eintragungen in die Registerdateien übernommen. Zudem wurden überwiegend nur zwischen den beiden Subtypen „chronische“ und „episodische Schmerzen“ unterschieden. Eine Differenzierung zwischen neuropathischen und nicht-neuropathischen Schmerzen erfolgte ebenso nicht. Zudem lieferten die Studien meist nur Daten zu Subpopulationen: entweder nur von männlichen Patienten (MacDermot et al., 2001b) oder von Erwachsenen und Kindern gemeinsam (Gibas et al., 2006; Hoffmann et al., 2007). Die Schmerzmedikation wurde nicht in Akut- und Dauermedikation unterteilt. Der Effekt der ERT auf die Symptome wurde zwar untersucht, allerdings lag hierbei nicht das Hauptaugenmerk auf dem Schmerzsymptom, sodass der Schmerzverlauf unter ERT nur schwer nachvollzogen werden konnte (Eng et al., 2001b; Hughes et al., 2011; Schiffmann et al., 2001).

4.1.1 Neue Erkenntnisse aus dieser Studie

Als neue, bislang nicht bekannte Aspekte konnten wir zeigen, dass

- Mit 40,3 % fast die Hälfte der untersuchten Frauen an Schmerzen litten;
- episodische Schmerzen die häufigste Schmerzform bei Fabry-assoziierten Schmerzen sind und hierbei v.a. evozierte Schmerzen sehr oft auftreten;
- Fabry-assoziierte Schmerzen an sehr verschiedenen Körperstellen auftreten können (z.B. an Zähnen);
- im Durchschnitt die Schmerzfrequenz bei 1-4mal im Monat und die Schmerzdauer bei 1-4 Stunden lagen;
- auch andere individuelle Schmerzauslöser, wie z.B. Stress, Infekte, Wetterwechsel, Reibung an kalten Gegenständen, langes Gehen oder Stehen oder langes Tragen von Taschen, Fabry-assoziierte Schmerzen verursachen können;
- Fabry-assoziierte Schmerzen sich im Verlauf des Lebens verändern – neu auftreten oder auch vollständig sistieren können;

- vor allem Männer die Schmerzen aus der Kindheit bis ins Erwachsenenalter verspüren
- nur eine Minderheit (9 von 70) Patienten eine analgetische Dauermedikation einnahmen;
- Fabry-assoziierte Schmerzen gut auf nicht-steroidale Antirheumatika ansprechen.

4.2 Sind Fabry-assoziierte Schmerzen neuropathisch?

Fabry-assoziierte Schmerzen sind überwiegend brennend und akral lokalisiert. Bei der Untersuchung der Patienten finden sich eindeutige Zeichen einer Schädigung des somatosensorischen Nervensystems im Sinn einer Reduktion der IENFD und dem Nachweis einer Thermhypästhesie bei der QST, womit die Einordnung als neuropathische Schmerzen gelingt (Treede et al., 2008). Aber auch andere Körperteile, wie Beine, Arme, Schultern, Rücken, Gelenke oder Zähne können bei M. Fabry von Schmerzen betroffen sein. Wichtig ist daher diese nicht-neuropathischen von den typischen neuropathischen Schmerzen zu unterscheiden und dementsprechend eine Behandlung gegen nozizeptive oder entzündliche Schmerzen einzuleiten (Sommer, 2011). Bei allen vier Schmerztypen wurden die Schmerzen hauptsächlich als brennend (65%) beschrieben. Es wird angenommen, dass dieses Brennen durch eine Fehlfunktion der C-Fasern, die zu den hitzeleitenden Nervenfasern gehören, oder durch eine Störung in der Signalintegration, hervorgerufen durch den Ausfall der kälteleitenden A δ -Fasern, entstehen könnte. Zudem führt die Gb3-Ablagerung in Gefäßen zu einer lokalen Ischämie mit Azidose, wodurch wiederum eine Sensibilisierung von intakten, kutanen Nozizeptoren verursacht wird (Kaye et al., 1988). Fabry-Patienten nehmen häufig nicht-steroidale Antirheumatika als Akutmedikation ein und berichten von einer Linderung der Schmerzen. Dies ist bemerkenswert, da Fabry-assoziierte Schmerzen als neuropathische Schmerzen nicht auf diese nicht-steroidalen Antirheumatika ansprechen sollten. Dieser Effekt der Medikamente könnte auf eine lokale oder systemische Entzündung hinweisen, die entweder konstitutiv vorhanden ist oder ausgelöst werden kann (Castaneda et al., 2008). Zudem wurde gezeigt, dass Fabry-Patienten systemisch mehr pro-inflammatorische Zytokine ausschütten als gesunde Personen (De Francesco

et al., 2013). Fabry-assoziierte Schmerzen könnten daher möglicherweise trotz des eindeutig nachgewiesenen neuropathischen Anteils auch nozizeptive Komponenten aufweisen.

4.3 Erste Anzeichen in der Kindheit

Unsere Studie ergab, dass die Fabry-typischen Schmerzen spätestens ab einem Alter von drei Jahren begannen; ein noch früherer Beginn kann nicht ausgeschlossen werden. Auch in der Literatur werden 60-80% von betroffenen Kindern beschrieben, die Brennschmerzen als früheste Anzeichen der Erkrankung im Alter von drei Jahren verspürten (Hopkin et al., 2008; Ries et al., 2005). Allgemein gilt, dass die ersten klinischen Symptome in der Kindheit zwischen drei und zehn Jahren auftreten können- bei Jungen ein paar Jahre früher als bei Mädchen (Hopkin et al., 2008). Das Hauptalter, in dem neuropathische Schmerzen das erste Mal auftreten, liegt bei etwa 9-14 Jahren bei den Jungen und bei 16-20 Jahren bei den Mädchen (Hoffmann et al., 2007). Im Vergleich zu anderen lysosomalen Speicherkrankheiten bleibt der M. Fabry bei einigen Patienten in den ersten Lebensjahren asymptomatisch (Neufeld, 1991) bis die Erkrankung im weiteren Verlauf des Lebens durch zunehmende Organschäden zum Organversagen führt (Wilcox et al., 2008). Renale Schäden im Endstadium und lebensbedrohliche kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen können die Lebenserwartung erheblich einschränken (MacDermot et al., 2001a; Mehta et al., 2010; Schiffmann et al., 2009).

Daher ist M. Fabry insbesondere bei induzierbaren, episodischen Schmerzen in der Kindheit eine wichtige Differenzialdiagnose (Mehta et al., 2010).

4.3.1 Notwendigkeit der frühen Diagnosestellung

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei den männlichen Patienten mit 35,4 Jahren unter den weiblichen Patientinnen mit 41,6 Jahren. Die verstrichene Zeit seit der Diagnosestellung bis zur Vorstellung im FAZIT war bei den männlichen Patienten mit 2,3 Jahren länger als bei den weiblichen Patientinnen mit 0,6 Jahren. Die richtige Diagnose des M. Fabry wird oft bis zu drei Jahre nach dem Auftreten der ersten

Anzeichen und Symptome gestellt, manchmal bleibt die Erkrankung sogar über 20 Jahre unerkannt (Mehta et al., 2004; Ramaswami et al., 2006; Ries et al., 2003b). Daten aus Fabry-Registern zeigen, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen die richtige Diagnose etwa elf Jahre später gestellt wird (Eng et al., 2007; Wilcox et al., 2008). Die Ursachen hierfür sind in der Seltenheit der Erkrankung und der Variabilität der Symptome zu suchen. Bei 0,25-1% der männlichen Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen, wurde im Nachhinein M. Fabry diagnostiziert (Nakao et al., 2003). Auch im Endstadium einer renalen Schädigung sollte M. Fabry in Erwägung gezogen werden. Kürzlich wurde vorgeschlagen, dass Nierentransplantierte zuvor auf M. Fabry gescreent werden sollten, um den Erfolg der Transplantation zu erhöhen.

Die frühe Diagnose ist notwendig, um vor Einsetzen von Organschäden mit der ERT zu beginnen. Nur durch einen frühen Therapiebeginn können Organschäden verhindert werden; sind die Organe bereits betroffen kann eine ERT das Fortschreiten der Erkrankung kaum aufhalten (Lidove et al., 2010). Wie auch in dieser Studie nachgewiesen, gehören die sehr charakteristischen Schmerzen bei M. Fabry zu den Frühsymptomen und sollten bei den betroffenen Kindern und auch Erwachsenen erkannt werden. Bouwman et al. befragten 30 Fabry-Patienten über den Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung und den damit verbundenen Erfahrungen. Hierbei beklagten Patienten, die sehr unter den Folgen der Erkrankung litten, dass sie sich oft von den behandelnden Ärzten missverstanden fühlten und dementsprechend auch eine Fehldiagnose erhielten (Bouwman et al., 2013).

4.4 Effekt der ERT auf die Schmerzen

Die Enzymsubstitution im Rahmen der ERT führt zu einer ausreichenden Enzymaktivität und verhindert weitere Ablagerungen von Gb3. Infolgedessen wäre auch eine Schmerzlinderung durch die ERT zu erwarten. Unsere Ergebnisse im Hinblick auf den analgetischen Effekt der ERT entsprechen den Ergebnissen bislang zu diesem Thema veröffentlichter Studien, die entweder keinen oder einen nur geringen positiven Effekt zeigen konnten.

Eine sechs-monatige Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie untersuchte bei 26 hemizygoten männlichen Patienten den Effekt von Agalsidase alfa auf die Fabry-assoziierten Schmerzen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle Patienten eine signifikante Schmerzreduktion verglichen mit der Plazebogruppe angaben. Zudem erreichten sie auf den schmerzabhängigen Lebensqualität-Fragebögen einen höheren Score als die Plazebogruppe (Schiffmann et al., 2001). Hopkin et al. befragten 14 männliche und 26 weibliche Patienten (14 bis 18 Jahre alt) mit dem SF-36 Fragebogen. Es stellte sich heraus, dass v.a. Männer bei sieben von acht Komponenten an einer erheblich reduzierten Lebensqualität litten. Frauen wiesen erhöhte Scores bei den Items „Körperschmerz und Allgemeinbefinden“ auf, verglichen mit der US-amerikanischen Bevölkerung im Alter von 18 bis 25 Jahren (Hopkin et al., 2008). Ries et al. zeigten in einer sechs-monatigen offenen Studie mit 19 Jungen und fünf Mädchen, im Alter von 6 bis 18 Jahren, dass nach Beginn der ERT sechs von elf Patienten ihre Einnahme von Analgetika beenden konnten (Ries et al., 2006). Eine weitere offene Studie untersuchte für 23 Wochen neun Jungen und vier Mädchen, die mit Agalsidas alfa behandelt wurden. Hierbei stellte sich heraus, dass die Schmerzscores abnahmen. Der Durchschnittswert des Brief Pain Inventory (BPI) für den stärksten Schmerz sank in der 23. Woche von 2,8 auf 1,5 und der BPI für den mittleren Schmerz ist von 2,2 auf 0,9 (Ramaswami et al., 2007).

In einer Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde gezeigt, dass nach 20 Wochen Behandlung mit Agalsidase beta bei den erwachsenen Patienten (n=29) mit einem medianen Alter von 32 (16-48) Jahren die Schmerzstärke im McGill Schmerzfragebogen von acht auf 4 Scorepunkte sank (Eng et al., 2001b). In einer weiteren Studie mit erwachsenen Fabry-Patienten (n=58) unter ERT mit Agalsidase beta verbesserten sich die Schmerz-Scorepunkte im McGill Schmerzfragebogen im Vergleich zur Baseline leicht (2 Scorepunkte) nach einer Behandlung von 20 Wochen. Zwar nahm die Anwendung von Schmerzmitteln im Laufe der Therapie mit Agalsidase beta ab, dennoch behielt die Mehrzahl der Patiententrotz ERT ihre Bedarfsmedikation mit Analgetika bei (Wilcox et al., 2004). In einer anderen Studie wurden 58 erwachsene Patienten nach einer 54-monatigen Therapie mit Agalsidase beta hinsichtlich ihrer Schmerzen untersucht. Hierbei offenbarte sich eine Senkung der Schmerzintensität von 1,54 vor der Therapie auf 0,93 nach 54 Monaten (Germain et al., 2007). Sechzehn

Kinder (14 Jungen und zwei Mädchen) im Alter von 8 bis 16 Jahren, die für 48 Wochen mit Agalsidase beta behandelt wurden, bemerkten eine Abnahme der Schmerzen und der gastrointestinalen Beschwerden (Wraith et al., 2008).

Es gibt keine Richtlinie, ob mit dem Schmerz als Monosymptom eine ERT eingeleitet werden soll. Die Canadian Fabry Disease Initiative empfiehlt den Einsatz der ERT nur bei Patienten, die von der Erkrankung und den neuropathischen Schmerzen betroffen sind. Die Schmerzen sollten chronisch sein und auf keine intensive Schmerzbehandlung ansprechen (Sirrs et al., 2010).

4.5 Wahl der Schmerzmedikation

Bislang gibt es keine internationale Leitlinie zur Behandlung von Schmerzen bei M. Fabry. Es werden generell die Leitlinien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen als Orientierungshilfe genommen. In einem kürzlich veröffentlichten Konsensuspapier wurde die bisherige Evidenz-basierte Datenlage zur analgetischen Therapie bei M. Fabry zusammengefasst und Expertenempfehlungen ausgesprochen (Sommer et al., 2012). Darin wird zur Therapie von episodischen Schmerzen bei M. Fabry unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und der zu erwartenden Nebenwirkungen Pregabalin und Gabapentin empfohlen. Bei Schmerzkrisen können Tramadol, Phenytoin oder in Einzelfällen starke Opioide wie Morphin hilfreich sein. Eine Dauermedikation wird selten nötig, da nur wenige Patienten unter permanenten Schmerzen leiden. Hierfür werden Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin oder Phenytoin empfohlen.

Carbamazepin und Phenytoin zählen zu den zwei am häufigsten angewandten Dauermedikamenten in unserer Studie. Der positive Effekt von Phenytoin auf die Schmerzen steht im Einklang mit einer randomisierten, kontrollierten Studie, in der acht Patienten mit Phenytoin 300 mg/Tag behandelt wurden und daraufhin eine Schmerzlinderung beobachteten (Lockman et al., 1973). Carbamazepin allein oder in Kombination mit Pregabalin wurde als Erstbehandlung für Fabry-typische, neuropathische Schmerzen empfohlen (Filling-Katz et al., 1989). Antikonvulsiva der älteren Generation wie Phenytoin oder Carbamazepin sind bei Fabry-assoziierten Schmerzen häufig besser wirksam als bei anderen Schmerzformen. Diese weisen aber mehr Nebenwirkungen auf. Daher sollten nach dem aktuellen Stand des Wissens

Antikonvulsiva der neuen Generation wie Pregabalin oder Gabapentin bevorzugt werden (Sommer et al., 2012). Diese beiden Präparate wurden in unserer Studie von jeweils einem Patienten als Dauermedikament mit guter Wirkung (Senkung der Schmerzintensität von 2 Punkten auf der NRS) eingesetzt. Gabapentin reduzierte die Schmerzen in einer Studie an sechs männlichen Patienten im Alter von 15 bis 45 Jahren (Ries et al., 2003a). Trizyklische Antidepressiva können nach Ausschluss von kardialen Kontraindikationen ebenfalls eingesetzt werden (Sommer et al., 2012). Opiode sollten nur eingesetzt werden, wenn andere therapeutische Optionen ineffektiv sind und können als Akutmedikation gegen Schmerzkrisen hilfreich sein (Baron et al., 2010; Cruccu et al., 2010). Nicht-steroidale Antirheumatika scheinen bei vielen Fabry-Patienten eine Schmerzlinderung zu bewirken, obwohl sie grundsätzlich keine bekannte Wirkung auf neuropathische Schmerzen haben (Sommer et al., 2012). Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist in diesem Zusammenhang unklar.

4.6 Notwendigkeit eines Fabry-spezifischen Schmerzfragebogen

Die Auswertung der Fragebogendaten konnte nicht bei allen Patienten erfolgen, da einige diese nur unvollständig ausgefüllt hatten. Dies lag in erster Linie daran, dass sich viele Patienten nicht an die genauen Zeiträume und Eigenschaften der aufgetretenen Schmerzen zurückerinnern konnten bzw. weil die gestellten Fragen für Fabry-assoziierte Schmerzen irrelevant sind und von den Patienten nicht beantwortet wurden. Der GCPS zeigte ein paradoxes Ergebnis. Obwohl die Schmerzen der Patienten bis zu einem Wert von 10 auf der NRS reichten, lagen der mediane Wert der Schmerzintensität nur bei 16,7 und der mediane Wert der Behinderung sogar bei null. In einer früheren Studie war ein ähnliches Ergebnis beschrieben worden (Üçeyler et al., 2011). Auch hier ergaben alle untersuchten Patientendaten trotz vorhandener starker Schmerzen einen Behinderungswert von Null. Der Grund hierfür ist, dass z.B. der GCPS – ähnlich wie der NPSI – nicht auf die spezielle Situation bei Fabry-Patienten eingeht, sondern z.B. nach dem aktuellen Schmerz fragt. Die meist episodischen Schmerzen von Fabry-Patienten werden im GCPS nicht abgebildet. Auch die Fragen nach den Schmerzen in den letzten vier Wochen können die Patienten nicht genau beantworten, da sich viele nicht mehr an die detaillierten Eigenschaften der Schmerzen zurückerinnern können.

Unsere Studienergebnisse unterstreichen, dass weder der NPSI noch der GCPS als validierte Fragebögen geeignete Fragen enthalten, die sich auf die bei M. Fabry typischen Schmerzsubtypen, die Entwicklung der Schmerzen seit der Kindheit oder die Schmerzauslöser, beziehen. Zudem sind die Zeiträume der abgefragten Schmerzen oft so gewählt, dass die Patienten sich bei episodischen Schmerzen nicht mehr genau an die Schmerzeigenschaften erinnern können. Ein spezifischer Fabry-Schmerzfragebogen, der sich an den Besonderheiten von Schmerzen bei M. Fabry und den Bedürfnissen der Fabry-Patienten orientiert ist daher notwendig, um eine umfassendere Datenerhebung und Charakterisierung der individuellen Schmerzen zu ermöglichen und den Patienten gezieltere Behandlungsmöglichkeiten zu bieten.

4.7 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse, die in dieser Studie erzielt wurden, zeigen v.a. die individuelle Variabilität der Fabry-typischen Schmerzen. Zudem sollten die Daten an einer größeren Kohorte unter laufender ERT bestätigt werden. Ferner bleibt weiterhin zu klären, inwiefern die ERT die Schmerzen der Patienten beeinflussen kann. Dies konnte aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit ERT in dieser Studie nicht sicher geklärt werden. Zudem fiel es sehr vielen Patienten schwer sich genau an ihre Kindheitsschmerzen zu erinnern. Auch die genaue Frequenz und Dauer der Schmerzen konnten die betroffenen Patienten nicht immer genau angeben. Dies könnte in zukünftigen Studien durch den Einsatz von Fabry-spezifischen Fragebögen oder durch das Führen von Schmerztagebüchern durch die Patienten verbessert werden. Die Medikamentendosis variierte von Patient zu Patient. Nicht jeder Patient hielt sich an die verschriebene Dosis des Arztes und setzte sie oft aus Sorge vor Nebenwirkungen selbstständig herab, wodurch sich oftmals kein Erfolg in der Schmerzlinderung einstellte. Auch hier sollte die Compliance des Patienten und das Vertrauen in den behandelnden Arzt mehr gefördert werden. Dies könnte auch dazu beitragen, dass die hinsichtlich der Medikamenteneffekte erhobenen Daten fehlerhaft sind. Da nur sieben Kinder an dieser Studie beteiligt waren, sind die Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzeigenschaften von Kindern nur eingeschränkt aussagekräftig. Auch die Wirkung der ERT auf Schmerzen bei Kindern konnte nicht erfasst werden, da nur ein

Kind Agalsidase alfa erhielt. Fehlende Daten beim Ausfüllen der Fragebögen stellten eine weitere Limitation dieser Studie dar, die das korrekte Auswerten erschwerte.

Ferner sollten die Fragebögen entsprechend bearbeitet werden, damit die Fabry-assoziierten Schmerzen detaillierter charakterisiert werden können.

5 Zusammenfassung

Der M. Fabry ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte lysosomale Lipidspeicherkrankheit, die sich am peripheren Nervensystem meist mit einer small fiber Neuropathie manifestiert, die mit typischen Fabry-assoziierten neuropathischen Schmerzen einhergeht. Diese können schon in der frühen Kindheit auftreten und sind ein wichtiges Erstsymptom der Erkrankung.

In dieser retrospektiven Analyse wurde eine detaillierte Charakterisierung von Schmerz und Schmerzmedikation in einer monozentrischen Fabry-Kohorte von 132 erwachsenen Patienten und sieben Kindern vorgenommen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Schmerz sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein sehr häufiges Erstsymptom ist, das bereits in früher Kindheit einsetzt. Fabry-assoziierte Schmerzen sind meist episodisch und manifestieren sich mit vier Schmerzformen: evozierte Schmerzen, Schmerzattacken, chronische Schmerzen und Schmerzkrisen. Die Schmerzen sind typischerweise durch körperliche Belastung, Wärme und Fieber auslösbar und sind meist an den Akren lokalisiert. Der Schmerzcharakter ist in der Regel brennend und die episodischen Schmerzen halten mehrere Stunden an. Diese Schmerzcharakteristika decken sich überwiegend mit den Ergebnissen bei Kindern mit M. Fabry. Die ERT scheint nur in seltenen Fällen analgetisch wirksam zu sein, während die meiste Linderung bei akut einsetzenden Schmerzen durch nicht-steroidale Antirheumatika bzw. Antikonvulsiva der älteren Generation erreicht wird. Aufgrund der Besonderheiten von Fabry-assoziierten Schmerzen sind die verfügbaren validierten Schmerzfragebögen für ihre Erfassung ungeeignet. Zur Verbesserung der Datenerfassung wäre in künftigen Studien ein spezifischer Schmerzfragebogen nützlich. Des Weiteren könnte durch den Einsatz von Schmerztagebüchern die Charakterisierung von Fabry-assoziierten Schmerzen ebenfalls verbessert werden.

6 Anhang

6.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Anteil der Fabry-Patienten mit Schmerzen am jeweiligen Gesamtkollektiv.....	16
Abbildung 2:	Verteilung der vier Schmerztypen im Vergleich.....	17
Abbildung 3:	Schmerzlokalisationen der vier Schmerztypen.....	19
Abbildung 4:	Verteilung der Schmerzqualitäten in den vier Schmerzsubtypen.....	20
Abbildung 5:	Verteilung der Schmerzintensität in den vier Schmerzsubtypen.....	21
Abbildung 6:	Frequenz der Schmerzen bei M. Fabry.....	22
Abbildung 7:	Einteilung der Schmerzdauer.....	23
Abbildung 8:	Darstellung der Auslöser der Schmerzen.....	24
Abbildung 9:	Alltagsbeeinträchtigung durch die Schmerzen.....	24
Abbildung 10:	Darstellung der Patienten mit Kindheitsschmerzen.....	25
Abbildung 11:	Vorhandene Schmerzen bei Männern und Frauen im Vergleich...26	
Abbildung 12:	Lokalisation der Kindheitsschmerzen.....	27
Abbildung 13:	Schmerzintensität der Kindheitsschmerzen.....	27
Abbildung 14:	Auslöser der Kindheitsschmerzen.....	28
Abbildung 15:	Ergebnisse des GCPS.....	34
Abbildung 16:	Ergebnisse des ADS.....	35
Abbildung 17:	Mediane intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD).....	37
Abbildung 18:	Vergleich der glomerulären Filtrationsrate(GFR) unter den Patienten der Studienkohorte.....	38
Abbildung 19:	Übersicht über die verteilten Genvarianten.....	39

Tabelle 1: Mögliche Symptome des M. Fabry.....	5
Tabelle 2: Verteilung der Zeiträume für das erste Auftreten der Schmerzen.....	18
Tabelle 3: Übersicht über den Einsatz beider ERT-Präparate.....	30
Tabelle 4: Effekt der Präparate auf die Schmerzen der Patienten.....	31
Tabelle 5: Effekt auf die Schmerzen durch Dauermedikation.....	31
Tabelle 6: Effekt auf die Schmerzen durch Akutmedikation.....	31
Tabelle 7: Häufigste angewandte Medikation bei unterschiedlichen Schmerzsubgruppen.....	32
Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse des Studienkollektivs mit einer Kontrollgruppe...	33
Tabelle 9: Korrelation der betroffenen Basenpaare mit den Schmerzen.....	40

6.2 Literaturverzeichnis

- Alfadhel, M., & Sirrs, S. 2011. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Ther Clin Risk Manag*, 7: 69-82.
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. 2010. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 9(8): 807-819.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4: 561-571.
- Biegstraaten, M., Binder, A., Maag, R., Hollak, C. E., Baron, R., & van Schaik, I. N. 2011. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. *Eur J Pain*, 15(8): 822-829.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., & Boureau, F. 2004. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*, 108(3): 248-257.
- Bouwman, M. G., de Ru, M. H., Linthorst, G. E., Hollak, C. E., Wijburg, F. A., & van Zwieten, M. C. 2013. Fabry patients' experiences with the timing of diagnosis relevant for the discussion on newborn screening. *Mol Genet Metab*, 109(2): 201-207.
- Brady, R. O. 1967. Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin Chem*, 13(7): 565-577.
- Burlina, A. P., Sims, K. B., Politei, J. M., Bennett, G. J., Baron, R., Sommer, C., Moller, A. T., & Hilz, M. J. 2011. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol*, 11: 61.
- Cable, W. J., Kolodny, E. H., & Adams, R. D. 1982. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology*, 32(5): 498-502.
- Castaneda, J. A., Lim, M. J., Cooper, J. D., & Pearce, D. A. 2008. Immune system irregularities in lysosomal storage disorders. *Acta Neuropathol*, 115(2): 159-174.
- Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., Haanpaa, M., Jensen, T. S., Serra, J., & Treede, R. D. 2010. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*, 17(8): 1010-1018.
- De Francesco, P. N., Mucci, J. M., Ceci, R., Fossati, C. A., & Rozenfeld, P. A. 2013. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab*, 109(1): 93-99.
- Dutsch, M., Marthol, H., Stemper, B., Brys, M., Haendl, T., & Hilz, M. J. 2002. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol*, 19(6): 575-586.
- Eng, C. M., Banikazemi, M., Gordon, R. E., Goldman, M., Phelps, R., Kim, L., Gass, A., Winston, J., Dikman, S., Fallon, J. T., Brodie, S., Stacy, C. B., Mehta, D., Parsons, R., Norton, K., O'Callaghan, M., & Desnick, R. J. 2001a. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet*, 68(3): 711-722.
- Eng, C. M., Fletcher, J., Wilcox, W. R., Waldek, S., Scott, C. R., Sillence, D. O., Breunig, F., Charrow, J., Germain, D. P., Nicholls, K., & Banikazemi, M. 2007. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*, 30(2): 184-192.
- Eng, C. M., Guffon, N., Wilcox, W. R., Germain, D. P., Lee, P., Waldek, S., Caplan, L., Linthorst, G. E., Desnick, R. J., & International Collaborative Fabry Disease Study, G. 2001b. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*, 345(1): 9-16.
- Feldt-Rasmussen, U. 2011. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res Treat*, 2011: 615218.

- Filling-Katz, M. R., Merrick, H. F., Fink, J. K., Miles, R. B., Sokol, J., & Barton, N. W. 1989. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology*, 39(4): 598-600.
- Gadoth, N., & Sandbank, U. 1983. Involvement of dorsal root ganglia in Fabry's disease. *J Med Genet*, 20(4): 309-312.
- Gemignani, F., Marbini, A., Bragaglia, M. M., & Govoni, E. 1984. Pathological study of the sural nerve in Fabry's disease. *Eur Neurol*, 23(3): 173-181.
- Germain, D. P. 2010. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*, 5: 30.
- Germain, D. P., Waldek, S., Banikazemi, M., Bushinsky, D. A., Charrow, J., Desnick, R. J., Lee, P., Loew, T., Vedder, A. C., Abichandani, R., Wilcox, W. R., & Guffon, N. 2007. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*, 18(5): 1547-1557.
- Gibas, A. L., Klatt, R., Johnson, J., Clarke, J. T., & Katz, J. 2006. A survey of the pain experienced by males and females with Fabry disease. *Pain Res Manag*, 11(3): 185-192.
- Hoffmann, B., Beck, M., Sunder-Plassmann, G., Borsini, W., Ricci, R., Mehta, A., & Investigators, F. O. S. E. 2007. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*, 23(6): 535-542.
- Hopkin, R. J., Bissler, J., Banikazemi, M., Clarke, L., Eng, C. M., Germain, D. P., Lemay, R., Tylki-Szymanska, A., & Wilcox, W. R. 2008. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*, 64(5): 550-555.
- Hughes, D. A., Barba Romero, M. A., Hollak, C. E., Giugliani, R., & Deegan, P. B. 2011. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*, 103(3): 207-214.
- Kahn, P. 1973. Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 36(6): 1053-1062.
- Kaye, E. M., Kolodny, E. H., Logigian, E. L., & Ullman, M. D. 1988. Nervous system involvement in Fabry's disease: clinicopathological and biochemical correlation. *Ann Neurol*, 23(5): 505-509.
- Laaksonen, S. M., Roytta, M., Jaaskelainen, S. K., Kantola, I., Penttinen, M., & Falck, B. 2008. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol*, 119(6): 1365-1372.
- Lacomis, D. 2002. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*, 26(2): 173-188.
- Lidove, O., West, M. L., Pintos-Morell, G., Reisin, R., Nicholls, K., Figuera, L. E., Parini, R., Carvalho, L. R., Kampmann, C., Pastores, G. M., & Mehta, A. 2010. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med*, 12(11): 668-679.
- Liguori, R., Di Stasi, V., Bugiardini, E., Mignani, R., Burlina, A., Borsini, W., Baruzzi, A., Montagna, P., & Donadio, V. 2010. Small fiber neuropathy in female patients with fabry disease. *Muscle Nerve*, 41(3): 409-412.
- Lockman, L. A., Hunninghake, D. B., Krivit, W., & Desnick, R. J. 1973. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology*, 23(8): 871-875.
- Luciano, C. A., Russell, J. W., Banerjee, T. K., Quirk, J. M., Scott, L. J., Dambrosia, J. M., Barton, N. W., & Schiffmann, R. 2002. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve*, 26(5): 622-629.
- MacDermot, K. D., Holmes, A., & Miners, A. H. 2001a. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*, 38(11): 769-775.

- MacDermot, K. D., Holmes, A., & Miners, A. H. 2001b. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*, 38(11): 750-760.
- Mehta, A., Beck, M., Eyskens, F., Feliciani, C., Kantola, I., Ramaswami, U., Rolfs, A., Rivera, A., Waldek, S., & Germain, D. P. 2010. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*, 103(9): 641-659.
- Mehta, A., Ricci, R., Widmer, U., Dehout, F., Garcia de Lorenzo, A., Kampmann, C., Linhart, A., Sunder-Plassmann, G., Ries, M., & Beck, M. 2004. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*, 34(3): 236-242.
- Motabar, O., Sidransky, E., Goldin, E., & Zheng, W. 2010. Fabry disease - current treatment and new drug development. *Curr Chem Genomics*, 4: 50-56.
- Nakao, S., Kodama, C., Takenaka, T., Tanaka, A., Yasumoto, Y., Yoshida, A., Kanzaki, T., Enriquez, A. L., Eng, C. M., Tanaka, H., Tei, C., & Desnick, R. J. 2003. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*, 64(3): 801-807.
- Neufeld, E. F. 1991. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem*, 60: 257-280.
- Radloff, L. S. 1977. The CES-D: a self-report symptom scale to detect depression in the general population. *Appl Psychol Meas*, 3: 385-401.
- Rahman, A. N., & Lindenberg, R. 1963. The Neuropathology of Hereditary Dystopic Lipidosis. *Arch Neurol*, 9: 373-385.
- Ramaswami, U. 2011. Update on role of agalsidase alfa in management of Fabry disease. *Drug Des Devel Ther*, 5: 155-173.
- Ramaswami, U., Wendt, S., Pintos-Morell, G., Parini, R., Whybra, C., Leon Leal, J. A., Santus, F., & Beck, M. 2007. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr*, 96(1): 122-127.
- Ramaswami, U., Whybra, C., Parini, R., Pintos-Morell, G., Mehta, A., Sunder-Plassmann, G., Widmer, U., Beck, M., & Investigators, F. O. S. E. 2006. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*, 95(1): 86-92.
- Reinecke, J., & Tarnai, C. 2008. *Klassifikationsanalysen in Theorie und Praxis*: Waxmann.
- Ries, M., Clarke, J. T., Whybra, C., Timmons, M., Robinson, C., Schlaggar, B. L., Pastores, G., Lien, Y. H., Kampmann, C., Brady, R. O., Beck, M., & Schiffmann, R. 2006. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*, 118(3): 924-932.
- Ries, M., Gupta, S., Moore, D. F., Sachdev, V., Quirk, J. M., Murray, G. J., Rosing, D. R., Robinson, C., Schaefer, E., Gal, A., Dambrosia, J. M., Garman, S. C., Brady, R. O., & Schiffmann, R. 2005. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*, 115(3): e344-355.
- Ries, M., Mengel, E., Kutschke, G., Kim, K. S., Birklein, F., Krummenauer, F., & Beck, M. 2003a. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 26(4): 413-414.
- Ries, M., Ramaswami, U., Parini, R., Lindblad, B., Whybra, C., Willers, I., Gal, A., & Beck, M. 2003b. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 162(11): 767-772.
- Ruiter, M., & Pompen, A. W. M. 1939. Angiokeratoma corporis diffusum universale mit cardio-vaso-renalem Symptomkomplex bei drei Brüdern. *Arch. Dermat. Syph.*, 179: 165-172.
- Schiffmann, R., Hauer, P., Freeman, B., Ries, M., Scott, L. J., Polydefkis, M., Brady, R. O., McArthur, J. C., & Wagner, K. 2006a. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve*, 34(1): 53-56.
- Schiffmann, R., Kopp, J. B., Austin, H. A., 3rd, Sabnis, S., Moore, D. F., Weibel, T., Balow, J. E., & Brady, R. O. 2001. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285(21): 2743-2749.

- Schiffmann, R., & Moore, D. F. 2006b. Neurological manifestations of Fabry disease. In A. Mehta, M. Beck, & G. Sunder-Plassmann (Eds.), *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford.
- Schiffmann, R., Murray, G. J., Treco, D., Daniel, P., Sellos-Moura, M., Myers, M., Quirk, J. M., Zirzow, G. C., Borowski, M., Loveday, K., Anderson, T., Gillespie, F., Oliver, K. L., Jeffries, N. O., Doo, E., Liang, T. J., Kreps, C., Gunter, K., Frei, K., Crutchfield, K., Selden, R. F., & Brady, R. O. 2000. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(1): 365-370.
- Schiffmann, R., Warnock, D. G., Banikazemi, M., Bultas, J., Linthorst, G. E., Packman, S., Sorensen, S. A., Wilcox, W. R., & Desnick, R. J. 2009. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 24(7): 2102-2111.
- Scott, L. J., Griffin, J. W., Luciano, C., Barton, N. W., Banerjee, T., Crawford, T., McArthur, J. C., Tournay, A., & Schiffmann, R. 1999. Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. *Neurology*, 52(6): 1249-1254.
- Sima, A. A., & Robertson, D. M. 1978. Involvement of peripheral nerve and muscle in Fabry's disease. Histologic, ultrastructural, and morphometric studies. *Arch Neurol*, 35(5): 291-301.
- Sirrs, S., Clarke, J. T., Bichet, D. G., Casey, R., Lemoine, K., Flowerdew, G., Sinasac, D. S., & West, M. L. 2010. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab*, 99(4): 367-373.
- Sommer, C., & Üçeyler, N. 2012. [Fabry disease : diagnosis and treatment]. *Schmerz*, 26(5): 609-619.
- Sommer, C. Ü., N ; Duning,T; Arning,K; Baron,R; Brand, E; Canaan-Kühl,S; Hilz, M; Naleschinski, D; Wanner, C; Weidemann,F. 2011. Schmerztherapie bei Morbus Fabry - Behandlungsempfehlungen als Konsens von Schmerzexperten und Fabry - Zentren in Deutschland. 2-23.
- Spada, M., Pagliardini, S., Yasuda, M., Tükel, T., Thiagarajan, G., Sakuraba, H., Ponzzone, A., & Desnick, R. J. 2006. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*, 79(1): 31-40.
- Tahir, H., Jackson, L. L., & Warnock, D. G. 2007. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol*, 18(9): 2609-2617.
- Tajima, Y., Kawashima, I., Tsukimura, T., Sugawara, K., Kuroda, M., Suzuki, T., Togawa, T., Chiba, Y., Jigami, Y., Ohno, K., Fukushige, T., Kanekura, T., Itoh, K., Ohashi, T., & Sakuraba, H. 2009. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*, 85(5): 569-580.
- Takahashi, H., Hirai, Y., Migita, M., Seino, Y., Fukuda, Y., Sakuraba, H., Kase, R., Kobayashi, T., Hashimoto, Y., & Shimada, T. 2002. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(21): 13777-13782.
- Torvin Moller, A., Winther Bach, F., Feldt-Rasmussen, U., Rasmussen, A., Hasholt, L., Lan, H., Sommer, C., Kolvraa, S., Ballegaard, M., & Staehelin Jensen, T. 2009. Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with Fabry disease. *Pain*, 145(1-2): 237-245.
- Toyooka, K. 2011. Fabry disease. *Curr Opin Neurol*, 24(5): 463-468.
- Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. 2008. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18): 1630-1635.

- Üçeyler, N., He, L., Schonfeld, D., Kahn, A. K., Reiners, K., Hilz, M. J., Breunig, F., & Sommer, C. 2011. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst*, 16(4): 304-314.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J., & Dworkin, S. F. 1992. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 50: 133-149.
- Wilcox, W. R., Banikazemi, M., Guffon, N., Waldek, S., Lee, P., Linthorst, G. E., Desnick, R. J., & Germain, D. P. 2004. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*, 75(1): 65-74.
- Wilcox, W. R., Oliveira, J. P., Hopkin, R. J., Ortiz, A., Banikazemi, M., Feldt-Rasmussen, U., Sims, K., Waldek, S., Pastores, G. M., Lee, P., Eng, C. M., Marodi, L., Stanford, K. E., Breunig, F., Wanner, C., Warnock, D. G., Lemay, R. M., Germain, D. P., & Fabry, R. 2008. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*, 93(2): 112-128.
- Wraith, J. E., Tylki-Szymanska, A., Guffon, N., Lien, Y. H., Tsimaratos, M., Vellodi, A., & Germain, D. P. 2008. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*, 152(4): 563-570, 570 e561.

Danksagung

Frau Prof. Dr. med. C. Sommer
möchte ich für das Überlassen dieses Themas und die herzliche Unterstützung während
der Arbeit danken.

Besonderer Dank geht an Frau Priv-Doz. Dr. med. N. Üçeyler
für eine optimale Betreuung während der Doktorarbeit und für die herzliche und
geduldige Unterstützung. Auch für die jederzeit vorhandene Auskunft- und
Hilfsbereitschaft möchte ich herzlich danken.

Meinen Eltern, die mich nicht nur während des Studiums, sondern auch bei dieser
Arbeit mit sehr viel Geduld und grenzenloser Unterstützung begleitet haben.

Meinem Mann Suji für seine nicht ersetzbare Unterstützung und Aufmunterung.

Ich danke auch allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und mich mit
Geduld bei der Datenerhebung unterstützt haben.

Mein Dank geht auch an Frau Broll, Frau Turkin (ehemal. Davydenko) und
Frau Susanne Kewenig für die Hilfe bei der Datenrekrutierung und Erhebung von
Normalwerten für die Fragebogenauswertung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Ganendiran (geb. Nanthakumaran), Shalni
Geburtsdatum/-ort: 23.03.1987 in Bad Friedrichshall
Familienstand: Verheiratet, keine Kinder
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Anschrift: Landstraße 23c, 79232 March-Hugstetten

Schulischer Werdegang

09/1993 – 07/1997 Grundschole in Helmstadt
09/1997 – 07/2006 Adolf-Schmitthenner-Gymnasium
in Neckarbischofsheim
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2006 – 02/2007 Mathematik (Diplom)
an der Universität Heidelberg
10/2007 – 11/2012 Zahnmedizin (Staatsexamen)
an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/2008 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
02/2010 – 04/2010 Zahnärztliche Vorprüfung
09/2011 – 11/2012 Stipendiatin des Dr. Romana-Schott-Stipendiums
07/2012 – 11/2012 Staatsexamen Zahnmedizin

Berufliche Tätigkeit

seit 01.02.2013 Assistenz Zahnärztin
in der Zahnarztpraxis Dr. Christoph Racek (Freiburg)

Veröffentlichungen

Üçeyler N, **Ganendiran S**, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. 2013, Clin J Pain

Freiburg, den 12.12.2014