

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

**Das Ehlers-Danlos-Syndrom mit
Schwerpunkt auf dem hypermobilen
Typ und dessen Begleiterkrankungen
- eine Literaturübersicht**

Sturm KU

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2016; 23 (1), 10-18

Homepage:

[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Das Ehlers-Danlos-Syndrom mit Schwerpunkt auf dem hypermobilen Typ und dessen Begleiterkrankungen – eine Literaturübersicht

K. U. Sturm

Kurzfassung: Das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) beschreibt eine Gruppe seltener, hereditärer, multisystemischer Bindegeweberkrankungen, die Gelenke, Sehnen, Muskeln, Organe, Haut und Gefäße betreffen können. Durch die Vielfalt der Symptome und die unterschiedliche Krankheitsausprägung, selbst bei gleichem EDS-Typ, ist die Diagnostik deutlich erschwert. Derzeit differenziert man laut Villefranche-Nosologie 6 Haupttypen und einige sehr seltene Typen, die sich durch ihre genetischen Ursachen und Verlaufsformen unterscheiden. Der am häufigsten vorkommende Typ ist der hypermobile Typ, welcher gleichzeitig auch gehäuft in Kombination mit anderen Erkrankungen wie dem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS), Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS), Osteoporose, Polyneuropathie, Myopathie, Mitralklappeninsuffizienz, Blutungsneigung und vielen anderen Begleiterkrankungen vorkommt. Gerade aufgrund dieser Komorbiditäten ist die Behandlung des EDS extrem schwierig und stellt die verschiedensten Fachärzte vor große Herausforderungen. Die Therapie

beschränkt sich auf eine symptomatische Stufentherapie aus konservativer physikalischer Therapie, einer medikamentösen Schmerztherapie und als letzte Instanz einer operativen Intervention. Die Krankheitsausprägung kann von leichter Hypermobilität bis zu schwerer körperlicher Behinderung reichen.

Schlüsselwörter: Ehlers-Danlos-Syndrom, EDS, POTS, zervikale Instabilitäten, Dysautonomie, Mastzellaktivierungssyndrom, Hypermobilität, Genetik

Abstract: The Ehlers-Danlos Syndrome with Main Focus on the Hypermobile Type and Comorbidities – A Literature Review.

The Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) encompasses a group of rare, hereditary, multisystemic connective tissue disorders which can affect joints, tendons, muscles, inner organs, skin, and blood vessels. Due to the variety of symptoms and different disease phenotypes, even within the same type of EDS, diagnosis is significantly more challenging. At the moment we differentiate 6 main types and some

very rare types, which are distinguished by their genetic causes and symptoms, as described in the Villefranche nosology. The most common type is the hypermobile type, which occurs frequently in combination with other diseases like postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), mast cell activation syndrome (MCAS), osteoporosis, polyneuropathy, myopathy, mitral valve regurgitation, bleeding disorders and more. Precisely because of these comorbidities, treatment of EDS is extremely difficult and provides major challenges for a variety of specialists. Therapy is mainly limited to symptomatic treatment consisting of non-invasive physical therapy, pain medication, and surgical intervention as a last resort. The disease severity can range from mild hypermobility to major physical disability. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (1): 10–8.**

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, EDS, POTS, cervical instabilities, dysautonomia, mast cell activation syndrome, hypermobility, genetics

● Einleitung

Das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) beschreibt eine Gruppe genetisch bedingter Bindegeweberkrankungen, die laut Villefranche-Nosologie nach Erscheinungsbild und genetischen Eigenschaften in 6 Hauptgruppen eingeteilt werden können [1]. Durch die sich entwickelnde Forschung und die neu entdeckten Gene gibt es derzeit mehrere Vorschläge für eine Änderung der Klassifikation, wie von De Paepe et al. 2012 [2] oder Van Damme et al. 2015 [3] publiziert.

Alle EDS-Typen haben eine Haut- und Gelenksbeteiligung in unterschiedlichem Ausmaß gemeinsam. Da Bindegewebe in sämtlichen Organen sowie in der Haut, in Bändern, Sehnen und Blutgefäßen vorkommt, stellt das Ehlers-Danlos-Syndrom Fachärzte aller Art vor große Herausforderungen [2].

Mit einem Auftreten von 1:5000–1:25.000 oder weniger, je nach Typ, zählt EDS nach wie vor zu den seltenen Erkrankun-

gen, obwohl davon ausgegangen wird, dass EDS sehr viel häufiger vorkommt, jedoch oft falsch diagnostiziert wird [4, 5].

● Geschichte

Das Ehlers-Danlos-Syndrom wurde erstmalig von Hippokrates 400 vor Christus als Ursache für Hämatome und Blutungen erkannt [6]. Der holländische Chirurg Job Janzoon von Meerkerin berichtete 1657 über einen spanischen Knaben, Georg Albes, mit abnormer Hautelastizität. Eine bessere und umfangreichere Beschreibung fand 1892 durch einen russischen Dermatologen, A. N. Chernogubov, statt. Dieser sprach von einem 17-jährigen Knaben mit Hüft- und Ellbogendislokationen, dünner, dehnbarer Haut und schmerzhaften, stark hypermobilen Gelenken und somit zum ersten Mal von einer Assoziation zwischen hypermobilen Gelenken und Hautabnormalitäten. Namensgeber wurden jedoch Edvard Ehlers, durch die Beschreibung eines 21-jährigen Mannes mit Subluxationen der Knie, Hämatomen, dehnbarer Haut und hypermobilen Fingern im Jahre 1901, und Henri-Alexandre Danlos 1908 mit dem Vorschlag, die Hautsymptomatik als Hauptsymptom festzulegen. 1936 schlug Frederick Parkes-Weber den Namen „Ehlers-Danlos-Syndrom“ vor.

Eingelangt am 28. Mai 2015; angenommen nach Revision am 20. Oktober 2015; Pre-Publishing Online am 16. November 2015

Korrespondenzadresse: Karina U. Sturm, D-92318 Neumarkt, Am Sand 13; E-Mail: ks1306@web.de; www.instabile-halswirbelsaeule.de

Tabelle 1: Übersicht über die Haupttypen laut Villefranche-Nosologie. Mod. nach [1].

EDS-Typ	Erbgang	Genetik	Klinik im Detail
Die klassischen Typen (früher Typ I und Typ II)	Autosomal dominant [1]	Gen: COL5A1 oder COL5A2 kodieren für Prokollagen Typ V und COL1A1 kodiert für Prokollagen Typ I [2]	Haut: Breite, atrophische Narben, starke Hautdehnbarkeit Gelenke: Hypermobil, aber weniger ausgeprägt als beim EDS vom hypermobilen Typ; molluskoide Pseudotumoren, subkutane Spheroide, leichte Gewebsbrüchigkeit Skelettsystem: Muskelhypotonie, Subluxationen Hämatologisch: Blutungsneigung Chirurgische Komplikationen: Postoperative Hernien [1]
Der hypermobile Typ (früher Typ III)	Autosomal dominant (in seltenen Fällen auch autosomal rezessiv) [7]	Bisher konnte nur bei unter 10 % der Betroffenen eine Mutation im TNXB-Gen festgestellt werden, die entweder zu einem Mangel des Proteins Tenascin X oder zu einer Haploinsuffizienz führt. Die Pathomechanismen sind kaum erforscht [7].	Muskeln und Skelettsystem: Osteoporose, Arthritis, starke Hypermobilität, chronischer Schmerz verschiedener Formen, Temporomandibuläre Dysfunktion Hämatologisch: Hämatomneigung und teilweise leicht verlängerte Blutungszeit, Mastzellaktivierungssyndrom Gastrointestinal: Funktionelle Darmerkrankungen Kardiovaskulär: Autonome Dysfunktion (am häufigsten POTS), Aortenwurzelerweiterungen seltener und meist ohne Risiko von Dissektionen, Mitralklappeninsuffizienz Haut: Seidig, weich, sonst geringe Hautbeteiligung [7, 9]
Der vaskuläre Typ (früher Typ IV)	Autosomal dominant [1]	COL3A1, das das Protein Prokollagen Typ III kodiert [2]	Gefäße: Lebensbedrohliche Komplikationen wie Organrupturen und Aneurysmen kommen häufig vor. Insgesamt ist die Gefäßproblematik hier am stärksten ausgeprägt; Sinusfisteln Skelettsystem: Akrogerie, Hypermobilität der kleinen Gelenke, Klumpfuß, charakteristische Gesichtsmarkmalen Haut: Stark durchscheinend Pneumothorax [1, 8]
Der kyphoskoliotische Typ (früher Typ VI)	Autosomal rezessiv [1]	Gen: PLOD1 führt zu einem Enzymmangel der Lysylhydroxylase [2]	Skelettsystem: Starke Muskelhypotonie bei Geburt, Skoliose bei Geburt und auch weiterhin progressiv, marfanoider Habitus, Osteopenie, Hypermobilität der Gelenke Augen: Sklerale Brüchigkeit und Rupturen des Augapfels, Mikrokornea Gefäßsystem: Arterielle Rupturen Haut: Gewebsbrüchigkeit und atrophische Narben Hämatologisch: Blutungsneigung [1, 8]
Der Arthrochaliasie-Typ (früher Typ VII)	Autosomal dominant [1]	Mutation auf dem Exon 6 des COL1A1 oder COL1A2 führt zu einer Störung des Prokollagens Typ I [2]	Skelettsystem: Starke Gelenkshypermobilität mit häufigen Subluxationen, kongenitale beidseitige Hüftdislokationen, Muskelhypotonie, Kyphoskoliose, milde Osteopenie Haut: atrophische Narben und Hautbrüchigkeit Hämatologisch: Blutungsneigung [1, 8]
Der Dermatosparaxis-Typ (früher Typ VIII)	Autosomal dominant [1]	Mangel an Prokollagen-I-N-Proteinase Gen: ADAMTS2 [2]	Haut: Starke Hautbrüchigkeit, schlaffe, redundante, weiche, teigige Haut Hämatologisch: Blutungsneigung Skelett: Kurze Statur Augen: Blaue Sklera Große Hernien [1, 8]

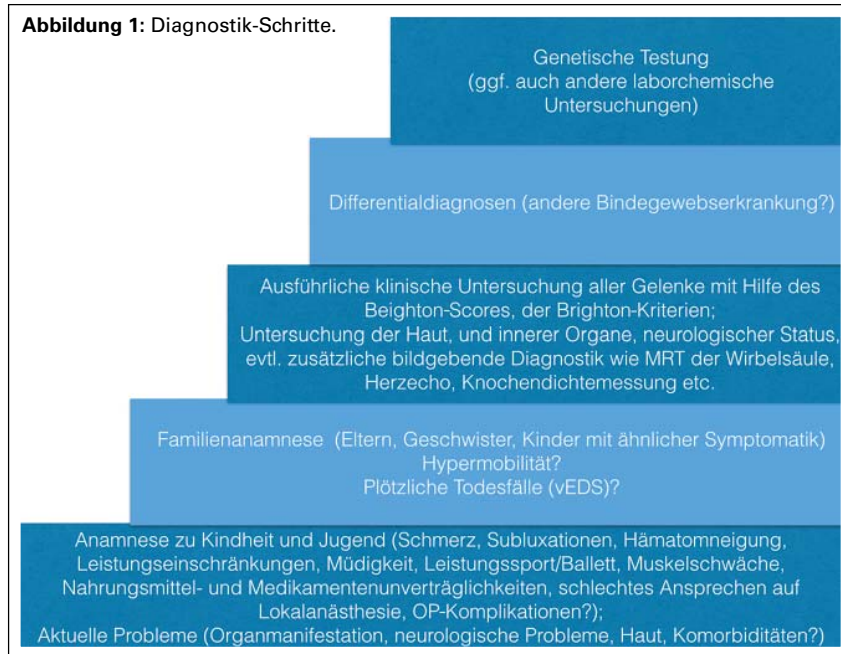
Erst 60 Jahre später wurde eine Klassifikation zu den verschiedenen EDS-Typen erstellt [1]. 1986 definierte man in der Berlin-Nosologie 10 verschiedene Typen, die dann durch weiterführende Erkenntnisse in der Molekularbiologie 1997 durch die Villefranche-Klassifikation ersetzt wurde. Diese besteht auch weiterhin fort.

In diesem Artikel möchte ich einen Überblick über alle unterschiedlichen Typen geben (Tab. 1), jedoch mit Schwerpunkt auf dem häufigsten, dem hypermobilen Typ, und später auf die mit EDS vorkommenden Begleiterkrankungen eingehen.

De Paepe et al. [2] beziehen in der vorgeschlagenen neuen Klassifikation außerdem noch einen rezessiv-dominant vererbten Tenascin-Mangel als klassischen Typ mit ein. Des Weiteren werden seltene Typen wie Cardiac-valvular, Vascular-like, Musculocontractural, Spondylocheirodysplastic, Brittle cornea-Syndrome und ein EDS/Osteogenesis-imperfecta-Overlap beschrieben.

Diagnostiziert werden die verschiedenen Typen über eine Familienanamnese, die Anwendung des Beighton-Scores oder der Brighton-Kriterien. Besteht nach klinischer Untersuchung der Verdacht auf EDS und sind andere genetische Bindegeweberkrankungen ausgeschlossen, findet anschließend eine genetische Analyse statt (Abb. 1) [1].

Die Brighton-Kriterien bestehen aus Major- und Minor-Kriterien. Ein Beighton-Score von > 5/9 und Arthralgien, die > 3 Monate in > 4 Gelenken vorkommen, zählen zu den Major-Kriterien. Die Minor-Kriterien setzen sich zusammen aus einem Beighton-Score von 1, 2 oder 3/9, falls der Patient > 50 Jahre alt ist, Arthralgien, die > 3 Monate in 1–3 Gelenken auftreten, oder Rückenschmerzen, die > 3 Monate anhalten. Hinzu kommen zu den Minor-Kriterien Spondylose oder Spondylolisthesis, Dislokationen oder Subluxationen in mehreren Gelenken, Weichteilrheuma, ein marfanoider Habitus, abnormale Haut in Form von Dehnungsstreifen, Hautüberdehnbarkeit, dünne Haut und papyrusartige Narben,



Ein großer Teil ist angewiesen auf die Unterstützung der Familie und muss das Arbeitspensum reduzieren oder ganz aufhören zu arbeiten. Somit werden viele Betroffene stark abhängig vom sozialen System, in dem die Krankheit nur wenig bekannt oder gar als solche anerkannt ist [10].

Eine weitere Studie behandelte die Auswirkungen, die eine ständige Verletzung der Würde auf die jeweiligen Patienten hatte. Betroffene, die sich über Jahre hinweg ignoriert, schlecht behandelt und nicht respektiert fühlten, verloren das Vertrauen in die Ärzte und suchten daraufhin keine medizinische Behandlung mehr auf. Sie riskierten lieber eine Verschlechterung ihrer Gesundheit als eine weitere Kränkung. Die Studie stellte fest, dass diese Verletzungen der Würde oft jahrelang nicht vergessen wurden [11].

hängende Augenlider oder Myopie, Krampfadern, Hernien oder Uterus-/Rektumprolaps. Der Beighton-Score besteht aus einem 9-Punkte-System. Es gibt jeweils einen Punkt für die Überstreckbarkeit beider kleiner Finger, beider Knie und beider Ellbogen über 90 Grad, für das Anlegen beider Daumen an das Handgelenk und für das Berühren des Bodens mit den Händen bei durchgestreckten Knien.

Der hypermobile Typ stellt eine Ausnahme dar, da es nur bei einem kleinen Teil zu einer Mutation im Tenascin-XB- (TNXB) Gen kommt, weshalb hier vorgeschlagen wird, andere diagnostische Kriterien, wie z. B. die gehäuft mit dem hypermobilen Typ auftretenden Erkrankungen, mit einzubeziehen [7].

● Psychosoziale Aspekte

Eurodis hat eine umfangreiche Studie zu den psychosozialen Aspekten vieler Betroffener durchgeführt und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass es durch die Symptomvielfalt und aufgrund der geringen Erfahrung des medizinischen Personals mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom häufig zu falschen Diagnosen und dadurch zu einer sehr späten korrekten Diagnose kommt [10].

Es vergehen im Schnitt bei über der Hälfte der Patienten 14 Jahre bis zur Diagnosestellung. Dabei werden mindestens 5 Ärzte aufgesucht. Häufig wird Patienten fälschlicherweise eine psychische Erkrankung als ursächlich für ihre Beschwerden diagnostiziert, was dazu führen kann, dass Patienten nochmals 22 Jahre länger auf ihre korrekte Diagnose warten müssen [10]. Viele Betroffene haben die Erfahrung machen müssen, dass sie über Jahre hinweg falsche Therapien erhielten.

Durch die vielen verschiedenen Ausprägungen des EDS und die unterschiedlichen Organbeteiligungen werden Fachärzte aller Richtungen benötigt – ein multidisziplinäres Team, das kaum gewährleistet werden kann.

● Das Ehlers-Danlos-Syndrom vom hypermobilen Typ (Abb. 2, 3)

EDS vom hypermobilen Typ wird als am wenigsten schwer ausgeprägt bezeichnet, obwohl es auch hier zu massiven Folgeschäden kommen kann, die die Patienten nicht nur schwer einschränken, sondern teilweise auch lebensbedrohlich verlaufen können. Als genetische Ursache konnte bisher nur ein Gen identifiziert werden, welches auch nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen nachgewiesen werden kann [7].

Das TNXB-Gen liegt auf dem Chromosom 6 und kodiert für ein extrazelluläres Matrixprotein, Tenascin X (TNX). TNX stabilisiert den Raum zwischen Kollagenfibrillen und elastischen Fasern, außerdem reguliert TNX als extrazelluläres Matrixprotein die Zell-zu-Zell-Adhäsion. Derzeit sind weder die genaue Funktion noch der Pathomechanismus von Tenascin X in EDS-Patienten geklärt [12].

Ein Zusammenhang mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom wurde erstmals von Burch et al. 1996 beschrieben [13]. Man fand bei einem Patienten mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH) eine 30-kb-Deletion in der Übergangsregion des CAH-auslösenden Gens CYP21 und des TNXB-Gens, was ein homozygoter Hybridgen zur Folge hatte. Dieses Hybridgen führte zu einem kompletten Mangel an Tenascin und somit zu dem ersten beschriebenen Tenascin-Mangel-EDS-Phänotyp (Abb. 4).

Schalkwijk et al. untersuchten 2001 das Serum von EDS-Patienten mit klassischem, hypermobilem und vaskulärem Typ [14]. Des Weiteren wurden Patienten mit Psoriasis und rheumatoider Arthritis sowie gesunde Probanden auf Tenascin X und Tenascin C hin gescreent. Ein kompletter Mangel von Tenascin X wurde in 5 EDS-Patienten gefunden. Er fand bei allen 5 Patienten Mutationen im TNXB-Gen, während bei keinem der Eltern der Betroffenen ein EDS-Phänotyp vorlag. Schalkwijk et al. stellten fest, dass Tenascin X eine ursächliche Rol-

le bei EDS spielt und auch rezessiv vererbte Formen vorliegen können [14].

Mao et al. [15] publizierten 2002 in *Nature Genetics* eine Studie über TNXB-Knockout-Mäuse. Die TNXB^{-/-}-Mäuse zeigten dieselben Hautzeichen wie EDS-Patienten. Diese Studie zeigte, dass Tenascin X eine ursächliche Rolle bei EDS spielt und ein Regulator für die Kollagenablagerung ist [15].

Eine heterozygote 30-kb-Deletion wurde 2003 von Zweers et al. [16] als ursächlich für eine Haploinsuffizienz von Tenascin beschrieben, welche diese dem hypermobilen Typ zuordneten.

Ebenfalls publizierten Zweers et al. 2005 [17] einen Vergleich von 3 unterschiedlichen Missense-Mutationen im TNXB-Gen, die nicht zu einem Tenascin-Mangel führten. Berichtet wird über eine Leu403Ile-Mutation, die wahrscheinlich nicht pathogen ist, was sich auch mit dem negativen EDS-Phänotyp der Probandin deckt, eine Arg29Trp-Mutation, die putativ pathogen ist, und eine Val1195Met-Mutation, die ebenfalls als pathogen beschrieben wird [17].

Basierend auf der von Zweers et al. [17] beschriebenen Missense-Mutation Val1195Met im TNXB-Gen führten Zhuang et al. [18] computerbasierte „Molecular-Dynamics“- (MD) Simulationen durch und stellten fest, dass im Computermodell der Aminosäureaustausch zu einer Änderung der Flexibilität dieser Domäne führt und dies deswegen vermutlich eine pathogene Mutation darstellt.

Außerdem wurde Tenascin-X-Mangel mit schweren myopathischen Verlaufsformen [19], neuromuskulären Symptomen [20] und einem Erscheinungsbild wie bei einer kongenitalen Ullrich-Muskeldystrophie [21] in Zusammenhang gebracht.

Obwohl der Mechanismus des Tenascin X im menschlichen Gewebe bisher kaum geklärt ist, konnte trotzdem in ausreichend vielen Studien ein klarer Zusammenhang zwischen Tenascin-X-Mangel bzw. Haploinsuffizienz und EDS hergestellt werden. Inwieweit TNXB-Mutationen ohne daraus folgenden Tenascin-X-Mangel zu einer Funktionsstörung im Tenascin X und somit zu einem EDS-Phänotyp führen, muss noch geklärt werden.

Tenascin X stellt auch für andere, nicht mit EDS korrelierende Forschungsbereiche ein interessantes Thema dar. Yuan et al. [22] beschreiben Tenascin X als Mesothelioma-Marker, Lévy et al. [23] als Marker für Neurofibromatosis. Eine japanische Forschungsgruppe identifizierte eine bestimmte TNXB-Mutation, die bei japanischen Lupus-Patienten auftrat [24].

Da die Mutationen des TNXB-Gens selten vorkommen und nicht eindeutig sind, wird EDS vom hypermobilen Typ hauptsächlich anhand klinischer Merkmale diagnostiziert, anhand der oben

erwähnten Brighton-Kriterien. Da leider häufig die mit EDS vorkommenden Erkrankungen nicht mit in das Gesamtbild einbezogen werden, kommt es hier zu vielen Fehldiagnosen.



Deutliche Überstreckbarkeit beider Ellenbogen



Überstreckbarkeit beider Kniegelenke

Generelle Hypermobilität

Abbildung 2: Patientin mit Ehlers-Danlos-Syndrom vom hypermobilen Typ. Es besteht eine weniger deutliche Knieüberstreckbarkeit mit jedoch sehr instabilen Kniegelenken, einer deutlichen Überstreckbarkeit der Ellbogen beiderseits und einer generellen Hypermobilität aller Gelenke. Die Patientin leidet außerdem an einigen Komorbiditäten wie dem Mastzellaktivierungssyndrom, einer Dysautonomie, einer muskulären Schwäche und einer ausgeprägten zervikalen Instabilität.

Erwachsenenalter:

Stärker werdende Schmerzen in fast allen Gelenken.

Akute Verschlechterung mit 24 Jahren in Form neurologischer Ausfälle ausgelöst durch multiple Halswirbelsäuleninstabilitäten.

Über die nächsten Jahre zunehmenden Instabilitäten in ISG, Knien, Hüften, Schultern und Kiefer mit zunehmenden Schmerzen und weiterhin progressiver neurologischer Problematik.

EDS-Diagnose durch genetische Sicherung einer TNXB-Mutation erfolgte 4 Jahre nach akuter Verschlechterung.

Aktuell: Im Verlauf stellte sich ein Komplex aus EDS vom hypermobilen Typ mit Mastzellaktivierungserkrankung und autonomer Dysfunktion heraus.

Jugend:

Vermeint Schmerzen in mehreren Gelenken (u. a. Handgelenke, Knie, Leisten, Rippen), Verschlechterung der Darmproblematik, dauerhafte Spannungskopfschmerzen, plötzliche Verstauchung des Mittelfußknochen mehrmals.

Kindheit:

Ständiges Nasenbluten, „Wachstumsschmerzen“, Reizdarm, erhöhtes Schlafbedürfnis, Tollpatschigkeit, subluxierbare Hüftgelenke, immer kalte Beine, als Säugling tragen einer Spreizhose.

Abbildung 3: Case-History.

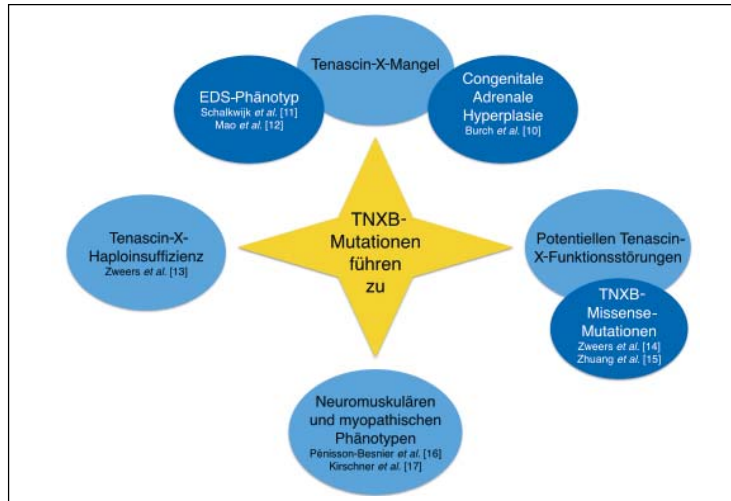


Abbildung 4: TNXB-Mutationen.

Basierend auf der Erfahrung des jeweiligen Spezialisten weichen die Diagnosekriterien jeweils leicht ab [7].

Die bei Ehlers-Danlos-Syndrom vorkommenden Krankheiten erwecken derzeit großes Forschungsinteresse. Viele dieser Erkrankungen treten gehäuft mit dem hypermobilen Typ auf.

Vor einiger Zeit konnte Osteoporose in Zusammenhang mit EDS-Patienten gebracht werden. In 2 kleinen Studien von Coelho et al. [25] und Theodoru et al. [26] konnte ein vermehrtes Vorkommen von Osteoporose in EDS vom klassischen und hypermobilen Typ nachgewiesen werden. Deodhar [27] beschreibt in einem Artikel des „Ehlers-Danlos Support UK“ ebenfalls mehrere Patienten mit EDS und Osteoporose, welche er auf die falsche Einlagerung von Kalzium in den Knochen zurückführt, die von einer EDS-bedingten Abnormalität des Kollagengerüsts herrührt.

Außerdem kommt es am Skelettsystem durch die Hypermobilität und der daraus resultierenden mechanischen Überlastung zu verfrühter Osteoarthritis [7]. Chronische Schmerzen und massive Müdigkeit entstehen ebenfalls durch die Hypermobilität der Gelenke. Castori et al. [28] beschreiben in einem Review die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen bei EDS auftretenden Schmerzen und der Müdigkeit. 2012 wird in einer weiteren Publikation von Castori et al. [29] hauptsächlich auf die Therapie von Schmerzen und Müdigkeit eingegangen.

Chiari-Malformationen stellen für sich eine eigene seltene Erkrankung dar, bei der Anteile des Gehirns durch das Hinterhauptsloch in den Spinalkanal verrutschen. In einer großen Studie konnte man feststellen, dass bei ca. 13 % der Chiari-Patienten eine genetische Bindegewbserkrankung vorlag. Dies wurde bestärkt durch das Entstehen von kranio-zervikalen Instabilitäten im Anschluss an eine Chiari-Dekompressions-Operation. Kranio-zervikale und zervikale Instabilitäten kommen ebenfalls gehäuft bei Bindegewbserkrankungen vor, was sich relativ einfach aus der Tatsache erklärt, dass die Halswirbelsäule ein sehr empfindlicher und mobiler Teil der Wirbelsäule ist und auch hier die Bänder durch die zugrunde liegende Bindegewbserkrankung schneller überdehnen als bei

gesunden Menschen mit normalem Bindegewebe [30].

2015 beschreiben Castori et al. [31] in einem Review zum Thema Kopf- und Nackenschmerzen die möglichen Auslöser für zervikale Schmerzen. Unter anderem werden zervikale Instabilitäten sowie Chiari-Malformationen mit zervikalen Schmerzen und neurologischen Ausfällen in Verbindung gebracht.

Eine erhöhte Blutungsneigung ist eine weitere Erkrankung, die durch das EDS ausgelöst wird. Auch Thrombozyten haben ein zartes Kollagengerüst, welches im Aufbau gestört sein und somit die Funktion der Thrombozyten beeinflussen kann. Es kommt schnell zu Hämatomen, außerdem kann die Blutungszeit leicht verlängert sein. Hämatologisch sehen diese Störungen aus wie Von-Willebrand, jedoch ohne Veränderung des Von-Willebrand-Faktors oder der Thrombozytenzahl. Auch hier ist die Ursache weitestgehend ungeklärt [7, 32].

Gastrointestinale Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom spielen bei vielen EDS-Patienten eine Rolle. Es gibt Studien, die das Reizdarmsyndrom als Folge von Dysautonomien sehen, andere ordnen die Darmprobleme in den Bereich des Mastzellaktivierungssyndroms. Das Reizdarmsyndrom bei EDS kann aber auch eine eigenständige Erkrankung sein. Tatsache ist jedoch, dass gastrointestinale Beschwerden bei EDS-Betroffenen häufiger auftreten als bei sonst Gesunden [33, 34].

Eine klare Beziehung konnte zwischen dem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS) und EDS hauptsächlich vom hypermobilen Typ hergestellt werden. Das POTS ist eine Form der Dysautonomie, bei der es zu einem Herzfrequenzanstieg von mindestens 30 Schlägen pro Minute oder einer Herzfrequenz von über 120 Schlägen bei Wechsel von einer liegenden in eine aufrechte Körperposition kommt. Der Pathomechanismus ist auch hier noch sehr vage erforscht, jedoch befassen sich einige Gruppen mit dieser Kombination an Erkrankungen. Beim POTS kann es zu Präsynkopen bis mehrfachen Synkopen täglich kommen. Man stellte fest, dass bei EDS-Patienten isoliert nur die Herzfrequenz betroffen ist, der Blutdruck bleibt meist im unteren Bereich stabil. Einen sehr informativen Leitfaden publizierte Rowe (Johns Hopkins) [35] zur Diagnostik und Therapie von POTS. De Wandele et al. veröffentlichten hierzu 2 Studien [36, 37] mit dem Ergebnis, dass Dysautonomie bei EDS vom hypermobilen Typ aus kardiovaskulären und Sudomotor-Dysfunktionen besteht und Neuropathie, Bindegewbss laxizität und Medikamente eine wahrscheinliche Rolle als Auslöser spielen.

Am Gefäßsystem kann es zu Aortenwurzelverlängerungen sowie Mitralklappeninsuffizienz und Mitralklappenprolaps kommen [38, 39].

Betroffene des hypermobilen Typs des EDS leiden ebenfalls häufig an einem Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS). Leider bleibt die Forschung einen klaren Zusammenhang schul-

dig. Das MCAS ist deutlich abzugrenzen von der Mastozytose. Beim Mastzellaktivierungssyndrom kommt es durch unterschiedliche Trigger zur Ausschüttung von mastellspezifischen Mediatoren, die allergieähnliche Symptome auslösen und bis zum anaphylaktischen Schock führen können. Das MCAS stellt eine eigenständige Multisystemerkrankung dar, bei der es zu neurologischer, gastrointestinaler, Haut- oder Atemwegsbeteiligung kommen kann. Derzeit gibt es einige Forscher, die sich mit dem Zusammenhang zwischen MCAS, POTS und EDS beschäftigen, da diese Erkrankungen häufig gemeinsam vorkommen [9, 40, 41].

Wie im Zusammenhang mit den genetischen Ursachen für das EDS vom hypermobilen Typ beschrieben, kommt es bei Tenascin-Mangel vermehrt zu Myopathien, Muskelschwäche und neurologischer Beteiligung [20]. Auch bei anderen EDS-Typen treten diese Beschwerden auf. Castori et al. [42] beschreiben in einem Review Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schlaganfälle, Gehirn- und Wirbelsäulenabnormitäten, Epilepsie und Neuropathien als regelmäßige Ausprägungsformen von EDS, weshalb auch Neurologen auf bisher undiagnostizierte EDS-Betroffene stoßen könnten. Auch der kyphoskoliotische Typ kann mit massiver neurologischer und muskulärer Beteiligung verlaufen, wie Voermans et al. an einem Beispiel beschreiben [43]. Voermans et al. [44] unterstützen die bereits aufgestellte Vermutung, dass bei Tenascin-X-Mangel eine nicht nur klinische, sondern auch biochemische Überschneidung zwischen EDS und von Kollagen VI verursachten Myopathien vorliegt.

● Differenzierung EDS und benigne Hypermobilität

Die Diagnostik des EDS stellt Ärzte vor große Herausforderungen, denn vor allem Frauen im jungen Alter leiden häufig an einer benignen Hypermobilität [45]. Dies ist deutlich abzugrenzen von den Beschwerden eines Ehlers-Danlos-Syndroms. Leider bietet der Brighton-Score nur eine Beurteilung einzelner weniger Gelenke des Körpers und gerade Ellbogen und Knie sind auch bei gesunden Menschen manchmal überbeweglich. Das bedeutet, dass die betreuenden Ärzte sich alle Gelenke des Körpers genau ansehen müssen, um evtl. Hypermobilitäten an nicht im Brighton-Score enthaltenen Gelenken zu erkennen. In gesunden Menschen erstreckt sich die Überbeweglichkeit nur selten über einige wenige Gelenke hinaus, bei EDS-Betroffenen sind häufig sehr viel mehr Gelenke betroffen. Auch die bereits erwähnten mit EDS vorkommenden Beschwerden sollten in das Gesamtbild mit aufgenommen werden [45]. Menschen mit einer benignen Hypermobilität leiden in der Regel nicht an dieser Fülle von anderen Organbeteiligungen. Am Ende lässt eine vollständige Organanamnese schon deutlich zwischen benigner Hypermobilität und EDS abgrenzen. Dies erfordert jedoch ein großes Maß an Erfahrung und eine sehr genaue Anamnese des Patienten. Auch die bisher noch fehlende genetische Grundlage vor allem beim hypermobilen Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms erschwert die Differenzierung zu anderen Bindegewbserkrankungen und zu nicht pathologischen Befunden noch weiter [46].

Im Gegensatz dazu verlieren ältere Betroffene ihre Hypermobilität, leiden aber dennoch an all den anderen Organmani-

festationen. Diese werden durch die aktuellen Kriterien wiederum nicht beachtet [29]. In diesem Fall stellen sich die Brighton-Kriterien als nützlich dar [46].

In den letzten Jahren wurde viel darüber diskutiert, ob das „joint hypermobility syndrome“ nicht gleichzustellen ist mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom vom hypermobilen Typ [47]. Mittlerweile tendieren die Meinungen eher dahin, dass diese beiden Entitäten ein und dieselbe Erkrankung darstellen, jedoch deutlich abzugrenzen sind gegenüber anderen Bindegewbserkrankungen sowie den anderen EDS-Typen. Auch hier fällt es schwer, dies zu beweisen oder zu widerlegen, bis die genetischen Ursachen vollends geklärt sind.

Auch wird spekuliert, ob es überhaupt eine benigne Hypermobilität gibt oder ob dies eine weniger stark ausgeprägte Manifestation einer angeborenen Bindegewbserkrankung ist. Oft lassen sich die Konsequenzen dieser Überbeweglichkeit erst im Laufe des Lebens wirklich beurteilen [46].

Zusammenfassend ist es extrem schwierig, eine leichte Überbeweglichkeit im Kindesalter oder bei jungen Frauen von einer pathologischen Hypermobilität abzugrenzen, gerade weil wissenschaftlich schwer zu klären ist, ob es etwas wie eine benigne Hypermobilität überhaupt gibt und, im nächsten Schritt, ob dieses Hypermobilitätssyndrom (oder auch „joint hypermobility syndrome“) nicht die gleiche Erkrankung wie das EDS vom hypermobilen Typ darstellt. Prinzipiell kann aber von einer vererbten Bindegewbserkrankung ausgegangen werden, wenn eine Überbeweglichkeit zu weiteren Manifestationen an anderen Organen führt [46].

● Therapie

Therapien, die für EDS-Patienten empfohlen werden, sind unter anderem alle, die mit geringer Belastung auf die Gelenke einhergehen, wie z. B. Radfahren, Schwimmen, Pilates, isometrische Übungen und ein gezieltes Core-Muskeltraining zur Stabilisierung der instabilen Gelenke [48, 49].

Orthesen werden genutzt, um eine passive Stabilisierung herbeizuführen und Luxationen zu vermeiden. Rollstühle und Gehhilfen werden ebenfalls manchmal nötig [7].

Vor allem beim vaskulären Typ wird darauf geachtet, Aneurysmen rechtzeitig zu erkennen oder vorbeugend zu behandeln.

Eine Anpassung des Haushalts z. B. durch Wassermatratzen, höhenverstellbare Armaturen, Duschhocker usw. können dabei helfen, im täglichen Leben besser zurechtzukommen [7].

Schmerztherapie sowie eine medikamentöse Behandlung der mit EDS vorkommenden Erkrankungen werden eingesetzt [7].

Leider führt häufig kein Weg an einer Operation vorbei. Für EDS-Patienten sind chirurgische Eingriffe mit einem erhöhten Risiko sowie einer geringeren Erfolgschance verbunden, weshalb empfohlen wird, dass sich Betroffene in speziellen Zentren, die über EDS-Erfahrung verfügen, operieren lassen sol-

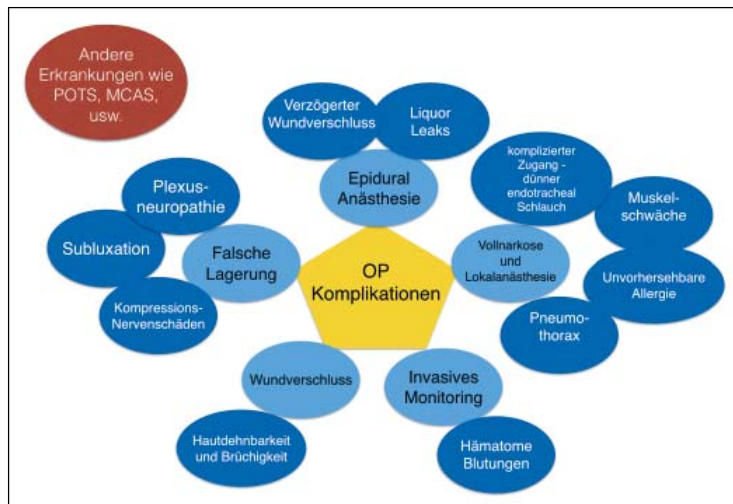


Abbildung 5: OP-Komplikationen und Risiken.

len [50]. Ein multidisziplinäres Team sowie das gesamte prä-, peri- und postoperative Personal sollten im Hinblick auf die möglichen Komplikationen und die besondere Behandlung dieser Patientengruppe geschult sein [50, 51].

Mögliche Risiken, die während der Operation entstehen, sind laut Wiesmann et al. [50] zum Beispiel Subluxationen, Plexus- oder Kompressionsneuropathie, die durch falsche Lagerung entstehen, Liquor-Leaks durch die Wundverschlussverzögerung bei Epiduralanästhesie, spontaner Pneumothorax, unvorhergesehene Reaktionen auf die Anästhesie, ein komplizierter Zugang, Hämatoeme und Blutungen und natürlich zusätzliche Risiken, die sich durch die mit EDS vorkommenden Krankheiten wie z. B. dem MCAS ergeben (Abb. 5).

● Paganini

Paganini, ein italienischer Musiker, der auch „the demon violinist“ [52] genannt wurde und wohl einer der berühmtesten Geiger seiner Zeit war, litt mutmaßlich an einem Ehlers-Danlos-Syndrom. Durch seine Statur und die Hypermobilität seiner Finger wurde erstmals von Bennati ein Marfan-Syndrom vermutet [53]. Dies wurde jedoch durch eine DNA-Analyse der Nachkommen nicht bestätigt. Alte Bilder und Beschreibungen lassen Rückschlüsse darauf zu, dass Paganini an einem EDS litt, und es wird spekuliert, ob dieses auch die Grundlage für seine außergewöhnlichen technischen Möglichkeiten bot.

Auch im Fall von Vincent van Gogh wurde davon ausgegangen, dass seine psychische Erkrankung zu seiner Kreativität maßgeblich beitrug. Unter welchem Leiden er nun genau litt, ist umstritten, jedoch wurde mehrfach versucht, in Studien einen Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und gesteigerter Kreativität herzustellen [54, 55].

Paganini und Van Gogh hatten zwei völlig unterschiedliche Erkrankungen, die ihnen womöglich in einem bestimmten Bereich ihres Lebens einen Vorteil gegenüber anderen Gesunden gaben, jedoch können wir wohl im Falle des tragischen und frühen Todes von van Gogh ganz klar davon ausgehen, dass seine Erkrankung gravierendere Nachteile mit sich brachte.

Paganinis außergewöhnliches Talent könnte mutmaßlich dem EDS zuzuschreiben sein, jedoch gibt es keine Dokumentation darüber, inwiefern seine Erkrankung ihn in seinem Leben anderweitig einschränkte.

● Diskussion

Dieser Artikel zeigt deutlich, dass EDS mehr ist als nur Hypermobilität. EDS ist eine Multisystemerkrankung, die mit psychischen und körperlichen Einschränkungen einhergeht und an der die Forschung noch lange Zeit zu arbeiten hat. Durch die vielen verschiedenen Symptome und die starken Unterschiede in der Ausprägung, selbst bei gleichem EDS-Typ, wird eine dringende Anpassung der Diagnosekriterien langfristig unabkömmlich. Eine internationale Vereinheitlichung der Nomenklatur sowie ein Therapiekonzept sollten in der Zukunft nicht mehr fehlen. Es sollten interdisziplinäre

Zentren entstehen, in denen die Patienten die Fachversorgung bekommen, die sie derzeit nicht haben. Fehldiagnosen könnten dann leicht vermieden werden durch vollständige Abklärung des Gesamtbildes funktioneller Beeinträchtigungen, bevor psychosomatische Ursachen für körperliche Beschwerden gesucht werden.

Des Weiteren sollten Fachärzte auf ihre meist langjährig chronisch Kranken eingehen und deren Wissen in Bezug auf ihre Erkrankung mit in die Behandlung einbeziehen. Es wäre wünschenswert, wenn das EDS langfristig anerkannt und bekannt wäre, um den Patienten einen langen Leidensweg auf nicht nur körperlicher, sondern auch auf psychischer Ebene zu ersparen. Dafür von immens großer Bedeutung ist eine Anerkennung des EDS als Multisystemerkrankung, die zu schweren Behinderungen und soziopsychologischen Problemen führen kann.

In Bezug auf die Grundlagenforschung zu Mutationen kommt dem hypermobilen Typ ein besonderer Stellenwert zu. Ohne alle genetischen Faktoren zu kennen wird es sehr schwer, neue Therapieoptionen zu finden. Bisher beschäftigte sich der Großteil der an TNXB-Mutationen arbeitenden Forscher mit dem daraus resultierenden Tenascin-X-Mangel bzw. der Haploinsuffizienz. Derzeit ist praktisch völlig unbekannt, welche pathologische Ursache TNXB-Missense-Mutationen haben. Dieses Gebiet könnte grundlegenden Aufschluss über die Pathologie des EDS vom hypermobilen Typ geben. Außerdem ist in den Augen der Autorin ein genetisches Screening aller hypermobilen EDS-Patienten auf EDS-auslösende Mutationen unabdingbar. Derzeit werden nicht alle genetischen Untersuchungen von den Kassen übernommen. Ohne genetische Untersuchung können jedoch nie die zugrunde liegenden Mutationen aufgeklärt werden. Das TNXB-Gen ist nur bei < 10 % der EDS Patienten als Ursache bekannt. Somit bleiben die genetischen Ursachen für die restlichen 90 % weiter zu klären. Insgesamt muss sich die Forschung intensiver mit der Lösung der Struktur des Tenascin-X-Proteins sowie mit der daraus resultierenden Funktion im Organismus beschäftigen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist Tenascin X das Protein mit der am wenigsten bekannten Funktionsweise aus der Tenascin-Familie,

obwohl es nicht nur für die EDS-Forschung, sondern auch für die Krebsforschung von Bedeutung zu sein scheint.

Die mit EDS vorkommenden Erkrankungen stellen die Mediziner nicht nur therapeutisch, sondern auch diagnostisch vor eine Herausforderung. Da die meisten dieser Erkrankungen gehäuft mit EDS vom hypermobilen Typ auftreten, sollte bei dieser Patientengruppe sofort an mögliche Folgeerkrankungen gedacht werden. Langfristig sinkt die Lebensqualität durch Summierung mehrerer Erkrankungen deutlich und auch die therapeutische Intervention wird schwieriger. Das gehäufte Vorkommen des Krankheitskomplexes EDS hypermobiler Typ + Mastzellaktivierungssyndrom + POTS sollte dringend einen hohen Stellenwert in der EDS-Forschung einnehmen – genauso wie Langzeitstudien zu Operationen an der Halswirbelsäule in Bezug auf Chiari- und zervikale Instabilitäten sehr wichtig wären, um die Behandlungsoptionen für EDS-Patienten im eigenen Land zu verbessern. Es ist nicht geklärt, weshalb diese Erkrankungen gehäuft mit dem hypermobilen Typ vorliegen, und es ist auch nicht klar, weshalb auch in der Gruppe des EDS vom hypermobilen Typ einige Patienten scheinbar alle Folgeerkrankungen bekommen, wohingegen andere kaum Probleme in ihrem Alltag haben. Die Symptomausprägung variiert von kaum eingeschränkter Lebensweise bis hin zu vollständiger Behinderung und Abhängigkeit vom sozialen System. Es müssen dringend die Verbindungen der mit EDS vorkommenden Erkrankungen geklärt werden, aber auch hier bedarf es einer grundsätzlichen Aufdeckung der genetischen Ursachen.

Eine Verfeinerung der Kriterien zur Diagnostik ist des Weiteren sehr wichtig in Bezug auf die Abgrenzbarkeit der benignen Hypermobilität zum Ehlers-Danlos-Syndrom, vor allem vom hypermobilen Typ. Gerade bei diesem Typ fehlt eine molekulargenetische Basis und viele Patienten werden falsch negativ diagnostiziert. Der Beighton-Score lässt leider nur eine Beurteilung einzelner weniger Gelenke zu, die auch bei Gesunden hypermobil sein können. Auch deshalb ist die Einbeziehung der Komorbiditäten umso wichtiger; diese treten bei vielen EDS-Patienten zusammen mit der Hypermobilität auf und lassen eine genaue Differenzierung zu nichtpathologischen Befunden zu.

Es mag umstritten sein, ob das „joint hypermobility syndrome“ ein und dieselbe Erkrankung wie das EDS vom hypermobilen Typ darstellt, was bedeuten würde, dass EDS-HT bei Weitem nicht zu den seltenen Erkrankungen gehört, dennoch ist es meiner Meinung nach nicht hilfreich, eine Hypermobilität, die zu Beschwerden führt, zu verharmlosen. Auch gibt es leichte Verläufe des Ehlers-Danlos-Syndroms, die wohl kaum von einer normalen Hypermobilität zu unterscheiden sind. Insofern macht diese strikt abgegrenzte Einteilung langfristig keinen Sinn und hilft dem Patienten nicht weiter.

Die Therapieoptionen bei EDS sind ausschließlich symptomatisch und unterliegen im Wesentlichen einer Stufenbehandlung mit dem Versuch einer konservativen Stabilisierung, einer präventiven Behandlung und bei Scheitern dieser Therapien einer operativen Intervention. Eine Standardschmerztherapie wie bei anderen chronischen Schmerz Erkrankungen kommt ebenfalls zum Einsatz. Eine ursächliche Behandlung ist derzeit nicht möglich.

Im Hinblick auf operative Behandlungen muss das erhöhte Risiko von Komplikationen mit in die Behandlung einbezogen werden. Dies verlangt nach einem Zentrum mit fachübergreifenden erfahrenen Spezialisten, da EDS-Patienten eine andere Behandlung benötigen als gesunde Menschen. Es muss mit sehr vielen anderen Komplikationen gerechnet werden, vor allem bei Vorliegen von anderen mit EDS vorkommenden Erkrankungen. Ein optimaler Erfolg bei bereits herabgesetzten Erfolgschancen kann somit nur durch ein informiertes, erfahrenes, multidisziplinäres Team erreicht werden.

Oft werden chronische Erkrankungen herangezogen, um besondere, charakteristische Eigenschaften historischer Persönlichkeiten zu erklären. Es wird vermutet, Paganini könnte bei seinem virtuoson Violinenspiel Vorteile aus EDS-bedingter Hypermobilität gewonnen haben, genauso wie bei Van Gogh die evtl. psychisch bedingte außerordentliche Kreativität maßgeblich die Malerei beeinflusste. Chronische Erkrankungen können sicherlich einzelne Eigenschaften stärken, die bei bestimmten Tätigkeiten von Nutzen sind. Es sei aber darauf hingewiesen, dass dies ein zweischneidiges Schwert von besonderer Schärfe ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass über die letzten Jahre einige deutliche Schritte zur Aufklärung der bei EDS zugrunde liegenden Mechanismen in die Wege geleitet wurden. Jedoch ist das EDS eines der komplexesten und schwierigsten Krankheitsbilder, das die behandelnden Ärzte regelmäßig vor große Herausforderungen stellt und sicher mitunter auch frustrierend sein kann. EDS-Patienten sind bislang unheilbar krank und teilweise schwer eingeschränkt, sie brauchen überdurchschnittlich viel Aufmerksamkeit, verfügen dafür aber über eine hohe Compliance, was es für alle betreuenden Ärzte sehr schwer macht, mit dieser Vielfalt an Informationen umzugehen. Eine bessere Zusammenarbeit zwischen Patient und Arzt, ebenso zwischen Ärzten verschiedener Fachrichtung, wäre wünschenswert und hilfreich im Hinblick auf die langfristig gute Therapie des Ehlers-Danlos-Syndroms.

● Relevanz für die Praxis

Dieser Artikel fasst nicht nur die diagnostischen Möglichkeiten des Ehlers-Danlos-Syndroms zusammen, sondern konzentriert sich hauptsächlich auf die mit dem EDS vorkommenden Begleiterkrankungen und dem gegenwärtigen Stand der Forschung dazu. Des Weiteren gibt dieser Artikel einen Überblick über wissenschaftliche Publikationen von Beginn der EDS-Klassifizierung bis hin zum aktuellen Wissensstand, mit Hauptaugenmerk auf dem hypermobilen Typ. Er gibt eine Zusammenfassung über die relevanten Ergebnisse der Forschung am Tenascin-X-Gen sowie einen Einblick in die psychische Belastung dieser chronischen Erkrankung aus Patientensicht, welche für die behandelnden Ärzte zu einem besseren Verständnis dieser Multisystemerkrankung beitragen soll.

● Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77: 31–7.
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1–11.
- Van Damme T, Sys D, Coucke P, et al. Genetics of the Ehlers-Danlos syndrome: more than collagen disorders. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015; 3: 379–92.
- Information Sheet "What is Ehlers-Danlos Syndrome", Ehlers-Danlos Support UK, 2014.
- Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006; 24: 521–33.
- Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haematol* 2008; 141: 32–5.
- Levy HP. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds). *Gene Reviews* [Internet]. University of Washington, Seattle, WA, 2004 (update 2012); 1993–2015.
- Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, et al. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 6–22.
- Cheung I, Vadas P. A new disease cluster: mast cell activation syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and Ehlers-Danlos syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (2 Suppl): AB65.
- Eurodis Care Study. Ehlers-Danlos Syndrome. Sections of this chapter were written with the collaboration of the Association Française des Syndromes d'Ehlers Danlos and Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos (A.I.S.E.D.). http://www.eurodis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/DIS_Ehlers_Danlos_Syndrome.pdf [gesehen: 05/2015].
- Berglund B, Mattiasson A-C, Randers I. Dignity not fully upheld when seeking health care: Experiences expressed by individuals suffering from Ehlers-Danlos syndrome. *Disabil Rehabil* 2010; 32: 1–7.
- Valcourt U, Alcaraz LB, Exposito JY, et al. Tenascin-X: beyond the architectural function. *Cell Adh Migr* 2015; 9: 154–65.
- Burch GH, Gong Y, Curry C, et al. Human tenascin-X deficiency causes an Ehlers-Danlos-like phenotype. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (Suppl): A16, 1996.
- Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1167–75.
- Mao JR, Taylor G, Dean WB, et al. Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition. *Nat Genet* 2002; 30: 421–5.
- Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, et al. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 214–7.
- Zweers MC, Dean WB, van Kuppevelt TH, et al. Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. *Clin Genet* 2005; 67: 330–4.
- Zhuang S, Linhananta A, Li H. Phenotypic effects of Ehlers-Danlos syndrome-associated mutation on the FnIII domain of tenascin-X. *Protein Sci* 2010; 19: 2231–9.
- Pénisson-Besnier I, Allamand V, Beurrier P, et al. Compound heterozygous mutations of the TNXB gene cause primary myopathy. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 664–9.
- Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, et al. Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Neurol* 2009; 65: 687–97.
- Kirschner J, Haussler I, Zou Y, et al. Ullrich congenital muscular dystrophy: connective tissue abnormalities in the skin support overlap with Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A* 2005; 132A: 296–301.
- Yuan Y, Nymoen DA, Stavnes HT, et al. Tenascin-X is a novel diagnostic marker of malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1673–82.
- Lévy P, Ripoche H, Laurendeau I, et al. Microarray-based identification of tenascin C and tenascin XB, genes possibly involved in tumorigenesis associated with neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 398–407.
- Kamatani Y, Matsuda K, Ohishi T, et al. Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Hum Genet* 2008; 53: 64–73.
- Coelho PC, Santos RA, Gomes JA. Osteoporosis and Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 212–3.
- Theodorou SJ, Theodorou DJ, Kakitsubata Y, et al. Low bone mass in Ehlers-Danlos syndrome. *Intern Med* 2012; 51: 3225–6.
- Deodhar A. Osteoporosis and Ehlers-Danlos Syndrome. EDS UK Info Sheets. <http://www.ehlers-danlos.org/about-eds/medical-information/osteoporosis> [gesehen: 05/2015].
- Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2989–3004.
- Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (aka Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A* 2012; 158: 2055–70.
- Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, et al. Syndrome of occipitotlantoaxial hypermobility, cranial settling, and chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue. *J Neurosurg Spine* 2007; 7: 601–9.
- Castori M, Morlino S, Ghibellini G, et al. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 84–96.
- de Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 491–500.
- Levy HP, Mayoral W, Collier K, et al. Gastroesophageal reflux and irritable bowel syndrome in classical and hypermobile Ehlers Danlos syndrome (EDS). *Am J Hum Genet* 1999; 65: A69.
- Fikree A, Grahame R, Aktar R, et al. A prospective evaluation of undiagnosed joint hypermobility syndrome in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1680–7.e2.
- Rowe PC. General information brochure on orthostatic intolerance and its treatment. Dysautonomia International, 2014. <http://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOlsummary.pdf> [gesehen: 05/2015].
- de Wande I, Rombaut L, Leybaert L, et al. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 93–100.
- de Wande I, Calders P, Peersman W, et al. Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 353–61.
- McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, et al. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 129–36.
- Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, et al. Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2002; 4: 112–7.
- Molderings GJ, Brettner S, Homann J, et al. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 10.
- Maitland A. Mast Cell Activation Syndrome. EDNF, Annual Conference 2014.
- Castori M, Voermans NC. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran J Neurol* 2014; 13: 190–208.
- Voermans NC, Bönnemann CG, Lam-mens M, et al. Myopathy and polyneuropathy in an adolescent with the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2311–6.
- Voermans NC, Jenniskens GJ, Hamel BC, et al. Ehlers-Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency: Muscle weakness and contractures support overlap with collagen VI myopathies. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 2215–9.
- Castori M, Camerota F, Celletti C, et al. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2406–8.
- Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, et al. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2368–70.
- Castori M, Colombi M. Generalized joint hypermobility, joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 1–5.
- Zonari K. Aquatic Exercise: Benefits and Principles for the EDS Population. EDNF, Annual Conference 2012.
- Seamon C. Pilates: What Can It Offer the EDS Patient. EDNF, Annual Conference 2012.
- Wiesmann T, Castori M, Malfait F, et al. Recommendations for anesthesia and peri-operative management in patients with Danlos syndrome(s). *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 109.
- Veenhuizen M, Cornelissens L, Blackmon M. Nursing care for patients with the Ehlers-Danlos and other hypermobility syndromes. *J Nurs Educ Pract* 2014; 4: 52.
- Wolf P. Creativity and chronic disease. Niccolò Paganini (1782–1840). *West J Med* 2001; 175: 345.
- Smith RD, Worthington JW, Paganini. The riddle and connective tissue. *JAMA* 1967; 199: 820–4.
- Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 519–26.
- Wolf P. Creativity and chronic disease. Vincent van Gogh (1853–1890). *West J Med* 2001; 175: 348.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)