

Aus der

Deutschen Klinik für Diagnostik

Fachbereich Kinderheilkunde

Wiesbaden

**Zum Krankheitsbild des familiären Mittelmeerfiebers unter
vorrangiger Berücksichtigung ausländischer Familien in Hessen und
Rheinland-Pfalz**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des

Fachbereiches Humanmedizin der

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Detlev Gissat

aus München

Wiesbaden, 1997

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Übersicht über das Krankheitsbild

2.1. Populationsgenetische Betrachtung des
familiären Mittelmeerfiebers

2.2. Klinisches Erscheinungsbild

2.3. Mögliche Entstehungsmechanismen

2.4. Laborchemische Befunde

2.5. Bedeutung des Metaraminolprovokationstests

2.6. Therapie und Prognose

3. Methode der Datenerhebung

4. Ergebnis der Umfrage

5. Ausgewählte Kasuistiken

6. Diskussion

7. Zusammenfassung

8. Literatur

9. Fragebögen und Anschreiben

1. Einleitung

Ausländische Mitbürger stellen einen wichtigen Teil der in Deutschland lebenden Bevölkerung. Es muß unser Bestreben sein, den bei uns lebenden ausländischen Menschen die gleiche Achtung und Aufmerksamkeit zukommen zu lassen, wie unseren Landsleuten. Daher ist es besonders wichtig, sich mit den besonderen Problemen dieser Mitmenschen zu beschäftigen. Für die Medizin gilt es, sich auch mit Erkrankungen zu beschäftigen, die bestimmte ethnische Gruppen betreffen.

Für die Kinderheilkunde ist eines dieser Krankheitsbilder das familiäre Mittelmeerfieber (FMF). Das familiäre Mittelmeerfieber kommt bei der Bevölkerung des Mittelmeerraums mit einer Prävalenz von 1:250 (Libyen) bis 1:1000 (Türkei und Irak) vor.¹ Die Symptome, wie hohes Fieber, peritonitische Schmerzattacken, Gelenkschmerzen und Pleuritis sind nicht nur unmittelbar belastend für die Patienten; das FMF bedroht die Patienten unter anderem auch durch Nierenversagen bei Amyloidose.^{2,3} Diese kann durch Frühdiagnostik und eine frühzeitig einsetzende Therapie verhindert werden.

Die vorliegende Arbeit verfolgt deswegen verschiedene Ziele:

- Es soll erfaßt werden, wieviele Kinder mit der Diagnose eines familiären Mittelmeerfiebers bei den befragten Kinderärzten in Hessen und Rheinland-Pfalz in Behandlung sind.
- Unter der Annahme, daß in den entsprechenden Bevölkerungsgruppen in der Bundesrepublik das FMF mit

ähnlicher Häufigkeit vorkommt, wie in den Ursprungsländern, soll die Zahl unerkannter Fälle, somit die diagnostische Dunkelziffer, errechnet werden.

- Die erfaßten Fälle werden daraufhin untersucht, ob sich typische Krankheitsverläufe ergeben, die für die Diagnosestellung und Behandlung des FMF in der Bundesrepublik hilfreiche Hinweise enthalten.
- Durch die Umfrageaktion soll das Bewußtsein der Kinderärzte für diese Erkrankung geschärft werden, um so den betroffenen Kindern eine effektive Behandlung zu ermöglichen.

2. Übersicht über das Krankheitsbild

2.1. Populationsgenetische Betrachtung des familiären Mittelmeerfiebers

Eine genetische Erkrankung, bei welcher eine so hohe Genfrequenz, wie beim familiären Mittelmeerfieber bei sephardischen Juden auftritt, muß in der betreffenden Population schon lange existieren.¹

Das familiäre Mittelmeerfieber wird jedoch erst 1945 durch Siegal beschrieben.³⁴ Die familiäre Häufung und das Auftreten schwerwiegender Nierenschäden wurde erst 1952 von Mamou und Cattani erkannt.³²

Das Tel Hashomer Hospital, Tel-Aviv, Israel leistete besonders in den fünfziger und sechziger Jahren bedeutende Beiträge zur

Erforschung des Krankheitsbildes. Die Gruppe um Heller und Sohar wies auf die genetische Determinierung und den Vererbungsgang hin. Das klinische Erscheinungsbild und die diagnostischen Kriterien wurden definiert.^{1,2,5}

Außer Patienten aus dem Nahen Osten und der arabischen Region finden sich jedoch auch Patienten in Ländern, welche nicht direkt diesen typischen „Ursprungsländern“ zugeordnet werden können. Meyerhoff berichtet in seiner Übersichtsarbeit von Patienten unter anderem aus Malta, Griechenland, Italien, Schweden und Frankreich.³¹

Ein kurzer Blick auf die Wanderungsbewegungen in der Geschichte gibt eine Erklärung dafür, daß die entsprechenden Erbinformationen und damit auch Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber, weitab des östlichen Mittelmeers zu finden sind.

Nach dem Zusammenbruch der kretisch-mykenischen Herrschaft (um 1200 v. Chr.) übernehmen die Phöniker den Mittelmeerhandel. Die Handelswege erstrecken sich an der nordafrikanischen Küste entlang bis nach Südspanien, sowie nach Südgriechenland und Sardinien.

Mit den Römern dringen Bewohner des Mittelmeerraums nach Norden vor. Unter Julius Caesar kommt es 58 - 51 v.Chr. zur Eroberung Galliens. Auch nach dem Tode Caesars, am 15. März 44 v.Chr., wurde die Besiedlung der Gebiete nördlich der Alpen fortgesetzt. Die Nordgrenze wurde 9 v.Chr. von der Rhein-Donau-Linie bis an die Elbe verlegt. Im Jahre 9 n. Chr. bricht die römische Herrschaft zusammen und mit der Schlacht im Teutoburger Wald wird der Einfluß Roms in Germanien zurückgedrängt.

Weitere Ausbreitung der Erkrankung in Richtung heutiges Europa erfolgt mit der Islamisierung (700 n.Chr.) und der Ausbreitung der Juden in Südeuropa.

1492 erreicht die hispanische Reconquista ihr Ziel; Granada wird nach langen Kriegswirren eingenommen. Im Dekret der Isabell von Kastilien erfolgt die Vertreibung der sephardischen Juden und der Muslime nach Nordafrika, Südfrankreich und Nordeuropa. Die sephardischen Juden sind heute als Gruppe mit hoher Genprävalenz bekannt.¹

Diese Vertreibung aus dem spanischen Raum, u.a. auch nach Nordeuropa, mag Ursache dafür sein, daß das familiäre Mittelmeerfieber auch bei Populationen vorkommt, welche nicht dem typischen Verbreitungsgebiet entstammen.

In jüngster Vergangenheit trägt die Migration von ausländischen Arbeitnehmern zur Zunahme des familiären Mittelmeerfiebers in der Bundesrepublik bei. Der wirtschaftliche Aufschwung in den 50er Jahren führt zu einer Knappheit an Arbeitskräften. 1955 wird die erste Anwerbevereinbarung mit Italien getroffen, bis 1968 folgten sieben weitere Länder. Die Zahl ausländischer Arbeitnehmer erreichte 1973, im Jahr der Anwerbstopps, mit 2,6 Mio. ihren bisherigen Höhepunkt. Zahlreiche sogenannte Gastarbeiter und ihre Familien stammten aus der Osttürkei, in welcher das familiäre Mittelmeerfieber eine hohe Prävalenz aufweist.

2.2. Klinisches Erscheinungsbild

Die Krankheit manifestiert sich erst in den Jahren nach der Geburt. Es gibt keine Anzeichen, die das bevorstehende Auftreten von Symptomen ankündigen.² Zwei Drittel der Patienten erkranken während der ersten 10 Lebensjahre. Bis zum Ende des 20. Lebensjahres sind 90% der Patienten erkrankt.^{2,4,7}

Die Krankheit manifestiert sich anfangs mit wiederkehrenden Attacken von Fieber, Peritonitis, Pleuritis und Synovitis. Während der Krankheitsgeschichte kann der Patient alle Formen der Manifestation durchmachen.² Typisch ist, daß sich die akuten Schübe in nicht voraussehbaren Abständen wiederholen.⁵ Als mittlere Frequenz werden ein bis zwei Anfälle pro Monat angegeben³. Die Abstände können jedoch auch Tage bis Jahre auseinander liegen.^{4,1} Die Attacken beginnen plötzlich; die Beschwerden werden schnell hochakut und verschwinden meist innerhalb von zwei bis drei Tagen. Zwischen den Attacken sind die Patienten beschwerdefrei.²

2.2.1. Fieber Das immer bestehende Symptom ist ungeklärtes Fieber, welches einige Tage anhält. Das Fieber steigt in wenigen Stunden auf Werte über 39⁰ C an und ist zum Teil von Schüttelfrost begleitet. Junge Kinder können hierunter auch einen Fieberkrampf erleiden.⁴ In der Regel wird das Fieber von anderen Symptomen begleitet. Es kann jedoch auch alleine als monosymptomatische Verlaufsform des FMF auftreten.^{2,6}

2.2.2. Peritonitis Eine akute Peritonitis tritt bei 95% der Patienten auf und ähnelt dem Bild des akuten Abdomens und ist in dieser Form unspezifisch.³ Als Differentialdiagnose sollte

deswegen u.a. auch eine akute Appendicitis, akute Cholecystitis (Kinder mit FMF haben häufig Gallensteine), Pankreatitis, Divertikulitis, Gastro-Enteritis und ein Ileus bedacht werden.^{8,3,2} 25-55% der Patienten mit FMF werden unnötigen Laparotomien, unter dem Bild des akuten Abdomens, unterzogen. Mehr als 10% werden wiederholt operiert.⁹

Die intraoperativ erhobenen Befunde sind meist gering. Das Peritoneum erscheint leicht hyperämisch, nur wenige Milliliter fibrinreiches steriles Exsudat sind zu finden.²

Siegal formte den Begriff der benignen paroxysmalen Peritonitis ("benign paroxysmal peritonitis").¹⁰ Es kommt zusammen mit plötzlich ansteigendem Fieber zu Schmerzen, die von einem Punkt des Abdomens ausgehen und sich über den ganzen Bauch ausdehnen. Bei der Untersuchung finden sich Abwehrspannung, teils ein bretthartes Abdomen, Loslaßschmerz und fehlende Darmgeräusche. Desweiteren können Erbrechen und Leukocytose auftreten. Im Röntgenbild zeigen sich einige Dünndarm Spiegel.^{1,2}

So plötzlich die Beschwerden aufgetreten sind und ihren Höhepunkt erreicht haben, so schnell verschwinden sie auch wieder nach 24 bis 48 Stunden; der Patient ist dann, auch ohne Therapie, beschwerdefrei.²

Das Ausmaß der abdominalen Beschwerden variiert von Anfall zu Anfall. Akut schmerzhaftes Attacken können mit leichten abortiven Verlaufsformen wechseln.

Bei wiederholten Attacken kann das auftretende entzündliche Exsudat zu Verwachsungen und schließlich zu einem mechanischen Ileus führen.¹¹

2.2.3. Pleuritis Eine Beteiligung der Pleura wird bei 45 % der Patienten beobachtet. Bei 5% stellt sie das führende Symptom dar. Es bietet sich klinisch das Bild einer akuten fieberhaften Pleuritis, welches im plötzlichen Auftreten und dem raschen Abklingen dem Verlauf der Peritonitis ähnelt. Der Patient klagt über schmerzhaft eingeschränkte Atemexkursionen; das Atemgeräusch ist abgeschwächt. Eine durchgeführte Röntgenaufnahme des Thorax zeigt nur ausnahmsweise einen kleinen Randwinkelerguß, der steril ist und Monocyten sowie polymorphkernige Zellen enthält.^{1,2}

Für das FMF ist es typisch, daß sich der Erguß nach wenigen Tagen zurückbildet. Die betroffene Seite kann von Anfall zu Anfall wechseln.

2.2.4 Synovitis Die Beteiligung der Gelenke ist von speziellem Interesse, weil es hier nicht nur kurze Attacken gibt, wie beim Abdominal- und Pleura-Befall, sondern es bei 5% der Patienten mit Arthritis auch zu einer chronischen Verlaufsform kommen kann.^{1,2}

Die Gelenkbeteiligung ist die zweithäufigste Manifestationsform des FMF. 75% der Patienten leiden unter einer Arthritis; bei 16% stellt die Gelenkbeteiligung das führende Symptom dar.^{1,2,12}

In der Regel ist immer nur ein Gelenk beteiligt. Nacheinander können jedoch verschiedene Gelenke betroffen sein. In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit sind betroffen: Knie, Sprunggelenk, Hüfte und Schulter. Die Beteiligung anderer Gelenke stellt eine Rarität dar. In Einzelfällen können die Beschwerden durch leichte Traumata oder stärkere Beanspruchung des betreffenden Gelenks ausgelöst werden.

Der Anfall beginnt plötzlich mit intensivem Schmerz. Das Fieber ist insbesondere zu Beginn der Attacke hoch. Im Verlauf ist die Körpertemperatur nur noch gering erhöht. Bei den kurzen Attacken kommt es häufig zu Schwellung, lokaler Überwärmung und Rötung des Gelenks. Die Beweglichkeit ist schmerzhaft eingeschränkt. Nach ein bis zwei Tagen erreichen die Beschwerden ihren Höhepunkt, um innerhalb einer Woche zu verschwinden. Kommt es in kurzen Abständen zu Arthritiden ist eine Verschmälerung des Gelenkspaltes mit Arthrose und Bewegungseinschränkung zu befürchten. In der Literatur finden sich auch Hinweise auf Wachstumsverzögerungen bei Kindern mit häufigen Arthritiden bei FMF.⁴

Während es meist nach wenigen Tagen zur Restitutio kommt, findet man in Einzelfällen prolongierte Verläufe, die länger als einen Monat anhalten. In der Regel sind hier Hüfte oder Knie betroffen.^{2,12} Aber auch andere Gelenke, wie Sprunggelenk Temporomandibulargelenk oder Sternoclavikulargelenk können betroffen sein.¹ Anstelle einer Erholung nach wenigen Tagen, bleibt das Gelenk geschwollen und schmerzhaft, es zeigt sich das Bild einer chronischen Monoarthritis oder in Ausnahmefällen auch einer chronischen Oligoarthritis. Auch findet sich oft ein größerer steriler Erguß.

Nach einigen Monaten oder sogar Jahren verschwindet der Schmerz plötzlich.¹ Besonders das Hüftgelenk zeigt bei protrahierten Verläufen gelegentlich Deformationen, wie aseptische Nekrosen und Arthrose. Hier kann es notwendig werden, den Patienten mit einem künstlichen Gelenk zu versorgen.¹

Die Arthritis bei FMF ist typischerweise selbstlimitiert und läßt sich durch Steroidgabe, systemisch oder intraartikulär, nicht beeinflussen.

2.2.5. Amyloidose Die Amyloidose der Niere ist eine ernsthafte Komplikation bei familiärem Mittelmeerfieber.

Die Gefahr an einer Amyloidose zu erkranken, korreliert nicht mit der Zahl, der Stärke oder der Dauer der Attacken. ^{1,2,14}

Die Inzidenz der Amyloidose bei FMF ist bei Armeniern geringer als bei sephardischen Juden. ¹³ Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß FMF und Amyloidose an zwei verschiedenen Stellen des Chromosoms 16 lokalisiert sind und mit unterschiedlicher Bindung aneinander vererbt werden. ^{4,13,14,33}

In der Untersuchung von Sohar² waren 40% der Patienten, die an Amyloidose verstarben unter 10 und 90% der Patienten unter 40 Jahre. Im Allgemeinen entwickeln die Patienten, welche an Amyloidose erkranken, diese vor dem 30. Lebensjahr, teilweise schon vor dem 6. Lebensjahr. Das Auftreten der Amyloidose oder die Progredienz des Nierenversagens kann durch Colchicin sicher verhindert werden. ^{1,4,15,16}

Der Verdacht auf eine Nierenbeteiligung ergibt sich aus Proteinurie, Hypertonie, vergrößerten Nieren und schmalen Uretheren. ⁴

Die Nierenbiopsie zeigt glomeruläre Ablagerungen von Amyloid. ¹⁴ Teilweise ist auch das Epithel des distalen und proximalen Konvoluts von Amyloidringen umgeben. ² Die Amyloid-Fibrillen enthalten das Protein AA. Die chemische Analyse legt den Verdacht auf eine reaktive Amyloidose nahe. ^{17, 18}

Studien zeigen, daß die Serum Amyloid A (SAA) Konzentration während der fieberhaften Attacken ansteigt und zwischen den Anfällen zurückgeht. Da der SAA-Spiegel während des

Entzündungsschubes ansteigt, scheint es, daß die Amyloidose bei FMF eine reaktive Form darstellt, nicht nur chemisch-analytisch, sondern auch klinisch.¹⁴

Benson und Wallace vermuten, daß das Zusammentreffen verschiedener Variablen die unterschiedliche klinische Ausprägung der Amyloidose bei FMF bestimmen: ¹⁴

- * die Penetranz der genetischen Erbanlage
- * die Prävalenz von SAA-Amyloidose-Allelen in der betroffenen Bevölkerungsgruppe
- * umgebungs-, ernährungs- und metabolisch bedingte Faktoren, welche den Ausprägungsgrad modulieren

2.3. Mögliche Entstehungsmechanismen der FMF-Attacken

Lange Zeit gab es keine Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese des familiären Mittelmeerfiebers.

Versuche, eine infektiöse Ursache zu finden, scheiterten.⁵

Auf Grund der ethnischen und familiären Häufung der Erkrankung vermutete Heller 1958 eine genetische Ursache, konnte dies jedoch nicht beweisen.⁵

Verschiedene Untersucher vermuteten Autoimmunprozesse für das Auftreten des FMF. Es konnte kein Anstieg der verschiedensten Antikörper verzeichnet werden. Untersucht wurden z. Bsp. anti-Sm, RNP, SSA/Ro, SSB/La, ssDNA, dsDNA, poly(I), poly(G), Cardiolipin, Histone. Die Autoren Swissa, Schul und Pras kommen zu dem Schluß, daß ein Autoimmunmechanismus für das FMF unwahrscheinlich ist.^{19,20}

Matzner u.a. untersuchten 1990 die C5a-Inhibitor Aktivität in der Peritoneal - und Synovialflüssigkeit von Patienten mit FMF.²¹

Im Vergleich zu gesunden Patienten war in den Proben der Erkrankten weniger als 1% der C5a-Inhibitor Aktivität nachzuweisen. C5a-Inhibitor läßt sich als ein Regulator für den Spiegel der chemotaktischen Faktoren und somit für den Start der Entzündungsreaktion ansehen.

Die gefundenen Daten lassen die Vermutung zu, daß beim FMF ein Defizit an einem C5a neutralisierendem Regulator besteht. Die überschießenden Entzündungsschübe, die für das FMF typisch sind, könnten auf einer inadäquaten Hemmung einer C5a-Ausschüttung beruhen.

Hiermit ließe sich auch die Therapiemöglichkeit mit Colchicin erklären. Colchicin hemmt die Bewegung neutrophiler Zellen und

senkt somit die Wahrscheinlichkeit, daß Entzündungszellen an Orte ungehinderter C5a-Freisetzung gelangen.²¹

2.4. Laborchemische Befunde und diagnostische Möglichkeiten

Die laborchemischen Befunde sind diagnostisch unspezifisch und wenig aussagekräftig. Im Anfall, seltener auch im Intervall, ist die BSG beschleunigt und die Akut-Phaseproteine, wie CRP und Fibrinogen, erhöht.² Außerdem wird regelmäßig eine Leukocytose mit Linksverschiebung gefunden. So wies Siegal bei 75% eine Leukocytose über 10.000/mm³ und bei 69% eine erhöhte BSG nach.²³

Serum Amyloid A: Besondere Aufmerksamkeit wurde u.a. von Knecht dem Serum Amyloid A (SAA) geschenkt.²²

Das N-terminale Fragment des SAA ist das AA-Protein, welches einen Teil der AA-Amyloidfibrille bildet. SAA erreicht während eines Anfalls zuverlässig sehr hohe Serumwerte. Der SAA Spiegel nimmt mit Abklingen der Beschwerden wieder ab, bleibt jedoch auch im Intervall um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Da SAA jedoch auch im Zusammenhang mit anderen Entzündungsreaktionen ansteigt, ist es zur Differentialdiagnose nur schlecht geeignet.

Ätiocholanolon: Ätiocholanolon ist ein natürliches Abbauprodukt androgener Steroide und in seiner unkonjugierten Form ein starkes Pyrogen.²⁴

In einer Untersuchung aus dem Jahre 1958 wurde der Verdacht geäußert, ein erhöhter Ätiocholanolon-Spiegel im Serum könnte Ursache unklarer Fieberschübe, so auch des FMF, sein.²⁵

George u.a. verglichen in einer Studie die Konzentration des unkonjugierten Ätiocholanolons bei Patienten mit FMF mit den Konzentrationen bei Patienten mit Fieber bekannter Genese.

Zwischen beiden Patientengruppen konnte kein Unterschied in der Ätiocholanolon-Konzentration im Plasma gefunden werden.²⁶

Bei kritischer Wertung der Literatur ergeben sich keine ausreichend gesicherten Hinweise auf die Existenz eines "Ätiocholanolon-Fiebers" als eigenständige Krankheit. Fast ausnahmslos sprechen die publizierten Befunde dafür, daß es sich bei dem erhöhten Ätiocholanolon-Spiegel im Plasma offensichtlich um einen unspezifischen Begleitbefund handelt, der bei den verschiedensten fieberhaften Erkrankungen während eines Fieberschubs, aber auch im fieberfreien Intervall, nachweisbar sein kann.²⁴

2.5. Bedeutung des Provokationstests mit Metaraminol für die Diagnose

Die Symptomatik des FMF ist in vielen Teilen unspezifisch. Die Diagnose läßt sich oft nur als Ausschlußdiagnose formulieren. Ein Test zur Sicherung der Diagnose, wäre außerordentlich nützlich.

In einer Publikation aus dem Jahre 1984 weisen Autoren der Universität Kuwait auf einen Provokationstest mit Metaraminol bei dem Verdacht auf FMF hin. Insbesondere wird die hohe Spezifität und Sensibilität betont.²⁷

Die Aussagekraft des Tests bei Kindern wurde 1988 von Hupperts und Michells überprüft.²⁸ Es wurden 18 Kinder untersucht von denen 9, im Alter von 3 - 9 Jahren, die Kriterien von Sohar et al.² erfüllten. Kinder unter 30 kg erhielten 5 mg Metaraminol,

bei negativem Testresultat 10 mg. Kinder über 30 kg bekamen initial 10 mg Metaraminol. Die Gabe erfolgte als Infusion über 4 Stunden.

Der Test wurde als positiv bewertet, wenn innerhalb von 48 Stunden zwei klinische Befunde erhoben werden konnten. Dies waren Arthritis, Abwehrspannung, Pleuritis und Fieber ohne sonstige Erklärung. Unter diesen Bedingungen war der Test bei 5 der 9 Kinder mit FMF positiv, während er bei allen Kindern ohne FMF negativ verlief. Forderte man nur ein objektives Zeichen, so war der Test bei 6 von 9 positiv.

Ernsthafte Nebenwirkungen der Metaraminol-Infusion wurden nicht beobachtet. Vereinzelt kam es lediglich zu kurzzeitigen Blutdruckerhöhungen, Kopfschmerzen und Palpitationen.

In Übereinstimmung zu anderen Daten aus der Literatur scheint der Test sehr spezifisch zu sein. Seine Sensitivität ist jedoch nicht so ausgezeichnet, wie zuerst vermutet.²⁷

Bei positivem Ausfall stellt der Test eine gute Basis und einen "wegweisenden Befund" für die Diagnose FMF dar.²⁸ Hiernach kann auch die einzuleitende Colchicin-Therapie auf Dauer objektiver begründet werden.

2.6. Prävention, Therapie und Prognose

Bei Prävention und Therapie des familiären Mittelmeerfiebers waren die unterschiedlichsten Maßnahmen lange unbefriedigend. So beschreibt Sohar² 1967 in einer Übersichtsarbeit über das Krankheitsbild die verschiedensten Versuche, die jedoch alle nicht überzeugten. Es wurden unter anderem eingesetzt: Antibiotika, Vitamine, ACTH und Kortikoide, Sexualhormone, Antihistaminika, Salicylsäure-Derivate, Phenylbutazon, Chinin, Arsen, Para-Aminobenzoessäure, Eigenblut-Therapie, Psychotherapie, Paravertebralblockade, Sympathektomie, Pneumoperitoneum und verschiedene Diäten.

Mittlerweile ist es üblich, die akuten Attacken mit Acetylsalicylsäure, nichtsteroidalen Antirheumatika und anderen Hemmern der Prostaglandinsynthese zu behandeln.^{1, 3, 4}

So gelingt es in der Regel, Kinder im akuten Anfall mit einer Dosis von 100mg/Kg/Tag Acetylsalicylsäure weitgehend beschwerdearm zu halten.⁴

Die oben genannten Maßnahmen können jedoch das Wiederauftreten der Beschwerden, sowie die Gefahr des Nierenversagens durch Amyloidose nicht verhindern.

Goldfinger schlug 1972 erstmals die tägliche Gabe von Colchicin zur Prophylaxe vor.²⁸

In einer Langzeitstudie an 1070 Patienten untersuchte Zemer zwischen 1973 und 1980 ob Colchicin das Auftreten von Amyloidose verhindern kann.¹⁶

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 4 bis 11 Jahren beobachtet.

Regelmäßig wurde Eiweiß im Urin bestimmt. Bei Werten über 300 mg/L wurde auch Kreatinin im Serum gemessen. Außerdem wurde streng auf die Compliance der Patienten geachtet.

Patienten, die das Colchicin für mehr als 2 Jahre nicht nahmen, wurden der Non-Compliant Gruppe zugeteilt.

Bei 960 Patienten war zu Studienbeginn der Urin frei von Eiweiß. In der Non-Compliant Gruppe kam es bei 48,9% nach 2 bis 7 Jahren zur Nierenbeteiligung mit Proteinurie. Ein Patient mußte nierentransplantiert werden. In der Compliant-Gruppe zeigten nur 1,7% der Patienten eine Proteinurie.

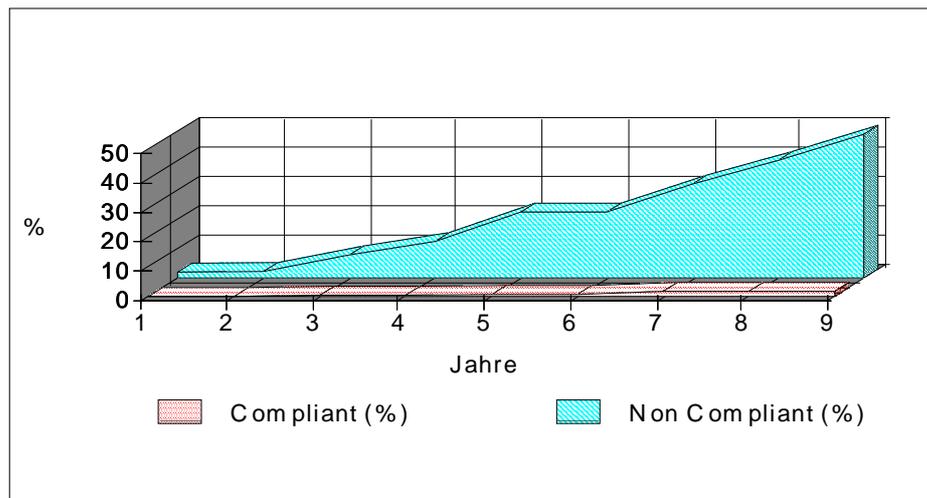


Abb. 1: Auftreten einer Proteinurie nach Diagnose eines familiären Mittelmeerfiebers. Patienten, welche Colchicin nicht regelmäßig einnahmen (Non Compliant) entwickelten am Ende des Beobachtungszeitraums zu 48,9% eine Proteinurie. Bei regelmäßiger Einnahme des Colchicins (Compliant) kam es in 1,7% zur Proteinurie.

In der Prävention des Nierenversagens ist Colchicin bei familiärem Mittelmeerfieber offensichtlich ein sehr gut wirksames Medikament.

Über die Nebenwirkungen und insbesondere über die Häufigkeit ihres Auftretens gibt es keine einheitliche Informationen. Pras und Zemer beschreiben, daß in der Regel nur milde Nebenwirkungen auftreten, so Diarrhöe und Übelkeit. Ernsthafte Nebenwirkungen sind erst ab Dosen über 2 mg/Tag zu erwarten.¹

Famaey hingegen berichtet bereits ab Dosen von 1 mg/Tag von Nebenwirkungen wie Leukopenie, aplastische Anämie, Myopathie und Alopecie.³⁰ Bei Kindern kann darüber hinaus auch eine megaloblastische Anämie durch Vitamin B₁₂ Malabsorption auftreten. Wegen der möglichen Schädigung des Erbguts, sollte das Medikament bei einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Auf sichere Antikonzeption ist zu achten.³⁰

Insgesamt läßt sich feststellen, daß der für die Prognose des familiären Mittelmeerfiebers sonst limitierende Faktor, nämlich das Nierenversagen, durch die regelmäßige und dauerhafte Gabe von Colchicin beherrscht werden kann.

Jedoch sollte zuvor die Diagnose familiäres Mittelmeerfieber erhärtet werden und eventuell auch zu Beginn der Dauertherapie ein Auslaßversuch unternommen werden.

3. Methode der Datenerhebung

Um einen Überblick über das Krankheitsbild zu erlangen, nahmen wir Kontakt zu den behandelnden Kinderärzten auf.

Die Untersuchung wurde in den Bundesländern Hessen und Rheinland-Pfalz durchgeführt. In diesen Ländern wurden alle dem Berufsverband der Kinderärzte angeschlossenen Kinderärzte befragt.

Die Umfrageaktion wurde in zwei Befragungen unterteilt. Im ersten Durchgang wurde der als Anlage 1 vorliegende Fragebogen an die Kinderärzte geschickt.

Um die Zahl der Antworten zu erhöhen, entschlossen wir uns zu einer zweiten Befragung, wobei jetzt die Art der Befragung in Hessen und Rheinland-Pfalz unterschiedlich war.

Rheinland-Pfalz: Alle Ärzte, die beim ersten Durchlauf nicht geantwortet haben, erhielten einen weiteren Fragebogen (Anlage 2), in welchem wir die Wichtigkeit der Teilnahme an dieser Umfrage betonten. Darüber hinaus legten wir dem Fragebogen einen frankierten und an die Deutsche Klinik für Diagnostik adressierten Rückumschlag bei.

Das Ergebnis auf diese Art der Nachfrage war sehr erfreulich, ein höherer Teil der Kinderärzte nahm an der Umfrage teil.

Hessen: Hier wurden alle Kinderärzte im Namen des Berufsverbandes der Kinderärzte Deutschlands e.V., Landesverband Hessen, von dessen Vorsitzenden Herrn Dr. Landzettel, Darmstadt angeschrieben. In einem Begleitschreiben bat der Vorsitzende um die Beantwortung des beigelegten

Fragebogens. Die Zahl der Ärzte, die sich durch diesen zweiten Durchlauf gewinnen ließ, war sehr gering.

Bei den 389 Kinderärzten, die auf die Umfrage antworteten, wurde von 28 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber berichtet.

Diese Kinderärzte wurden von uns angeschrieben und gebeten, einen Fragebogen auszufüllen (Anlage 3). In diesem sind wichtige Fragen zur Sicherung der Diagnose familiäres Mittelmeerfieber, sowie Angaben zur Vermeidung von Doppelmeldungen aufgenommen. Dem Anschreiben wurde jeweils ein frankierter Rückumschlag beigelegt.

Die Zahl der in Hessen und Rheinland-Pfalz lebenden Ausländer wurde bei den jeweiligen Statistischen Landesämtern erfragt.

4. Ergebnis der Umfrage

Es wurden insgesamt 734 Kinderärzte angeschrieben, hiervon 431 in Hessen und 303 in Rheinland-Pfalz. Im ersten Durchlauf antworteten 178 Kollegen aus Hessen und 100 aus Rheinland-Pfalz. In der nachgeschalteten zweiten Befragungsaktion kamen aus Hessen lediglich nur noch 14 Rückmeldungen. Aus Rheinland-Pfalz erhielten wir auf unser zweites Anschreiben hin noch 97 Antworten. Insgesamt antworteten 192 (44,5%) der angeschriebenen hessischen Kinderärzte, während aus Rheinland-Pfalz 197 (65%) Antworten kamen. Der Rücklauf aus beiden Bundesländern zusammen betrug 389 von 734 (52,99%).

Tab.1:	Angeschrieben	1.Durchlauf	2.Durchlauf	Rücklauf insg.
Hessen	431 (100%)	178 (41,3%)	14 (3,2%)	192 (44,5%)
Rheinl.	303 (100%)	100 (33%)	97 (32%)	197 (65%)
Gesamt	734 (100%)	278 (37,87%)	111 (15,12%)	389 (52,99%)

Tab.1: Aufstellung der insgesamt angeschriebenen Ärzte, differenziert nach Bundesland. Anzahl der Rückmeldungen in der ersten und zweiten Befragungsaktion. In Klammern die relative Häufigkeit im Bezug zur Zahl der insgesamt angeschriebenen Ärzte.

Bei den Kinderärzten, welche von Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber zu berichten wußten, kamen zehn Patienten aus Rheinland-Pfalz und 18 aus Hessen.

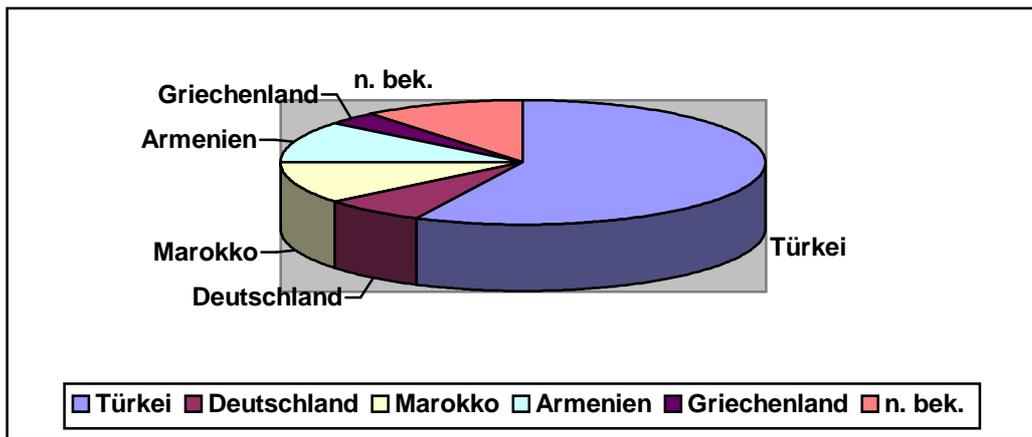
Genaue Angaben, welche es uns ermöglichen, die Diagnosestellung nachzuvollziehen, waren jedoch leider nur in 15 Fällen zu erhalten. Es kam regelmäßig vor, daß die befragten Kinderärzte sich zwar erinnerten, einen solchen Fall behandelt zu haben, die genauen Daten jedoch nicht mehr rekonstruieren konnten. In vielen Fällen waren die Patienten mit unbekanntem Ziel verzogen und hatten ihren Kinderarzt schon längere Zeit nicht mehr aufgesucht.

4.1. Nationalität der Patienten

Von den 28 erkrankten Patienten kamen 16 aus der Türkei, aus

Armenien und Marokko stammten je 3 Patienten, 2 Patienten hatten direkte deutsche Vorfahren, ein Patient kam aus Griechenland. Bei 3 Patienten war das Herkunftsland nicht bekannt.

Abb. 2: Es wird die Zahl der Patienten aus verschiedenen Herkunftsländern dargestellt. Türkei (16), Armenien (3), Marokko (3), Deutschland (2), Griechenland (1), unbekannt (3).



4.2. Symptome

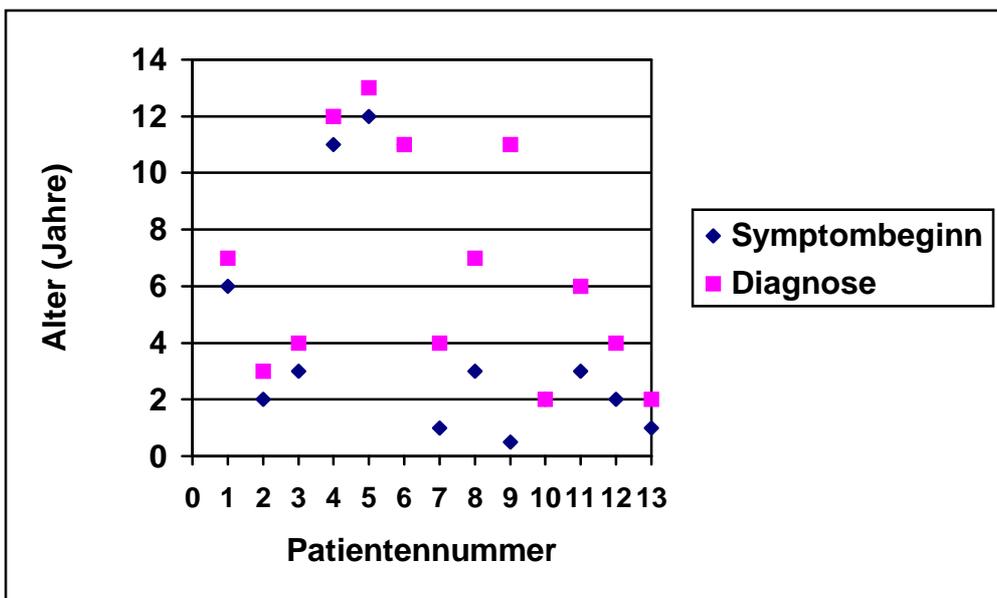
Bei der Betrachtung der jeweiligen Symptome, Fehldiagnosen und der Therapie sollen nur die Patienten berücksichtigt werden, welche für den Untersucher nachvollziehbar an FMF leiden.

Von den gemeldeten 28 Fällen waren leider nur 15 Fragebögen bezüglich der Symptomatik differenziert genug ausgefüllt.

4.2.1 Alter bei Symptombeginn und Diagnosestellung

Das Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung soll als Hinweis dafür gelten, ob das Krankheitsbild gut bekannt ist, also rasch diagnostiziert wird. Bei zwei Patienten erfolgte die Diagnosestellung innerhalb eines Jahres nach Symptombeginn. Im Mittel betrug der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung 2,2 Jahre. Das längste Intervall betrug fast 11 Jahre, soviel Zeit verging jedoch nur bei einem Patienten.

Abb. 3: Alter der Patienten bei Symptombeginn und Diagnosestellung.



4.2.2 Ausprägung des Fiebers

Die Höhe des Fiebers schwankte zwischen 38,2 °C und 40,5 °C. Die Dauer der Fieberschübe bewegte sich zwischen 1 und 6 Tagen, hier betrug der Mittelwert 2,8 Tage. Insgesamt wird bei 13 der 15 Kinder über Fieber berichtet.

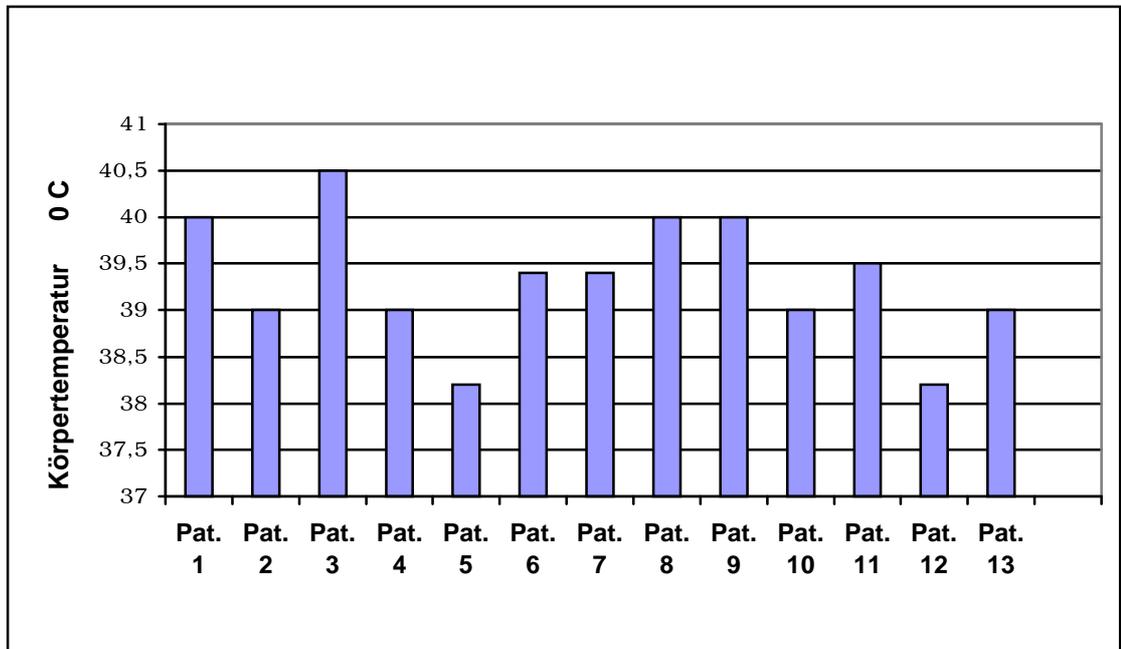


Abb.4: Es wird die Körpertemperatur angegeben, welche bei den Patienten jeweils typischerweise im Anfall erreicht wurde.

4.2.3. Weitere Symptome

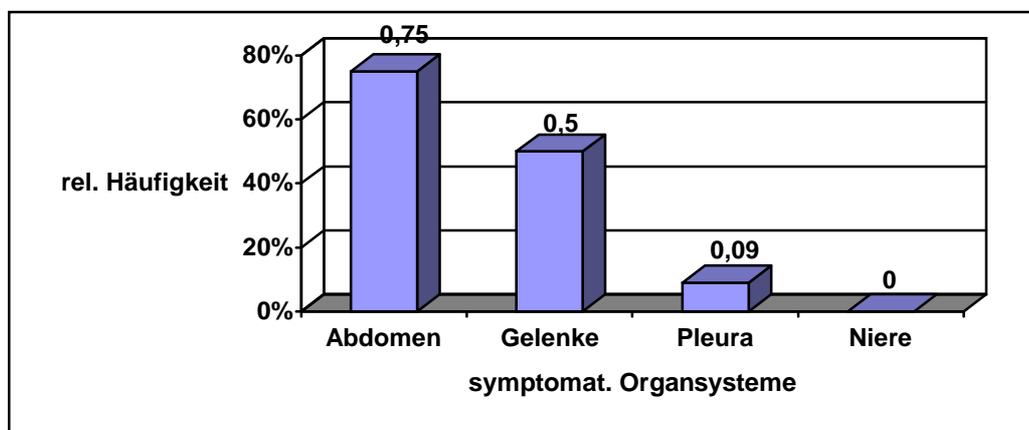
An weiteren Symptomen wurden erfragt:

- Bauchschmerzen
- Pleurabeteiligung
- Gelenkbeteiligung
- Niereninsuffizienz/Proteinurie

Da nicht alle Kinderärzte zu allen Symptomen konkret Stellung nahmen, wurde eine fehlende Äußerung zu einem Symptom nicht als nicht vorhandenes Symptom gewertet, sondern bei der prozentualen Gewichtung nicht mit einbezogen.

Von den beobachteten Kindern litten 75% (9/12) unter Bauchschmerzen, nur 9% (1/11) klagten über Pleuritis, während eine Gelenkbeteiligung bei 50% (7/14) angegeben wurde. In keinem der beobachteten Fälle kam es zu einer manifesten Niereninsuffizienz oder Proteinurie.

Abb. 5: Relative Häufigkeit von Symptomen verschiedener Organsysteme. Am häufigsten war das Abdomen symptomatisch (75%), gefolgt von Gelenkschmerzen (50%). Eine Pleuritis wurde in nur 9% diagnostiziert, die Nierenfunktion war immer



unauffällig.

4.3. Familiarität

Als familiäre Belastung wurde gewertet, wenn ein direkter Verwandter unter FMF, Rheuma oder Niereninsuffizienz leidet. Für 10 Kinder, welche unter FMF leiden, konnte eine Familienanamnese erhoben werden. Bei 60% (6/10) war die Anamnese positiv. In 5 Fällen wurde sogar die Diagnose FMF bei Geschwistern oder Eltern der Patienten genannt.

4.4. Colchicintherapie

In 12 der 13 gemeldeten Fälle wurde eine Colchicintherapie eingeleitet. Als erfolgreich wird diese 8 mal bezeichnet, einmal kommt es nur zur Reduktion der Gelenksbeschwerden, einmal

ist die Compliance sehr mangelhaft. Für zwei Patienten liegt leider keine Rückmeldung über den Erfolg der eingeleiteten Therapie vor. Die Tagesdosis liegt zwischen 1 und 4 mg, wobei 4 mg nur bei dem einem Patienten gegeben wird, bei welchem bis zur Diagnosestellung 11 Jahre vergangen waren.

4.5. Begleiterkrankungen

Als Begleiterkrankungen wurden genannt (Anzahl in Klammern)

- Splenomegalie (4)
- Nierensteine (1)
- Perikarditis (1)
- Hepatitis A (1)
- Uretherabgangsstenose (1)
- Eisenmangelanämie (1)
- Pneumonie (1)

4.6. Fehldiagnosen

Auch bei der Angabe der Fehldiagnosen stützen wir uns auf die Aussagen der an der Umfrage beteiligten Kinderärzte. Hiernach wurden die Fehldiagnosen Appendicitis und rheumatische Erkrankung am häufigsten gestellt (je 4). Weitere Fehldiagnosen waren Borelliose und Porphyrie.

5. Ausgewählte Kasuistiken

Kasuistik von K.Ak., * 3.5.1989

Die Entwicklung von K.Ak. verläuft bis zum Alter von 1½ Jahren unauffällig. Die Anamnese der zwei Geschwister ist leer, einzig der Vater klagt gelegentlich über Bauschmerzen, allerdings ohne Fieber.

Mit 18 Monaten beginnt die Symptomatik mit Bauchschmerzen und Fieber. Das Intervall zwischen den Anfällen beträgt zunächst ca. drei Monate, wird dann jedoch immer kürzer. Die Schmerzattacken halten für zwei Tage an und gehen von selbst weg. Im Jahr der Erstmanifestation wird das Kind stationär in der Städtischen Kinderklinik Höchst behandelt, hier wird der Verdacht auf eine Porphyrie ausgesprochen. Die Diagnose eines familiären Mediterranen Fiebers wird erst im Alter von 2 ½ Jahren in der Türkei gestellt. Zu dieser Zeit erhält der Junge Colchicin. Bei Fieber wird die übliche Dosis von 1 Tablette auf 3 X 1 täglich erhöht, um dann in Intervallen von zehn Tagen langsam wieder auf 1 Tablette reduziert zu werden. Die Intervalle zwischen den Schmerzzuständen werden länger, von drei auf sechs Wochen. Die Schmerzintensität und die Fieberstärke bleiben gleich.

Bei einem stationären Aufenthalt im Alter von 2 10/12 in der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt wird die Diagnose des familiären Mittelmeerfiebers jedoch nicht akzeptiert und das Colchicin abgesetzt. In einer zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Rektumbiopsie findet sich kein Amyloid.

Das Colchicin wird von den Eltern jedoch weitergegeben.

Im Alter von 4 7/12 wird das Kind in der Deutschen Klinik für Diagnostik vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt beträgt das schmerzfreie Intervall ca. 3 Wochen. Die Aufnahme erfolgt zur erneuten Sicherung der Diagnose familiäres Mittelmeerfieber.

Der körperliche Untersuchungsbefund zu diesem Zeitpunkt ist unauffällig. Es werden unter anderem eine Porphyrie und ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen.

Hinweise für eine Niereninsuffizienz ergeben sich keine.

Die typische Anamnese, der Ausschluß anderer Ursachen, sowie das Ansprechen auf Colchicin läßt die Diagnose des familiären Mittelmeerfiebers als sicher erscheinen.

Um die Anfallsfrequenz möglichst niedrig zu halten und um ein Auftreten einer Amyloidose zu verhindern wird zur Fortführung der Colchicintherapie geraten.

Kasuistik von G.Ar., *2.5.1985

In der Familienanamnese von Goekhan sind zwei Fälle von familiärem Mittelmeerfieber bekannt. Der Vater leidet seit 7 Jahren an einer Nierenamyloidose mit Proteinurie, dessen Bruder war lange Zeit dialysepflichtig und wurde 1989 transplantiert. Bis August 1991 verläuft die Anamnese von Goekhan unauffällig. Zu diesem Zeitpunkt klagt der Junge über Schmerzen im Rücken und in den Schultern, er ist appetitlos und hat Fieber. Am 26.8.1991 treten zusätzlich Rötung und Schwellung beider Hoden und Schmerzen auf. Es erfolgt die stationäre Aufnahme wegen des Verdachts einer Hodentorsion und die operative Freilegung der Hoden. Intraoperativ retorsiert der Hoden spontan und kann erhalten werden.

Im postoperativen Verlauf kommt es immer wieder zu kurzen Fieberattacken mit Temperaturen bis 39,5 °C. Begleitend treten Schmerzen im Bereich der Schulter und ein quaddelförmiges Exanthem auf. Des weiteren wird in der Echokardiographie zu diesem Zeitpunkt eine Perikarditis mit einem geringen Perikarderguß gesehen. Eine Behandlung erfolgt zunächst mit Rocephin und ASS. Am 13. Tag wird zusätzlich mit Cortison 2,5

mg/kg/Tag therapiert. In der zweite Woche normalisieren sich diese Befunde und die Beschwerden gehen zurück.

Unter dem Verdacht eines familiären Mittelmeerfiebers wird Ätiocholanolon im Serum bestimmt, dies fällt jedoch negativ aus.

Juli 1992 wird Goekhan in die DKD zur Bestätigung des Verdachts auf FMF und zur Nierenfunktionsprüfung überwiesen. Ob in der Zeit von Oktober 1991 bis Juni 1992 erneut Attacken aufgetreten sind, ist nicht ersichtlich.

Der Patient ist zum Aufnahmezeitpunkt beschwerdefrei, die körperliche Untersuchung ergibt keine Auffälligkeiten. An pathologischen Laborparameter wird gemessen: CRP 4,7 mg/dl; C3 193 mg/dl; C4 35,4 mg/dl (Werte erhöht); Fibrinogen 4,4 g/l (Wert erhöht); Eisen 31 µg/dl (40-150) bei normalem Ferritin. Die durchgeführte Rektumbiopsie ergibt keinen Hinweis auf Amyloidose. Die Nierenfunktionsprüfung ist unauffällig.

Für ein FMF spricht die Familienanamnese, sowie die begleitend aufgetretene Perikarditis und der Schulterschmerz. Insbesondere die Restitutio ad integrum ist typisch für das familiäre Mittelmeerfieber.

Ein Normalwert für Ätiocholanolon widerspricht der Diagnose familiäres Mittelmeerfieber nicht.

Die Anamnese ist typisch für das familiäre Mittelmeerfieber, da die Häufigkeit der Attacken jedoch unklar ist, wird empfohlen das Kind eingehend zu beobachten, um bei rezidivierenden Attacken die Colchicintherapie auf feste Füße zu stellen.

Kasuistik von B.Da., *10.01.88

Der Junge stammt aus einer bisher gesunden türkischen Familie. Er selbst klagt seit Mitte 1990 über Bauchschmerzattacken, welche zunächst im Abstand von etwa 6 Wochen auftreten, zuletzt sind die Abstände mitunter kürzer. Die Bauchschmerzen werden von Fieber begleitet.

Im Dezember 1991 wird Dalyan wegen einer Bronchitis und Pleuritis für kurze Zeit stationär aufgenommen. Die Beschwerden mit Fieber, Husten und Bauchschmerzen klingen hier sehr bald ab.

Im Januar 1992 wird der Patient erneut stationär behandelt. Er klagt über Bauchschmerzen, Fieber und Schmerzen in der rechten Schulter.

Bei den Laborparametern fällt hier unter anderem die erhöhte BSG, sowie das erhöhte CRP auf.

Die Beschwerden bilden sich nach wenigen Stunden wieder vollständig zurück. Ein im freien Intervall durchgeführter Metaraminol Provokationstest ist negativ.

Am 5. und 10. Kliniktag treten aus völligem Wohlbefinden heraus plötzlich Fieber und heftige Bauchschmerzen auf. Die Beschwerden verschwinden innerhalb weniger Stunden.

Im November 1992 erfolgt die Einweisung des Kindes in die deutsche Klinik für Diagnostik in Wiesbaden zur Abklärung der zuvor gestellten Verdachtsdiagnose familiäres Mittelmeerfieber.

Außer einer erhöhten BSG, sowie einem erhöhtem CRP sind alle Laborparameter im Normbereich.

Die durchgeführte Rektumbiopsie ergibt keinen Hinweis auf Amyloidose. Unter anderem werden ausgeschlossen:

M. Meulengracht, eine Lipidstoffwechselstörung, eine Leberaffektion, eine Laktoseintoleranz, eine Zöliakie, eine Kuhmilchproteinintoleranz.

Die in der Anamnese geschilderte Anfallssymptomatik läßt, insbesondere bei Ausschluß anderer Ursachen, die Diagnose familiäres Mittelmeerfieber zu. Ein negativer Metaraminol Test widerspricht dieser Annahme nicht. Eine versuchsweiser Gabe von Colchicin über z.B. 6 Monate und die genaue Beobachtung von Beschwerden kann den Verdacht erhärten.

Kasuistik von L. Wa., *16.06.84

Lama ist ein im Juni 1984 geborenes aus Syrien stammendes Mädchen. In der Familienanamnese von Lama findet sich eine Tante mütterlicherseits, welche seit ihrem 24. Lebensjahr über rheumatische Beschwerden in Knien und Knöcheln klagt. Ansonsten ist die Familienanamnese leer.

Lama hat seit ihrem ersten Lebensjahr immer wieder rezidivierende Schmerzen in den Beinen. Die Knöchel seien dann auch geschwollen.

Ab dem 5. Lebensjahr kommen nun noch Schmerzen im Thorax hinzu, die sowohl rechts, wie auch links lokalisiert sein können. Die Schmerzen in den Gelenken treten zurück. Der Thoraxschmerz beherrscht nun das Bild. Die Symptome werden meist von Fieber von $38,5^{\circ}\text{C}$ - $39,5^{\circ}\text{C}$ begleitet und dauern 2 -3 Tage. Teils ist

der Schmerz so stark, daß Lama nur im Sitzen schlafen kann. Alle 10 - 14 Tage wiederholen sich die Beschwerden. Im Sommer 1992 tritt eine Schmerzattacke im Nacken und den Armen auf, zu diesem Zeitpunkt wird in Syrien die Diagnose Mittelmeerfieber gestellt. Eine eingeleitete Therapie mit 2 mal 0,5 mg Colchicin pro Tag führt zur deutlichen Besserung, bis hin zum Verschwinden der Beschwerden. Nachdem die Therapie zeitweise nur noch unregelmäßig durchgeführt wird, sind die Beschwerden nun wieder vorhanden, jedoch etwas kürzer und mit geringerer Temperaturerhöhung.

Im Juni 1993 wird Lama in der DKD mit der Verdachtsdiagnose FMF vorgestellt.

Der körperliche Untersuchungsbefund ist unauffällig.

Von den erhobenen Laborparametern sind auffällig:

- BSG mit 26/52 mm beschleunigt.
- CRP mit 2 mg/dl leicht erhöht.
- Serum Eisen mit 15 ug/dl leicht erniedrigt bei normalem Ferritin mit 29 ng/ml und Transferrin mit 343 mg/dl.
- Bei den serologischen Untersuchungen lediglich mikrosomale AK mit 364 U/ml erhöht (Norm < 50).
- Antistrept. Titer mit 210 U/ml grenzwertig.
- Ein vorliegender Arztbrief des German medical centers in Abu Dhabi berichtet von einem stark positivem Ausfall des Tests für Serum Amyloid A.

Die Berechnung der Nierenfunktion ergibt ausschließlich innerhalb des Normbereichs liegende Werte. Bei der abdominellen Sonographie wird eine mäßige Milzvergrößerung, sowie eine geringe Erweiterung des rechten Nierenbeckens (ohne Krankheitswerte) festgestellt.

Eine durchgeführte Rektumbiopsie zeigt in der Kongorotfärbung kein Anhalt für Amyloidose.

Epikrise: Bei der Patientin lassen sich für das FMF typische Befunde erheben. Die Schmerzanamnese ist typisch, sowohl in Bezug auf die Lokalisation des Schmerzes, wie auch in Bezug auf die Dauer. Auch spricht die Besserung der Beschwerden unter Colchicintherapie für die Diagnose familiäres Mittelmeerfieber. Die nur mäßig veränderten Entzündungsparameter decken sich mit den Angaben aus der Literatur, in denen diese, wenn überhaupt, nur im akuten Anfall als leicht erhöht angegeben werden. Als wichtiger Hinweis dient auch das erhöhte SAA, welches sehr häufig bei Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber gefunden wird.

Das in der Rektumbiopsie kein Amyloid gefunden wurde, widerspricht der Diagnose familiäres Mittelmeerfieber nicht. Insbesondere bei normaler Nierenfunktion wäre eine Beteiligung des Darms sicherlich die Ausnahme.

Auch unter Einbeziehung des Herkunftslandes der Patientin ist die Diagnose des FMF als ziemlich sicher anzusehen. Im Sinne einer positiven Familienanamnese kann die Gelenkerkrankung der Tante gewertet werden.

Es wird eine Steigerung der Colchicin Dosis auf 3 mal 0,5 mg/Tag empfohlen und die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme des Medikaments betont.

6. Diskussion

In der Untersuchung wurde das Krankheitsbild des familiären Mittelmeerfiebers bei Betroffenen in Hessen und Rheinland-Pfalz näher untersucht.

Hier interessierte insbesondere, in wie weit das familiäre Mittelmeerfieber in den beiden Bundesländern bei den Ärzten bekannt ist, ob der Ausprägungsgrad im Vergleich zu den Ursprungsländern variiert und ob eine erfolgreiche Therapie durchgeführt wird.

Um zu beurteilen, in wie weit das FMF bei den niedergelassenen Kinderärzten bekannt ist, sollte versucht werden, eine diagnostische Dunkelziffer zu errechnen. Die im Erhebungsgebiet gefundene Zahl an erkrankten Kindern sollte der anhand von Literaturangaben errechneten gegenüber gestellt werden. Verlässliche Zahlen zur Prävalenz bei den betroffenen Bevölkerungsgruppen sind jedoch nur unzureichend. Auch bei gezielter intensiver Literaturrecherche war es nicht möglich, Daten zur Prävalenz des familiären Mittelmeerfiebers in den jeweiligen Herkunftsländern zu erheben. Einzig aus Israel liegen Informationen vor, welche jedoch nur die dorthin eingewanderten Bevölkerungsgruppen berücksichtigen. Diese Auswahl von Menschen aus einem Land kann jedoch nicht sicher als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung im Ursprungsland angesehen werden. Insbesondere unterliegt die Gruppe, welche nach Israel ausgewandert ist, anderen Selektionsmerkmalen (jüdischer Glaube) wie die in Deutschland wohnende. Die aus Israel vorliegenden Zahlen¹ zur Prävalenz sollen jedoch zur Berechnung eines Näherungswertes dienen.

	Anzahl	Prävalenz	zu erwarten	gemeldet
Türkei	81731	1:1000	81,7	16

		38		
Algerien	253	1: 700	0,2	0
Marokko	9821	1: 700	6,9	3
Tunesien	1314	1: 700	0,9	0
Armenien	34	1: 187	0,0006	3

Tab. 2: Es wird aus der Anzahl der im Erhebungsgebiet gemeldeten Ausländerkinder die zu erwartende Zahl der am familiärem Mittelmeerfieber erkrankten Kinder errechnet. Diesen Zahlen wird die Anzahl der als erkrankt gemeldeten Kinder gegenüber gestellt.

Setzt man die unter o.g. Bedingungen gefundenen Zahlen in Bezug zu den in Hessen und Rheinland-Pfalz lebenden Ausländern, so ergibt sich eine errechnete Zahl von 89,7 am familiären Mittelmeerfieber erkrankten Kindern. In der Umfrage tatsächlich gefunden wurden 28 Patienten. Aus einer Arbeit von Sohar² weiß man, daß das familiäre Mittelmeerfieber bei Juden weit häufiger vorkommt als bei Nicht-Juden. Der größte Teil der in Deutschland wohnenden Ausländer mediterraner Herkunft gehört nicht der ethnischen Gruppe der sephardischen Juden an, so daß oben errechnete Zahl für den deutschen Raum sicher deutlich nach unten korrigiert werden muß.

Auf Grund der bereits genannten Einschränkungen ist es nicht gestattet hieraus eine exakte diagnostische Dunkelziffer zu errechnen. Berücksichtigt man, daß eine Umfrage nie alle Fälle aufdecken kann, so werden in Hessen und Rheinland-Pfalz sicherlich mehr Kinder mit FMF behandelt als die genannten 28. Auch wenn genaue Zahlen einer Überprüfung nicht standhalten, so läßt sich doch sagen, daß höchstwahrscheinlich weit mehr als die Hälfte der zu erwartenden Patienten diagnostiziert wurden.

Betrachtet man die Zeit, welche zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung vergeht, so findet sich ein mittlerer Zeitraum

von 2,2 Jahren. Insgesamt wurde das Intervall bei 13 Patienten genannt, hierbei verging in zwei Fällen weniger ein Jahr bis zur Diagnosestellung, in einem Fall dauerte es 11 Jahre. In der ersten Dekade erkrankten 10 von 13 Patienten, dies entspricht den Angaben von Sohar, welcher in einer Übersichtsarbeit berichtet, daß zwei Drittel der Kinder in der ersten Dekade erkrankten.² Wie viel Zeit typischerweise zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung vergeht, ist der Literatur nicht zu entnehmen.

Als führendes Symptom schwankte das Fieber zwischen 38,2° C und 40,5° C. Die Dauer bewegte sich zwischen 1 und 6 Tagen, der Mittelwert 2,8 Tage.

Sowohl die gefundene Höhe des Fiebers, wie die Häufigkeit und Dauer der Attacken entspricht den Daten aus der Literatur.^{2,4,6} Bei den übrigen Symptomen fällt auf, daß diese ausschließlich seltener vorkommen als in der Literatur beschrieben.

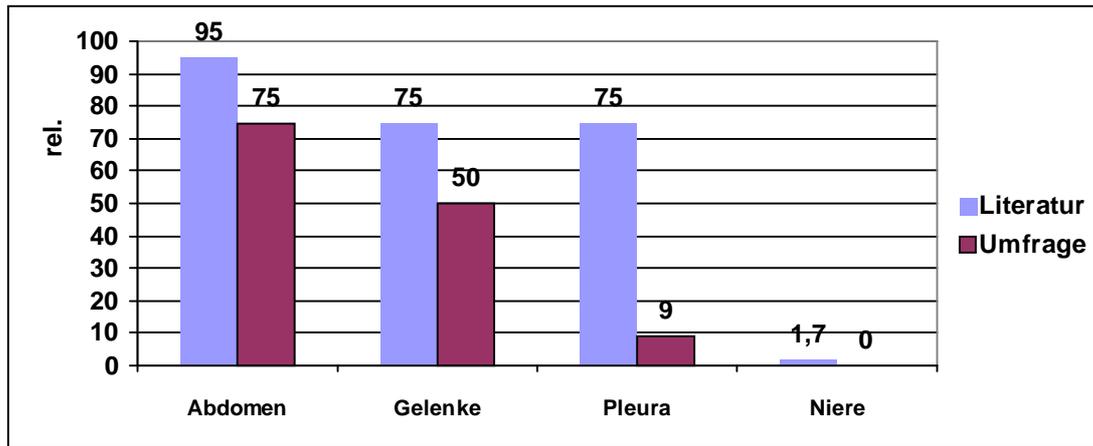
Eine akute abdominelle Schmerzsymptomatik im Sinne einer Peritonitis wird in der Literatur mit 95% angegeben.³ Mit 75% in der Untersuchung waren hier deutlich weniger Kinder betroffen.

Eine Gelenkbeteiligung wird in der Literatur^{2,3} für ca. 75% der Kinder gefunden, auch hier sind in der Erhebung weniger der Kinder davon betroffen (50%). Noch gravierender ist der Unterschied bei der Pleuritis. Während nach o.g. Literatur 75% der Kinder hiervon betroffen sind, traf das bei uns nur in 9% der Fälle zu.

Kein von uns beobachtetes Kind litt unter einer Proteinurie, oder gar einer manifesten Niereninsuffizienz. 1,7 % werden in der Literatur für Nierenschäden bei guter Compliance angegeben,

bei schlechter Compliance tritt sogar in 48,9 % eine Proteinurie auf.¹⁴

Abb. 6: Es werden die relativen Häufigkeiten typischerweise symptomatischer Organsysteme gegenübergestellt, wie sie sich



aus der Umfrage und der Literatur ergeben.

Die in der Literatur gemachten Angaben beziehen sich oft auf Verläufe ohne Therapie, oder nicht angegebener Compliance.

Die 13 Kinderärzte, welche zu einer Colchicintherapie Stellung nehmen, führen diese in 12 Fällen durch. Die Tatsache, daß in den meisten Fällen eine Colchicintherapie durchgeführt wird, mag der Grund dafür sein, daß die das familiäre Mittelmeerfieber begleitenden Symptome seltener auftreten und auch eine Nierenbeteiligung nicht auftritt.

Die gegebene Dosis von 1-2 mg/Tag entspricht auch den in der Literatur gemachten Angaben.¹⁶ Wenn man die Patienten, für welche keine Rückmeldung über den Therapieerfolg vorliegen, nicht berücksichtigt, gilt für die Patienten, welche Colchicin regelmäßig einnehmen die gleiche gute Erfolgsquote (90%), wie man sie auch in der Literatur findet.¹⁶

Von den genannten Begleiterkrankungen sind in der Literatur insbesondere die Splenomegalie und die Perikarditis in Bezug zum familiären Mittelmeerfieber zu bringen.^{1,2} Die an gleicher Stelle genannte Purpura Schönlein Hennoch wurde in keinem Fall genannt.

Bei der Frage nach Fehldiagnosen wurde am häufigsten die Appendicitis genannt. Diese Fehldiagnose ist für das Krankheitsbild geradezu typisch. Nach Barakat werden 25-55% der Patienten mit FMF unnötigen Laparotomien unterzogen.⁹ Meyerhoff berichtet darüber, daß in einer großen Familie sich 49 von 55 Patienten einer Appendektomie unterzogen, wobei nur 5 Wurmfortsätze eindeutig pathologisch verändert waren, in 17 Fällen war die Appendix nur verdächtig.³¹ Dies bedeutet, daß in mindestens 27 Fällen (55%) die Appendektomie ohne pathologisches Korrelat erfolgte.

Die gefundenen Daten lassen den Schluß zu, daß das familiäre Mittelmeerfieber bei den niedergelassenen Kinderärzten bekannt ist und eine suffiziente Therapie stattfindet. Allerdings vergeht oft eine recht lange Zeit zwischen dem Auftreten der Symptome und Diagnosestellung. Das Maximum lag bei fast 11 Jahren. Dies mag Hinweis dafür sein, daß die Diagnose familiäres Mittelmeerfieber nicht frühzeitig in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen wird.

Da es keinen sicheren Test oder einen spezifischen Laborparameter gibt, muß die Diagnose nach Ausschluß anderer Ursachen an Hand typischer Verlaufsmerkmale erfolgen.

Als typisch kann gelten:

- Hinweise in der Familie auf „Rheuma“ , Nierenversagen oder familiäres Mittelmeerfieber
- Fieber zusammen mit Bauchschmerz oder Gelenkbeschwerden oder Pleuraschmerzen
- rezidivierende Beschwerden ohne zwingende Chronizität
- bereits erfolgte, jedoch nicht zutreffende Diagnose einer Appendicitis oder einer rheumatischen Erkrankung
- Herkunft des Kindes aus den Ländern des Mittelmeerraumes

Liegt der Verdacht familiäres Mittelmeerfieber vor, so sollte eine probatorische Gabe von Colchicin mit 1-2 mg pro Tag erfolgen. Bessern sich hierunter die Beschwerden, eine komplette Remission ist nicht erforderlich, muß ein Auslaßversuch unternommen werden.

Treten jetzt wieder Beschwerden auf, kann die Diagnose als ausreichend sicher gelten. Die Gabe von Colchicin muß auf Lebenszeit empfohlen werden.

Eine Unterbrechung der Colchicingabe in der Schwangerschaft ist jedoch zwingend angezeigt.

Auf dem Weg zur Diagnose kann es sehr hilfreich sein, die Eltern zu bitten einen Kalender anzulegen, in welchem die Symptome und deren Dauer niedergeschrieben werden.

7. Zusammenfassung

Bei dem familiären Mittelmeerfieber handelt es sich um eine Krankheit, welche in den betroffenen Ländern eine ähnlich hohe Prävalenz aufweist, wie bei uns z.B. die Zöliakie.

Daher ist es wichtig, auch im klinischen Alltag differentialdiagnostisch das FMF mit einzubeziehen.

Zwei Drittel der Patienten erkranken bis zum 10. Lebensjahr, 90% bis zum 20. Lebensjahr. Das immer anzutreffende Symptom ist Fieber bis über 39 °C, welches nach wenigen Tagen wieder zurückgeht. Diese Fieberschübe kehren in nicht vorhersagbaren Abständen wieder. Vergesellschaftet ist der Fieberschub fakultativ mit verschiedenen Begleitsymptomen wie Bauchschmerz, Gelenkschmerz, Pleuritis und selten auch Perikarditis.

Die immer wiederkehrenden starken Bauchschmerzen mit Peritonitis führen dazu, daß die Kinder häufig laparotomiert und appendektomiert werden.

Die Arthritis tritt meist als Monoarthritis von Knie, Sprunggelenk, Hüftgelenk oder Schulter auf. In seltenen Fällen ist auch eine Chronifizierung der Beschwerden beschrieben, was zur Arthrose bis hin zur Notwendigkeit des künstlichen Gelenkersatzes führen kann.

Vital bedrohlich wird das FMF jedoch durch die Ausbildung einer Niereninsuffizienz bei Amyloidose. Diese tritt ohne Therapie in ca. 50% der Fälle nach 2 bis 7 Jahren auf.

In der Literatur zum FMF sind Beschreibungen des Krankheitsbildes nur aus den typischen Regionen und insbesondere aus Israel zu finden. Eine Übersicht über die

Ausprägung des FMF in Deutschland findet sich nicht. In der vorliegenden Arbeit wird aktuell nachgefragt, wie viele Kinder mit FMF bei den Kinderärzten in Hessen und Rheinland-Pfalz in Behandlung sind und wie sich das klinische Erscheinungsbild und die Therapie der Erkrankung darstellt.

In zwei Befragungen wurden die im Berufsverband der Kinderärzte zusammengeschlossenen Kinderärzte befragt.

Ca. 53% (389) der angeschriebenen Kinderärzte antworteten auf die Umfrage. Es wurde über 28 Kinder berichtet, welche wegen des FMF in Behandlung stehen.

Die Appendicitis wurde als Fehldiagnose am häufigsten genannt, dies entspricht den Angaben aus der Literatur, auch wurde in nachvollziehbarer Zahl eine familiäre Belastung angegeben.

Entsprechend dem Bevölkerungsanteil im Befragungsgebiet kam der überwiegende Teil (57%) aus der Türkei. Der Ausprägungsgrad der Krankheit variiert jedoch deutlich zu den in der Literatur gemachten Angaben. Die begleitenden Symptome treten insgesamt seltener auf, als wie in der Literatur beschrieben. Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Angaben in der Literatur sich eventuell auf nicht mit Colchicin therapierte Fälle beziehen, während fast alle von uns erfaßten Kinder rasch mit Colchicin behandelt wurden. Besonders erfreulich ist die Tatsache, daß keines der gefundenen Kinder unter einer Niereninsuffizienz leidet.

8. Literatur

- 1 Pras M., Zemer D., Langevitz P., Sohar E. (1985). Familial Mediterranean fever. In Dieppe P.A., Rheumatological medicine (913-917). Edinburgh: Churchill Livingstone
- 2 Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H. (1967). Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med, 43: 227-249
- 3 Benedict I., Kernbaum S., Burke M. (1991). Unexplained fever (235-236). Ann Arbor: CRC Press
- 4 Jacobs J.C. (1992). Pediatric Rheumatology for the Practitioner, 2nd ed (89-94). Berlin: Springer Verlag
- 5 Heller H., Sohar E., Sherf L. (1958). Familial Mediterranean fever. Arch Int Med, 102: 50-71
- 6 Böck A., Simbruner G. (1993). Monosymptomatisches familiäres Mittelmeerfieber als Ursache eines Fiebers unbekannter Ursache. Monatsschr Kinderheilkd, 141: 782-785
- 7 Majeed H.A., Barakat M. (1989). Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. Eur J Pediatr, 148: 636-641
- 8 Wolff S.M.(1995). Familiäres Mittelmeerfieber (paroxysmale familiäre Polyserositis). In Schmaitzl K.J.G., Harrisons Innere Medizin, 13. dt. Auflage (1963-1966). Berlin: Blackwell Wissenschaftsverlag
- 9 Barakat M.H., El-Sobki N.I., El-Khawad A.O., Gumma K.A., Fenech F.F. (1984). Diagnosing familial Mediterranean fever. Lancet, 1984/7: 41-42

- 10** Siegal S. (1964). Familial paroxysmal polyserositis. Analysis of fifty cases. *Am J Med*, 36: 893-918
- 11** Michaeli D., Pras M., Rozen N. (1966). Intestinal strangulation complicating familial Mediterranean fever (FMF). *Brit Med J*, 2: 30-32
- 12** Sohar E., Pras M., Gafni J. (1975). Familial Mediterranean fever and its articular manifestation. *Clin Rheumat Dis*, 1: 195-209
- 13** Pras M., Bronshpigel N., Zemer D., Gafni J. (1982). Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J*, 150: 22-26
- 14** Benson M., Wallace M. (1989). Amyloidosis. In Scriver R., *The metabolic basis of inherited diseases*, 6. Aufl. (2439-2457). New York: Mc Graw-Hill
- 15** Behrman R. (1992). The amyloid diseases. In Nelson W., Behrman R., Vaughan V., *Textbook of pediatrics*, 14. Aufl. (1762-1763). Philadelphia: W.B. Saunders Company
- 16** Zemer D., Pras M., Sohar E., Modan M., Cabili S., Gafni J. (1986). Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 16: 1001-1005
- 17** Levin M., Franklin E.C., Frangione B., Pras M. (1972). The amino acid sequence of a major non-immunoglobulin component of some amyloid fibrils. *J Clin Invest*, 51: 2773-2776
- 18** Levin M., Pras M., Franklin E.C. (1973). Immunologic studies of the major non-immunoglobulin protein of amyloid I. Identification and partial characterization of a related serum component. *J Exp Med*, 138: 373-380

- 19 Ben-Chetrit E. (1990). Autoantibodies in familial Mediterranean fever. *Br J Rheumatol*, 29(6): 459-461
- 20 Korish S., Livaneh A., Pras M., Schul V. (1991). Determination of autoantibodies in patients with familial Mediterranean fever and their first degree relatives. *J Rheumatol*, 18(4): 606-608
- 21 Ackermann Z., Ayesh S.K., Ferne M., Hochner-Celniker D. (1990). Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*, 150: 1289-1291
- 22 Knecht A., De Beer F.C., Pras M. (1985). Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med*, 102: 71-72
- 23 Siegal S.(1964). Familial paroxysmal peritonitis. Analysis of fifty cases. *Am J Med*, 36: 893-918
- 24 Winckelmann G.(1992). Atiocholanolon-Fieber? *Dtsch med Wschr* , 117: 961
- 25 Bondy P.K., Cohn G.L., Herrmann W. (1958). The possible relationship of etiocholanolone to periodic fever. *Yale J Biol Med*, 30: 395-401
- 26 Bartter F.C., Diller E., George J.M., Wolff S.M. (1969) Recurrent fever of unknown etiology: failure to demonstrate association between fever and plasma unconjugated etiocholanolone. *J Clin Invest*, 48: 558-563
- 27 Barakat M.H., El-Khawad A.O., Gumaa K.A., El-Sobki N.I., Fenech F.F. (1984). Metaraminol provocative test: a specific diagnostik test for familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1984/3: 656-657

- 28** Huppertz H.I., Michels H. (1988). Der Metaraminol-Provokationstest in der Diagnostik des familiären Mittelmeerfiebers. Monatsschr Kinderheilkd, 136: 243-245
- 29** Goldfinger S.E. (1972). Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med, 287: 1302
- 30** Famaey J.P. (1988). Colchicine in therapy. State of the art and new perspectives for an old drug. Clin Exp Rheumatol, 6: 305-317
- 31** Meyerhoff J. (1980). Familial Mediterranean fever: Report of a large family, review of the literature and discussion of the frequency of amyloidosis. Medicine, 59: 66-77
- 32** Mamou H., Cattan R. (1952). La maladie periodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliques de nephropathies). La semaine des Hopiteaux de Paris, 28: 1062-1070
- 33** Aksentijevich I., Gruberg L., Kastner D.L., Pras E., Pras M. (1992). Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med, 326: 1509-1513
- 34** Siegal S. (1945). Benign paroxysmal peritonitis. Ann Int Med, 22: 1-21

9. Anhang

Fragebögen und Anschreiben

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. S. W. Bender,
Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden, der mir mit großer
Geduld zur Seite stand.

Viele niedergelassene Kinderärzte waren bereit an der Umfrage
teilzunehmen, hierfür möchte ich mich sehr bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Landzettel, Kinderarzt in
Darmstadt, für die Unterstützung bei der Umfrage.

Dank auch an die statistischen Landesämter in Hessen und
Rheinland-Pfalz.

Lebenslauf

Name: Detlev Gissat

Geboren: 19.06.65, in München

Familienstand: verheiratet

Eltern: Wolfgang und Renate Gissat,
geb. Epple

Schulischer Werdegang: 1971 -1975 : Besuch der Grundschule
in Niedernhausen /Ts

1975 - 1976 : Gymnasialer Zweig der
Gesamtschule Kriftel/Ts

1976 - 1984 : Nach dem Umzug nach
Hofheim-Wallau, Besuch
der Oranienschule,
Gymnasium in Wiesbaden.

Schulabschluß: Juni 1984: Allgemeine Hochschulreife.

Zivildienst: Oktober 1984 bis März 1986:
Rettungsdienst beim Malteser
Hilfsdienst, Wiesbaden.

- Studium:** April 1986 bis Oktober 1992
 Medizinstudium an der Johannes
 Gutenberg Universität Mainz.
 Famulaturen: Anästhesie, Chirurgie,
 Innere Medizin und Pädiatrie.
 Praktisches Jahr: In Rüsselsheim,
 Wahlfach Pädiatrie.
- Hochschulabschluß:** Abschluß des Medizinstudiums mit der
 Gesamtnote 3 im Oktober 1992.
- Beruflicher Werdegang:** Nov. 1992 bis Mai 1995: Zuerst als
 Arzt im Praktikum, dann als
 Assistenzarzt in der Anästhesie
 im Diakonie Krankenhaus Simmern
 beschäftigt.
- Juni 1995 bis Feb. 1996: Im Werner-
 Forßmann Krankenhaus in Eberswalde
 als Weiterbildungsassistent
 angestellt.
- Seit Feb. 1996: Assistenzarzt im
 Diakonie Krankenhaus Schwäbisch Hall,
 Abteilung für Anästhesiologie und
 operative Intensivmedizin.
- Zusätzliche Kenntnisse
 und Erfahrungen:** Seit dem Zivildienst regelmäßig als
 Rettungssanitäter und Assistent
 eingesetzt.
- Im Studium auf der anästhesiolog.
 Intensivstation der Uniklinik Mainz
 als Pflegekraft tätig.
- Mit der Fachkunde Rettungsdienst als
 Notarzt tätig.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„ Zum Krankheitsbild des familiären Mittelmeerfiebers unter vorrangiger Berücksichtigung ausländischer Familien in Hessen und Rheinland-Pfalz“,

in dem Fachbereich Kinderheilkunde der Deutschen Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

unter Leitung von Prof. Dr. S.W. Bender

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Promotion angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt, den 1.11.1997