

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Eine detaillierte elektrokardiographische Analyse
bei Patienten mit Morbus Fabry und
deren klinische Deutung**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tanja Hartmann

aus Greußenheim

Würzburg, März 2017

Referent: Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Koreferent: Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Für Julian

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 <i>Morbus Fabry</i>	1
1.2 <i>Kardiale Beteiligung bei Morbus Fabry (Fabry-Kardiomyopathie)</i>	3
1.3 <i>Überblick über die Literatur</i>	5
1.4 <i>Fragestellung der Arbeit</i>	6
2 Physikalische Grundlagen des Elektrokardiogramms und der Echokardiographie	8
2.1 <i>Geschichte und Entwicklung des Elektrokardiogramms</i>	8
2.2 <i>Erläuterungen der EKG-Ableitungen</i>	9
2.3 <i>Erklärung der EKG-Kurve</i>	10
2.4 <i>Verschiedene Formen des EKGs</i>	12
2.4.1 <i>Ruhe-EKG</i>	12
2.4.2 <i>Langzeit-EKG</i>	13
2.4.3 <i>Belastungs-EKG</i>	13
2.5 <i>Echokardiographie</i>	14
2.5.1 <i>Grundlagen M-Mode und B-Bild</i>	15
2.5.2 <i>Dopplerprinzip</i>	15
2.5.3 <i>Gewebe-Doppler</i>	16
2.5.3.1 <i>Allgemeines</i>	16
2.5.3.2 <i>Strain Rate Imaging</i>	16
3 Methoden	17
3.1 <i>Studienpopulation</i>	17
3.1.1 <i>Klinische Untersuchungen in der Studienpopulation</i>	17
3.2 <i>Ruhe-EKG</i>	18
3.3 <i>Langzeit-EKG</i>	20
3.4 <i>Ergometrie</i>	21
3.5 <i>Echokardiographie</i>	22
3.6 <i>Fibrosediagnostik</i>	23

3.7 <i>Einteilungen</i>	24
3.8 <i>Statistik</i>	24
4 Ergebnisse	25
4.1 <i>Klinische Daten</i>	25
4.2 <i>Ruhe-EKG</i>	26
4.2.1 <i>Auswertung der Baseline-Daten</i>	26
4.2.2 <i>Auswertung der Follow-up Daten</i>	27
4.2.3 <i>Einteilung nach Fibrose</i>	29
4.2.4 <i>Korrelationen</i>	30
4.2.5 <i>LE-Nachweis mittels EKG</i>	33
4.3 <i>Belastungs-EKG</i>	34
4.4 <i>Langzeit-EKG</i>	35
5 Diskussion	39
5.1 <i>Gesamtkollektiv</i>	39
5.2 <i>Einordnung in die bisherige Literatur</i>	40
5.3 <i>Frühe Marker der Kardiomyopathie</i>	42
5.4 <i>End-Stage</i>	43
5.5 <i>Einfluss der Enzyersatztherapie</i>	43
5.6 <i>Schlussfolgerung</i>	44
6 Zusammenfassung	46
7 Anhang	48
7.1 <i>Abkürzungsverzeichnis</i>	48
7.2 <i>Literaturangaben</i>	50

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Morbus Fabry

Bei Morbus Fabry handelt es sich um eine X-chromosomal rezessiv vererbare lysosomale Speicherkrankheit [1]. Ursache ist eine Mutation unterschiedlicher Genese (missense-/nonsense-Mutation, Deletion, Insertion, Duplikation, Splicing oder komplette Neuordnung) im α -Galaktosidase A-Gen, welches sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms befindet (Xq22) [2]. Folge dieser Mutationen ist eine verminderte bis fehlende Aktivität der α -Galaktosidase A. Im Normalfall spaltet dieses Enzym α -Galaktosyl-Bindungen in neutralen Glykosphingolipiden, essentiellen Bestandteilen der Plasmamembranen, bei ihrem Abbau [1]. Im Falle des Morbus Fabry kommt es durch diesen Enzymmangel zur Akkumulation von Glykosphingolipiden, vor allem von Globotriaosylceramiden, in den Lysosomen verschiedener Organsysteme [3]. Somit manifestiert sich der Morbus Fabry als Multisystemerkrankung, welche vor allem das Herz, die Nieren, die Augen, die Haut und das Nervensystem betrifft [4]. In der Niere finden sich hauptsächlich in den Podozyten und im distalen Tubulusepithel GL3-Ablagerungen, wodurch die Proteinurie und Isothenurie der Patienten erklärt werden kann. Sekundär treten diese Ablagerungen auch im Gefäßendothel, Mesangium und im Interstitium auf [1, 5]. Dies führt zur fortschreitenden Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Am Auge zeigt sich häufig eine Cornea verticillata, welche durch GL3-Ablagerungen in den basalen Epithelzellen hervorgerufen wird [1, 6]. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung finden sich diese Ablagerungen auch in der Linse. Dies kann zur Manifestation eines Fabry-Katarakts führen [6]. Das Hauterscheinungsbild ist häufig durch genitale, umbilicale und lumbale Angiokeratome geprägt. Zusätzlich leiden die Patienten unter einer Hypobeziehungsweise Anhidrose [1, 7]. Eine schlechte Temperaturregulation und somit eine verminderte Belastbarkeit können die Folge sein. Eine neurologische Beteiligung in Form von Akroparästhesien zeigt sich häufig schon in der Kindheit [1, 8]. Die Patienten berichten über brennend stechende Schmerzen in Händen und Füßen, welche durch Stress, Anstrengung, Temperaturänderung oder Infekte

getriggert werden. Dies führt oft zu einer Beeinträchtigung der epikritischen Sensibilität und der Temperatursensibilität. Im zerebrovaskulären Bereich findet sich eine multifokale Beteiligung kleiner Gefäße. Dies führt zu Übelkeit und Erbrechen, sowie zu Schwindel und Kopfschmerzen. Weiterhin treten transitorische ischämische Attacken bis hin zum Apoplex auf [1, 8]. Ein auftretender Tinnitus oder Hörminderungen können auf eine cochleäre Dysfunktion zurückgeführt werden. Des Weiteren leiden die Patienten unter uncharakteristischen abdominellen Beschwerden, wie Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust.

Meist treten die ersten Symptome bereits im Kindesalter auf [1]. Hier zeigen sich vor allem Akroparästhesien, Angiokeratome, Hypo-/Anhidrose, eine Cornea verticillata, sowie gastrointestinale Symptome. Erst im weiteren Krankheitsverlauf kommen kardiale, nephrologische und neurologische, sowie zerebrovaskuläre Manifestationen und Symptome hinzu [1, 5-7]. Bedeutend ist ebenfalls, dass Frauen aufgrund ihrer Heterozygotie und ihrer schwankenden Restenzymaktivität starke Unterschiede im Phänotyp zeigen können [1, 8]. Hierdurch sind auch mildere Verlaufsformen erklärbar. Männliche Patienten hingegen erkranken früher und weisen meist das Vollbild der Symptome mit einer raschen Progredienz auf [1, 8].

Epidemiologische Daten weisen eine große Schwankungsbreite auf. Die Inzidenz wird auf 1:40 000 – 60 000 unter männlichen Patienten geschätzt [1].

Morbus Fabry wurde erstmalig 1898 unabhängig von William Anderson und Johannes Fabry anhand von „Angiokeratoma corporis diffusum“, einer rötlich-fleckigen makulopapulösen Hautläsion, beschrieben [1, 9, 10]. Innerhalb der nächsten 40 Jahre wurden zusätzlich neurogene, kardiale, ophtalmologische und weitere Organmanifestationen beschrieben [1]. Erst 1965 gelang es Hashimoto mit Hilfe der Elektronenmikroskopie Einschlusskörperchen in den verschiedensten Geweben zu extrahieren. Er detektierte sie als Lysosomen [11]. Ebenso stellte er einen Zusammenhang zu Morbus Fabry her und vermutete eine lysosomale Enzymstörung mit genetischer Ursache hinter dem gesamten Symptomenkomplex. Noch im selben Jahr gelang es Opitz den ursächlichen Gendefekt auf dem langen Arm des X-Chromosoms nachzuweisen. 1967 konnte schließlich durch Brady et al.

eine verminderte Galaktosidase A-Aktivität mit anschließender Substratakkumulation als Krankheitsätiologie des Morbus Fabry nachgewiesen werden [1, 12].

1.2 Kardiale Beteiligung bei Morbus Fabry (Fabry-Kardiomyopathie)

Neben der nephrologischen steht die kardiale Organbeteiligung beim Morbus Fabry im Vordergrund [4]. Sie ist von entscheidender prognostischer Bedeutung und manifestiert sich vorwiegend am Herzmuskel, den Herzklappen sowie dem Reizleitungssystem [13]. Im Durchschnitt finden sich bei Männern erste Veränderungen im 28. Lebensjahr, bei Frauen jedoch erst 10 Jahre später [1].

Die progrediente Herzinsuffizienz steht im Vordergrund der kardialen klinischen Befunde. Sie manifestiert sich in Form von Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Dyspnoe. Ferner berichten die Patienten über Palpitationen und pectanginöse Beschwerden [1]. Als Ursache liegt eine deutliche linksventrikuläre Hypertrophie zu Grunde, welche im Verlauf deutlich progredient ist. Sie unterscheidet sich von Hypertrophien bei anderen infiltrativen Kardiomyopathien durch eine ausgeprägte Mitbeteiligung der Papillarmuskeln [14, 15]. Des Weiteren handelt es sich hier scheinbar um eine echte Hypertrophie, da nur 1-3% der Muskelmasse durch die Ablagerung von Globotriaosylceramiden verursacht wird [16]. In der Echokardiographie sind diastolische Wandstärken bis 20 mm nachweisbar. Der Durchschnitt beträgt beim männlichen symptomatischen Patienten etwa 14 mm [17]. Typischerweise normal ist die Ejektionsfraktion, welche Auskunft über die globale linksventrikuläre Herzfunktion gibt [16, 17]. Um die Sensitivität der Untersuchung zu erhöhen, bedient man sich der Funktion des Gewebe-Dopplers für eine genauere Quantifizierung der linksventrikulären Funktion. Hiermit lässt sich nachweisen, dass die longitudinale systolische Funktion in der lateralen Wand bereits reduziert ist, noch bevor eine Hypertrophie nachweisbar ist [17]. Oft wird die Fabry-Kardiomyopathie noch den restriktiven Kardiomyopathieformen zugeordnet, obwohl in der diastolischen Funktion kein restriktives Füllungsprofil erkennbar ist. Im frühen Stadium zeigen die Patienten eine normale diastolische Funktion und entwickeln erst im Verlauf eine diastolische Compliancestörung [14, 16, 17]. Des Weiteren kann durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie in

fortgeschrittenen Stadien eine Fibrosierung im basalen posterolateralen Segment mit Hilfe des late enhancements nachgewiesen werden [18]. Mittlerweile ist dies auch echokardiographisch im Gewebe-Doppler durch ein Double-Peak-Zeichen erkennbar [19].

Neben der linksventrikulären Hypertrophie besteht häufig eine milde Herzklappenbeteiligung, welche sich im frühen Stadium in Form einer leichten Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz äußert. Bisweilen ist im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine deutliche Trikuspidalklappeninsuffizienz zu beobachten [20]. Insgesamt betrachtet, trägt die valvuläre Beteiligung bei Morbus Fabry kaum zur Gesamtmorbidität bei [21].

Ferner ist auch eine Mitbeteiligung des Reizleitungssystems von nicht unerheblicher Bedeutung. Sie äußert sich beispielsweise in Form von atrioventrikulären Überleitungsstörungen. In der Literatur wird häufig von einer Verkürzung des PQ- beziehungsweise PR-Intervalls als Früh- oder Übergangsphänomen berichtet [22-24]. Außerdem kann im fortgeschrittenen Stadium auch ein kompletter atrioventrikulärer Block auftreten [16, 22]. Außerdem kann man häufig einen verbreiterten QRS-Komplex finden, welcher am ehesten durch die linksventrikuläre Hypertrophie erklärt werden könnte [25, 26]. Ebenfalls fallen T-Wellen Negativierungen und ST-Streckensenkungen auf [13, 27]. Im Rahmen von Herzrhythmusstörungen sind sowohl Tachy- als auch Bradyarrhythmien beschrieben [1, 28]. In weiter fortgeschrittenen Stadien wurden zudem vermehrt ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen beschrieben. Maligne Rhythmusstörungen, wie ventrikuläre Salven, wurden bisher nur im Endstadium der Fabry-Kardiomyopathie beobachtet [13, 25].

Als kausale Therapie steht die extrakorporale Produktion des Enzyms α -Galaktosidase A und die anschließende Infusion zur Verfügung [29]. Schiffmann et al. konnte in einer der ersten Patientenstudien zeigen, dass es sowohl zu einer Substratreduktion in Leber und Niere, als auch einer Verbesserung der Fähigkeit zu Schwitzen kommt. Ebenso wird auch eine Schmerzreduktion erreicht [30]. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Enzymersatztherapie auch einen positiven Effekt auf die kardiale Beteiligung hat [26]. Jastrzebski et al. konnte in einem Fallbericht feststellen, dass Verkürzungen der PQ-Zeit durch die

Anwendung der Enzyersatztherapie reversibel zu sein scheinen [31]. Auch die Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen könnte durch diese Therapieform reduziert werden [32].

1.3 Überblick über die Literatur

Die kardiale Beteiligung bei Morbus Fabry ist, wie bereits erwähnt, eine sehr häufige Krankheitsmanifestation und hat zudem gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten. Aus diesem Grund finden sich in der Literatur hierzu zahlreiche Veröffentlichungen. Viele dieser Publikationen beschäftigen sich jedoch mit der Morphologie der Herzbeteiligung, im engeren Sinne mit der Hypertrophie- und Fibrosediagnostik im Echokardiogramm und in der Magnetresonanztomographie. Es gibt nur wenige größere Studien, die auf die Thematik EKG und Morbus Fabry fokussiert sind. Im Blickpunkt früherer Studien stand meist ein verkürztes PR/PQ-Intervall. Dieses wurde erstmals von Roudebush et al. im Jahre 1973 bei drei Brüdern mit Morbus Fabry beschrieben [24]. 1986 beschrieb Efthimiou et al., dass in der Frühphase der Erkrankung bei Männern ein kurzes PR-Intervall in Kombination mit einer Tachyarrhythmie typisch für Morbus Fabry sei [28]. Ein Jahr später erweiterten Yokoyama et al. die Aussage dahingehend, dass auch Frauen diese Anzeichen in der Frühphase aufweisen können. Sie postulierten, dass die Erkrankung sehr wahrscheinlich ist, wenn im Ruhe-EKG der Patienten folgende Anzeichen zu finden sind [27]:

- PR-Intervall $\leq 0,12$ Sekunden
- Große Amplitude der QRS-Komplexe in den linkspräkardialen Ableitungen
- Deutlich negative T-Wellen

1992 schien eine Arbeit von Ikari et al. die Bedeutung des kurzen PR-Intervalls in der Frühphase der Erkrankung zu bestätigen [22]. Auch Shah et al. beschäftigten sich 2005 mit der Bedeutung des PR-Intervalls im Krankheitsverlauf. In ihrer Kohorte von 78 Patienten konnte gezeigt werden, dass es keinen Unterschied in der Dauer der PR-Intervalle zwischen Männern und Frauen gab. Eine Korrelation zwischen dem PR-Intervall und entsprechenden Echoparametern konnten sie

allerdings nicht herstellen[25]. Interessanterweise veröffentlichten Namdar et al. 2010 eine Studie zur Bedeutung des PQ-Intervalls in der Frühphase der Fabry-Erkrankung [33]. In dieser über 200 Patienten umfassenden Studie wurde jedoch, entgegen bisheriger Vermutung, der Schluss gezogen, dass die Verkürzung des PQ-Intervalls nicht als Marker für eine Fabry Erkrankung herangezogen werden könnte. Namdar et al. propagierten vielmehr die Suche nach weiteren EKG-Parametern, die eine Kardiomyopathiediagnostik ermöglichen. Weitere EKG-Parameter wurden im Gegensatz zur PR/PQ-Zeit in der bisherigen wissenschaftlichen Betrachtung bei Morbus Fabry weitestgehend vernachlässigt. In der bereits erwähnten Studie von Shah et al. fiel jedoch beim Geschlechtervergleich auf, dass Männer im Erkrankungsverlauf eher breitere QRS-Komplexe und einen höheren Romhilt-Estes Score als Korrelat zur linksventrikulären Wandstärke aufweisen als Frauen [25]. Ebenfalls waren sie es, die erstmals in einer großen Kohorte ventrikuläre Tachykardien bei Morbus Fabry beschrieben. In ihrer Kohorte zeigte sich kein Unterschied der Prävalenzen mit oder ohne Enzymersatztherapie; das Alter war der einzige unabhängige Risikofaktor für das Auftreten von Tachykardien. Die Kernaussage der Arbeit besteht allerdings darin, dass sie die Vermutung äußerten, dass durch das Auftreten von ventrikulären Tachykardien das Langzeit-Outcome negativ beeinflusst werden kann. 2008 stimmten Takenaka et al. der Vermutung von Shah et al. weitestgehend zu. Auch sind sie der Meinung, dass im Endstadium der Fabry-Kardiomyopathie ventrikuläre Arrhythmien ein deutliches Problem darstellen [13].

1.4 Fragestellung der Arbeit

Bisher liegen nur wenige Arbeiten zur EKG-Diagnostik bei Morbus Fabry vor. Meistens handelt es sich hierbei um Studien mit kleineren Fallzahlen und um einzelne Fallberichte. Bisläng gibt es keine Studie, die sich mit der systematischen Auswertung von Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Langzeit-EKG unter Berücksichtigung der morphologischen Analyse mittels Echokardiographie und MRT bei Patienten mit Morbus Fabry beschäftigt. Viele ungeklärte Fragen ergeben sich aus der Literatur und dem heutigen Stand des Erkenntnisgewinns bei Morbus

Fabry: Gibt es überhaupt Parameter, die zum Erkennen der Erkrankung beitragen oder eine Früherkennung der Fabry-Kardiomyopathie ermöglichen? Gibt es typische Anzeichen im EKG, die auf eine weit fortgeschrittene Erkrankung hinweisen? Ist der Nachweis von myokardialer Fibrose mit Hilfe des EKGs möglich? Welche Rolle spielen Arrhythmien bei Morbus Fabry?

Ziel dieser Arbeit ist es daher, in einem großen Kollektiv von Fabry-Patienten (n=150) die Veränderungen im Ruhe-, Langzeit- und Belastungs-EKG durch die Fabry-Kardiomyopathie zu untersuchen. Dabei sollen die Früherkennung der Fabry-Kardiomyopathie im EKG, die Veränderungen bei weit fortgeschrittener Erkrankung und deren Konsequenzen, sowie eventuelle Effekte der Enzyersatztherapie im Vordergrund stehen.

2 Physikalische Grundlagen des Elektrokardiogramms und der Echokardiographie

2.1 Geschichte und Entwicklung des Elektrokardiogramms

Die Elektrokardiographie ist eine bedeutende kardiologische Untersuchungsmethode. Sie ist nicht nur einfach und komplikationslos durchführbar, sondern auch nicht invasiv. Somit ist sie heute fester Bestandteil der kardiologischen Basisdiagnostik [34].

1887 konnte der englische Physiologe Augustus Desiré Waller zum ersten Mal Aktionspotentiale des Herzens mit Hilfe von Elektroden an der Körperoberfläche ableiten. Den wahren Durchbruch in die klinische Medizin schaffte der holländische Physiologe Willem Einthoven 1906 in Leiden [34, 35]. Mithilfe eines Saitengalvanometers gelang es ihm das erste menschliche EKG abzuleiten [34]. Auf ihn geht die noch heute übliche Konvention zurück, die Ableitorte am rechten und linken Arm sowie am linken Fuß – vereinfacht als Ecken eines gleichseitigen Dreiecks, dem Einthoven-Dreieck – darzustellen [35]. Dadurch war es möglich, elektromotorische Veränderung in der Frontalebene zu erfassen [34].

1942 gelang es Emanuel Goldberger die Extremitätenableitungen von Einthoven um die unipolaren Ableitungen aVR, aVL und aVF zu erweitern [34, 35]. So ist eine noch genauere Beurteilbarkeit der Frontalebene möglich geworden [36].

Einen großen Fortschritt in der Entwicklung der Elektrokardiographie erzielte der amerikanische Kardiologe Frank Wilson Ende der 40er Jahre des letzten Jahrhunderts [34]. Mithilfe seiner Brustwandableitungen V1-V6 war nun eine Beurteilung der elektromotorischen Ströme in der Horizontalebene möglich [35].

Eine Erweiterung der elektrischen Aktivitätsbeurteilung des Herzens wurde durch die Entwicklung des Belastungs-EKGs (Ergometrie) und des Langzeit-EKGs möglich [34].

2.2 Erläuterungen der EKG-Ableitungen

Die Aktionspotentiale des Herzens können praktisch an jeder Stelle der Körperoberfläche abgeleitet werden. Grundsätzlich werden für das Routine-EKG jedoch zwölf Standardableitungen verwendet. Sie bestehen aus sechs Extremitätenableitungen, d. h. drei bipolare Extremitätenableitungen nach Einthoven und drei unipolare Extremitätenableitungen nach Goldberger, und 6 unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson [37].

Die Standardableitungen nach Einthoven (I, II, III) sind bipolare Extremitätenableitungen. Sie messen die Potentialdifferenzen zwischen zwei Punkten der Körperoberfläche. Ableitung I spiegelt die Verbindung zwischen rechtem und linkem Arm wieder. Ableitung II betrifft die Verbindung zwischen rechtem Arm und linkem Fuß, Ableitung III die Verbindung zwischen linkem Arm und linkem Fuß [35].

Bei den Extremitätenableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF) handelt es sich um unipolare Ableitungen. Hierfür werden die gleichen Elektrodenpositionen wie bei der Einthoven-Ableitung verwendet [38]. Allerdings wird hierbei die Potentialdifferenz zwischen einer dieser Extremitätenelektroden (differente Elektrode) und den zusammenschalteten restlichen beiden Extremitätenelektroden (indifferente Elektrode) gemessen [36]. aVR gibt beispielsweise die Potentialdifferenz zwischen dem rechten Arm und dem Zusammenschluss aus linkem Arm und linkem Bein wieder. Bei aVL betrifft es die Verbindung zwischen linkem Arm und dem Zusammenschluss aus rechtem Arm und linkem Bein. Die Ableitung zwischen linkem Bein und dem Zusammenschluss aus rechtem und linkem Arm bezeichnet man als aVF [34].

Bei den Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6) handelt es sich ebenfalls um unipolare Ableitungen. Die indifferente Elektrode wird durch einen Zusammenschluss der drei Extremitätenableitungen nach Einthoven über Widerstände von 5000 Ohm gebildet. Die differente Elektrode wird an folgenden sechs Punkten angelegt [34, 36]:

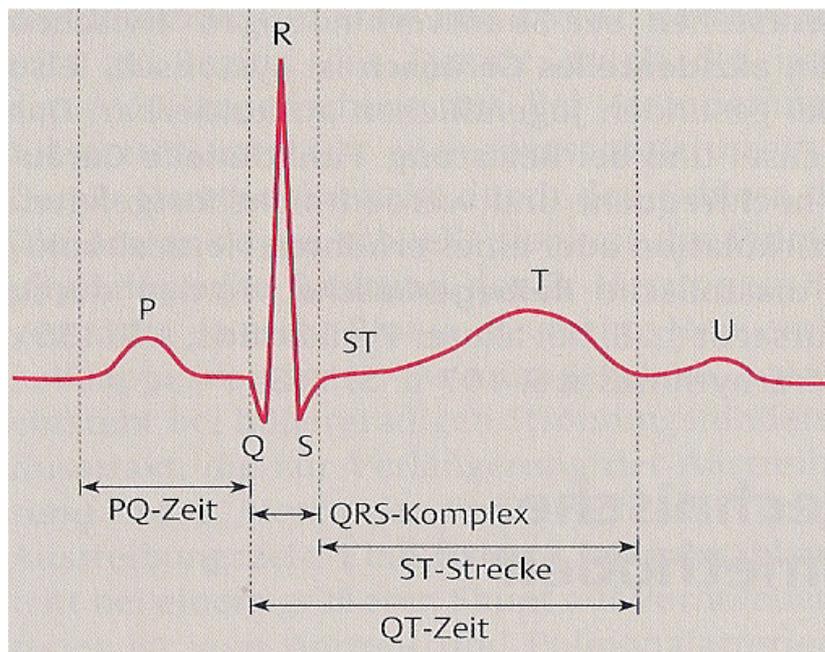
Tabelle 1: Orte der Brustwandableitungen

V1	4. Interkostalraum rechts parasternal
V2	4. Interkostalraum links parasternal
V3	Mittig zwischen V2 und V4
V4	Schnittpunkt zwischen 5. Interkostalraum und linker Medioclavicularlinie
V5	In Höhe von V4 in der vorderen Axillarlinie
V6	In Höhe von V4 in der mittleren Axillarlinie

Als Ergänzung zu den Extremitätenableitungen tragen die Brustwandableitungen zu einer feineren und sichereren Diagnostik bei. Durch die Kombination aus Extremitäten- und Brustwandableitungen ist es möglich, die elektromotorischen Kräfte des Herzens räumlich darzustellen [34].

2.3. Erklärung der EKG-Kurve

Während des Ablaufs einer Herzaktion werden die elektrischen Potentiale mit Hilfe des EKGs aufgezeichnet [39]. Die EKG-Ausschläge werden mit den Buchstaben P, Q, R, S, T und U bezeichnet. Dies geht auf Willem Einthoven zurück, der die Wellen und Zacken willkürlich mit Buchstaben aus der Mitte des Alphabets bezeichnete [34]. Die Abschnitte zwischen den Zacken bezeichnet man als Strecke; die Zeit, die einzelne Abschnitte einnehmen, nennt man Dauer [34]. Als Referenzlinie beim Messen der einzelnen EKG-Abschnitte dient die isoelektrische Linie. Die Zacken und Wellen werden als positiv bezeichnet, wenn sie aufwärtsgerichtet und oberhalb der isoelektrischen Linie sind. Umgekehrt bezeichnet man sie als negativ, wenn sie abwärtsgerichtet sind und sich unterhalb der isoelektrischen Linie befinden [34].



Grafik 1: Aus: Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, Ch., *Innere Medizin*. Vol. 2. Auflage. 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. p. 28

Die P-Welle stellt die Erregungsausbreitung in den Vorhöfen dar [36]. Sie ist gekennzeichnet durch eine halbrunde, glatte, konvexbogige positive Welle, deren Dauer 50-100 ms beträgt [40]. Die atrioventrikuläre Überleitungszeit wird im EKG durch die PQ-Zeit wiedergegeben. Sie gibt das Intervall zwischen dem Beginn der Vorhoferregung und dem Beginn der Kammererregung wieder und wird vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes gemessen [34, 36]. Die normale PQ-Zeit beträgt 120-200 ms [40]. Die intraventrikuläre Erregungsausbreitung wird durch den QRS-Komplex repräsentiert [40]. Den positiven Ausschlag nennt man R-Zacke, den vorausgehend negativen Anteil Q-Zacke, den nachfolgend negativen Ausschlag S-Zacke [36]. Bei der Q-Zacke handelt es sich um eine kleine spitze negative Zacke, welche die initiale Kammererregung widerspiegelt [40]. Die größte Zacke aller EKG-Abschnitte ist schmal, spitz und positiv und wird als R-Zacke bezeichnet [34]. Das Ende der ventrikulären Erregungsausbreitung ist durch die kleine S-Zacke charakterisiert [36]. Der normale QRS-Komplex muss die morphologischen Kriterien für Q, R und S erfüllen und darf maximal 60-100 ms lang sein [40]. Die intraventrikuläre Erregungsrückbildung wird durch die ST-Strecke und die T-Welle wiedergegeben

[40]. Die ST-Strecke, welche den Beginn der Erregungsrückbildung repräsentiert, beginnt am J-Punkt (Übergang der S-Zacke in die ST-Strecke) und verläuft nahezu geradlinig in der isoelektrischen Linie [40]. Die Terminalphase der intraventrikulären Erregungsrückbildung wird durch die halbrunde T-Welle zum Ausdruck gebracht [34, 40]. Die QT-Zeit entspricht der Gesamtdauer der Erregungsausbreitung und -rückbildung. Sie ist herzfrequenzabhängig und nimmt somit bei Tachykardie ab und bei Bradykardie zu [36]. Zur besseren Beurteilbarkeit der QT-Dauer, sollte die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QT_c) nach Bazett herangezogen werden. Diese wird wie folgt berechnet [36]:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{\frac{60}{\text{Frequenz}}}}$$

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit darf maximal 440 ms betragen [34, 36]. Die niedrigamplitudige Potentialschwankung, die nicht immer auf die T-Welle folgen muss, wird als U-Welle bezeichnet. Ihre Bedeutung ist bis heute noch nicht völlig geklärt. Möglicherweise handelt es sich hierbei um die Repolarisation der Purkinje-Fasern [36].

2.4 Verschiedene Formen des EKGs

Um Veränderungen der Erregungsbildung und -ausbreitung diagnostizieren zu können, stehen heutzutage vielfältige EKG-Methoden zur Verfügung.

2.4.1 Ruhe-EKG

Das Ruhe-EKG stellt die kardiologische Basisdiagnostik dar. Es handelt sich hierbei um eine momentane Aufnahme der elektromotorischen Ströme am Herzen. Dies stellt auch gleichzeitig die Limitation dieser Untersuchung dar. Eine umfassende quantitative und qualitative Aussage über rhythmologische Veränderungen ist mit dem Ruhe-EKG nicht möglich, ebenso kann keine Aussage über die Kontraktilität des Herzens getroffen werden.

Das Standard-Ruhe-EKG wird im Liegen aufgezeichnet. Hierbei sollte der Patient möglichst entspannt sein und nicht sprechen. Im Normalfall werden die Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger, sowie die Brustwandableitungen nach Wilson, aufgezeichnet. Mit Hilfe dieser Ableitungen ist eine umfassende Diagnostik von Erregungsbildungs- und -ausbreitungsstörungen gewährleistet [34, 38].

2.4.2 Langzeit-EKG

Die Abklärung von Herzrhythmusstörungen gehört zur Hauptaufgabe des Langzeit-EKGs. Es wird mit Hilfe von drei thorakalen bipolaren Ableitungen über mindestens 24 Stunden aufgezeichnet und ermöglicht somit die Analyse von nur vereinzelt auftretenden Rhythmusstörungen. Eine weitere Zusatzoption bietet die ST-Streckenanalyse. Hierbei werden ST-Streckenveränderungen mit erfasst. Somit ist es möglich das Auftreten von Herzrhythmusstörungen mit dem Auftreten von Ischämiezeichen zu korrelieren [39, 41].

2.4.3 Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG wird routinemäßig zur Ischämiediagnostik, zur Kontrolle des Blutdruckverhaltens und zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen unter Belastung eingesetzt. Bei der Untersuchung, die entweder auf einem Laufband oder einem Ergometer erfolgt, wird die Belastung üblicherweise in 25-Watt-Stufen gesteigert, bis die individuelle Ausbelastungsgrenze erreicht ist. Parallel werden sowohl die 6 Extremitätenableitungen und die 6 Brustwandableitungen erfasst, als auch in regelmäßigen Abständen eine Blutdruckmessung durchgeführt. Bei der Untersuchung sind folgende Kontraindikationen von wesentlicher Bedeutung [18, 39, 42]:

Tabelle 2: Kontraindikationen für die Durchführung eines Belastungs-EKGs

Akuter Myokardinfarkt	Instabile Angina pectoris
Akute Endo-/Myo-/Perikarditis	Schwere Herzinsuffizienz (\geq NYHA III)
Akute Aortendissektion	Schwere pulmonale Hypertonie
Akute Lungenembolie	Klinisch manifeste Herzfehler
Bedeutendes Aneurysma des Herzens oder der Aorta	Symptomatische höhergradige Aortenklappenstenose

Die Untersuchung muss sofort abgebrochen werden wenn folgende Befunde vorliegen [39, 42]:

Tabelle 3: Abbruchkriterien für das Belastungs-EKG

ST-Streckensenkung \geq 3 mV	ST-Streckenhebung \geq 1 mV
Blutdruckabfall $>$ 10 mmHg mit Zeichen einer myokardialen Ischämie	Anhaltende ventrikuläre Tachykardie ($>$ 30 s)
Subjektive Symptome wie Angina pectoris, Dyspnoe, Schwindel, muskuläre Erschöpfung	Fehlender Frequenzanstieg

2.5 Echokardiographie

Neben der Elektrokardiographie stellt die Echokardiographie eine weitere nicht invasive Untersuchungsmethode des Herzens dar. Mit Hilfe der Echokardiographie ist nicht nur eine morphologische, sondern auch eine funktionelle Beurteilung des Herzens möglich.

Ultraschallwellen bilden die Grundlage der Echokardiographie. Sie werden von piezoelektrischen Kristallen im Ultraschallgerät erzeugt und breiten sich mit einer Geschwindigkeit von 1540 m/s als Longitudinalwellen im Gewebe aus [43-45]. Die Basis der Bildgebung beruht auf der Reflektion, der Streuung, der Refraktion und der Abschwächung der Ultraschallwellen im Gewebe [46]. Die reflektierten Ultraschallwellen werden vom Piezoelement erkannt und bezüglich Amplitude und Laufzeit analysiert. Die einzelnen Impulse werden, abhängig von der Amplitude, als Graustufen dargestellt [47].

In der Echokardiographie werden Frequenzen zwischen 1 und 40 MHz zur Schallerzeugung verwendet. Hierbei ist zu bedenken, dass hohe Frequenzen zwar

mit einer guten räumlichen Auflösung, aber mit einer geringeren Eindringtiefe einhergehen. Niedrige Frequenzen hingegen erhöhen zwar die Eindringtiefe, allerdings bei einer schlechteren räumlichen Auflösung [48].

2.5.1 Grundlagen M-Mode und B-Bild

Der M-Mode ist eine eindimensionale Abbildung der Amplitude (y-Achse), welche gegen die Zeit (x-Achse) aufgetragen wird [47]. Dies bedeutet, dass die Darstellung des Gewebes entlang eines gedachten Strahls erfolgt [49]. Die erfasste Amplitude wird in Form von Grautönen kodiert. Als zeitliche Orientierungshilfe dient ein parallel zur Untersuchung aufgezeichnetes EKG [45, 48].

Das B-Bild wird durch eine zweidimensionale Erfassung der Amplitude erzeugt. Hierzu werden in einem bestimmten Winkelbereich (Sektor) Schallwellen generiert und detektiert, so dass durch die reflektierten Impulse nach der Dekodierung in Grautöne ein zweidimensionales Bild entsteht [43, 47]. Somit ist die Abbildung von bewegten und unbewegten Objekten möglich.

2.5.2 Dopplerprinzip

Das Dopplerprinzip beruht auf einer Änderung des Abstandes eines Objekts zum Schallkopf. Durch die Abstandsänderung unterscheiden sich die Frequenzen der ausgesendeten und der reflektierten Schallwellen. Dieses Phänomen ist von einem sich nähernden, beziehungsweise entfernenden, Martinshorn bekannt. Bewegt sich das Objekt auf den Schallkopf zu, führt dies zu einer Erhöhung der Frequenz, da die Schallwelle einen kürzeren Weg zurücklegen muss. Entfernt sich das Objekt jedoch vom Schallkopf, so wird der zurückzulegende Weg länger und die Frequenz damit niedriger [47].

Mit Hilfe der Analyse der Frequenzen können die Geschwindigkeiten akustisch, in Grautönen oder mittels Farbkodierungen dargestellt werden [45].

2.5.3 Gewebe-Doppler

2.5.3.1 Allgemeines

Beim Gewebe-Doppler wird ein anderer Filter als bei der Standarddopplerechokardiographie angewendet. Dadurch ist es möglich Objekte mit hoher Geschwindigkeit, aber geringer Reflexion, herauszufiltern. Er gewährleistet eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung. Eine Darstellung ist sowohl im M-Mode, als auch im zweidimensionalen B-Bild möglich [45].

2.5.3.2 Strain Rate Imaging

Hierunter versteht man die Darstellung der Deformation des linksventrikulären Myokards pro Zeiteinheit. Bei der Strain Rate handelt es sich um die Geschwindigkeit der Deformationsänderung, welche in s^{-1} angegeben wird [50].

3 Methoden

3.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 150 Patienten (38 ± 15 Jahre, Altersrange 4 bis 68) mit genetisch gesichertem Morbus Fabry im Zeitraum von 2001 – 2009 untersucht. Die Befunderhebungen erfolgten in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg, welches als Referenzzentrum für diese Erkrankung fungiert. In der untersuchten Kohorte befanden sich 63 Männer und 87 Frauen. 10 Männer und 7 Frauen erhielten zum Beginn der Studie eine Enzyersatztherapie. Im Verlauf erfüllten 23 weitere Frauen und 40 weitere Männer die Indikation für eine Enzyersatztherapie, so dass insgesamt 80 Patienten therapiert wurden. Während des Untersuchungszeitraumes verstarben 6 Männer.

Es wurden bei allen Patienten Baseline Untersuchungen und bei 81 Patienten jährliche Follow-up Untersuchungen (Ruhe-EKG, Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, Echokardiographie und Magnetresonanztomographie) durchgeführt mit einer mittleren Beobachtungszeit von $4,6 \pm 2,7$ Jahren. Ferner wurden bei allen Patienten die unter 3.1.1 aufgeführten klinischen Daten erfasst. Zum statistischen Vergleich der Patientenentwicklung über den Beobachtungszeitraum wurde jeweils das jüngste Follow-up Ergebnis mit den Baseline-Daten verglichen.

Alle Patienten gaben ihr Einverständnis für die klinischen, elektro-, echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungen, die Datenspeicherung sowie deren spätere Analyse. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.1.1 Klinische Untersuchungen in der Studienpopulation

Bei der durchgeführten klinischen Untersuchung, welche bei jedem Vorstellungstermin stattfand, wurden die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck und anamnestisch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sowie eventuell aufgetretene Synkopen erfasst. Des Weiteren

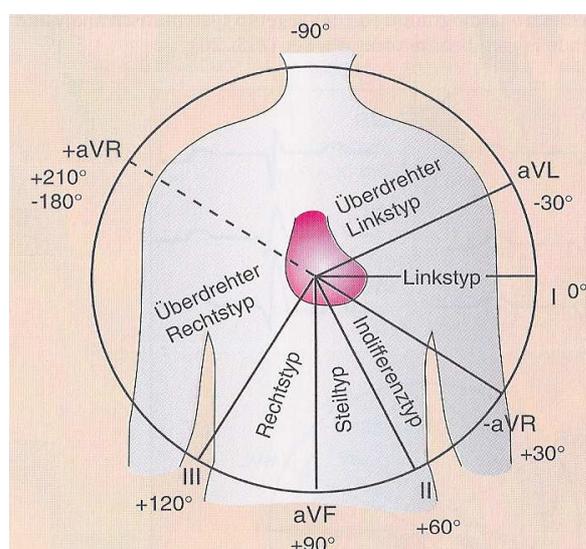
wurden Angaben bezüglich eines eventuell vorliegenden Nikotinabusus, der (Un-)Fähigkeit zu Schwitzen (Hypo-/Anhidrosis), Akroparästhesien, kardiale Beschwerden, insbesondere Dyspnoe und Angina pectoris zur Ermittlung des NYHA-Stadiums, sowie abdominelle Beschwerden erfragt. Man erkundigte sich ebenfalls anamnestisch, ob die Patienten einen Herzschrittmacher oder implantierten Defibrillator in der Vergangenheit erhalten haben. Zusätzlich wurden die Patienten auf eventuelle Nierentransplantationen oder Dialysebehandlungen, sowie auf das Vorhandensein von Ödemen hin befragt und untersucht. Ferner wurde bei den Patienten sowohl ein Standard-Routinelabor (v. a. Creatinin, GFR) entnommen, als auch der Urin untersucht, um eine Proteinurie feststellen zu können.

3.2 Ruhe-EKG

Bei den Patienten wurde in Rückenlage ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Hierzu wurde ein Gerät der Firma GE Healthcare verwendet. Die Patienten wurden aufgefordert entspannt und ruhig zu liegen und während der Aufzeichnung nicht zu sprechen. Der Ausdruck des aufgezeichneten EKG-Streifens erfolgte mit 50 bzw. 25 mm/s Schreibgeschwindigkeit.

Zunächst wurden der Herzrhythmus und die Herzfrequenz bestimmt. Des Weiteren wurde der Lagetyp mit Hilfe des Cabrera-Kreises aus dem EKG ermittelt und in folgende Kategorien eingeordnet:

- Überdrehter Linkstyp
- Linkstyp
- Indifferenztyp
- Steiltyp
- Rechtstyp
- Überdrehter Rechtstyp



Grafik 2: Aus: Schuster, H.-P.,

Trappe, H.-J., *EKG-Kurs für Isabel*. Vol. 3. Auflage. 2001, Stuttgart: Thieme Verlag. p. 23

Anschließend wurde das gedruckte EKG nach folgenden Parametern mit Hilfe eines EKG-Lineals ausgewertet:

Tabelle 4: Parameter der EKG-Auswertung [40]

Parameter	Normbereich
P-Welle	50 – 100 ms
PQ-Zeit	120 – 200 ms
PR-Intervall	120 – 200 ms
QRS-Dauer	60 – 100 ms
QT-Zeit	≤ 550 ms
Tpeak-Tend	Kein Referenzbereich
QT-Dispersion	Kein Referenzbereich

Bei einer Überschreitung der QRS-Dauer erfolgte eine Differenzierung zwischen Rechts- und Linksschenkelblock. Ferner wurde das EKG bezüglich Vorhofflimmern, Vorhofflattern, sowie supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen beziehungsweise Couplets, Triplets und Salven analysiert. Ebenfalls wurden eventuell vorliegende ST-Streckenhebungen und -senkungen ermittelt. Falls diese vorhanden waren, wurden die entsprechenden EKG-Ableitungen und die Abweichung von der isoelektrischen Linie in mV notiert. Außerdem wurden T-Wellen Negativierungen erfasst. Abschließend wurde zur Einschätzung der kardialen Hypertrophie der rechts- und linksventrikuläre Sokolow-Lyon-Index nach folgendem Regelsatz bestimmt:

$$\text{Rechtsventrikulärer Sokolow-Lyon-Index} = R \text{ aus V1 oder V2 in mV} + S \text{ aus V5 oder V6 in mV}$$

$$\text{Linksventrikulärer Sokolow-Lyon-Index} = S \text{ aus V1 oder V2 in mV} + R \text{ aus V5 oder V6 in mV}$$

Hierbei werden jeweils die höchsten Ausschläge gewertet. Der rechtsventrikuläre Sokolow-Lyon-Index gilt als pathologisch, wenn er die Grenze von 1,05 mV überschritten hat. Beim linksventrikulären Sokolow-Lyon-Index liegt die Grenze bei 3,5 mV [40].

3.3 Langzeit-EKG

Für die Aufzeichnung des Langzeit-EKGs wurde ein Gerät der Firma ELA Medical verwendet. Die Elektroden wurden nach den Vorgaben von Einthoven auf den Thorax des Patienten geklebt, die Kabel wurden zusätzlich mit einem antiallergischen Klebestreifen fixiert um möglichst wenig Artefakte zuzulassen. Falls die Patienten sehr stark behaart waren, wurden die Haare zuvor entfernt, damit eine bessere Haftung erzielt werden konnte. Anschließend bekamen die Patienten das Aufnahmegerät, welches mit Hilfe eines eingebauten Mikrocomputers das EKG aufzeichnet, in einer kleinen Umhängetasche ausgehändigt. Die geplante Aufzeichnungszeit betrug 24 Stunden um eine valide Datenaussage zu erhalten. Nach Ablauf der Aufzeichnungszeit wurde das Gerät mit einem PC verbunden und die Daten in das Programm SyneScope (Firma ELA Medical, Arvada, USA) eingelesen. Mit Hilfe dieses Computerprogramms erfolgte anschließend die Auswertung der Langzeit-EKGs. Hierbei wurden folgende Kriterien erfasst:

Tabelle 5: Kriterien der Langzeit-EKG Auswertung

Aufnahmedauer	Nächtliche Absenkung der Herzfrequenz
Durchschnittliche Herzfrequenz	Maximale Herzfrequenz
Minimale Herzfrequenz	Anzahl bradykarder Phasen (HF < 60/min)
Anzahl tachykarder Phasen (HF > 100 min)	Längste Pause
Absolute Arrhythmie	Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen
Anzahl supraventrikulärer Couplets	Anzahl supraventrikulärer Triplets
Anzahl supraventrikulärer Salven (inkl. Dauer und Beendigungsart)	Anzahl ventrikulärer Extrasystolen
Anzahl ventrikulärer Couplets	Anzahl ventrikulärer Triplets
Anzahl ventrikulärer Salven (inkl. Dauer und Beendigungsart)	

3.4 Ergometrie

Die ergometrische Untersuchung erfolgte mittels eines Fahrradergometers der Firma GE Healthcare. Vor Untersuchungsbeginn wurden die Patienten befragt, ob sie körperlich in der Lage seien, diese Untersuchung durchführen zu lassen. Wenn sie dies bejahten, wurden sie gebeten auf dem Ergometer Platz zu nehmen (n=131). Die Sitzhöhe und die Weite der Pedale wurden individuell an den Patienten angepasst. Sie wurden an ein 12-Kanal-EKG und ein Blutdruckmessgerät angeschlossen und gebeten sich zu melden, falls sie im Verlauf die Untersuchung abbrechen möchten.

Zu Beginn der Untersuchung wurden ein Ruhe-EKG, sowie der Blutdruck in Ruhe aufgezeichnet. Anschließend begannen die Patienten mit der ergometrischen Untersuchung bei 25 Watt für 2 Minuten. Sie wurden gebeten etwa eine Umdrehungszahl von 60/min zu halten. Alle 2 Minuten stieg die zu erreichende Wattzahl um 25 Watt an. Hierbei wurden jeweils der Blutdruck und das EKG aufgezeichnet. Wenn die Patienten Abbruchkriterien aus 2.4.3 oder die Ausbelastungsgrenze erreicht hatten, wurde die Belastungsphase sofort beendet. Die Patienten durften sich erholen, wurden aber weiterhin mittels EKG und Blutdruckmessungen überwacht. Zum Abschluss erfolgten eine erneute EKG-Aufzeichnung, sowie eine Blutdruckkontrolle.

Nach der Untersuchung wurden die Ergebnisse sofort ausgewertet. Hierbei wurden folgende Parameter erfasst:

Tabelle 6: Parameter zur Ergometrieauswertung

Herzfrequenz in Ruhe	Maximale Herzfrequenz
Systolischer und diastolischer Blutdruck in Ruhe	Maximaler systolischer und diastolischer Blutdruck
Belastungsinduzierte ventrikuläre Extrasystolen, Couplets, Triplets und Salven	Belastungsinduzierte ST-Streckenhebungen beziehungsweise ST-Streckensenkungen
Belastungsinduzierte Blockbilder	Angina pectoris oder Dyspnoe während der Untersuchung

Durch den Vergleich der Blutdruckwerte in Ruhe und der maximalen Blutdruckwerte konnten auch Blutdruckabfälle unter Belastung erfasst werden.

Diese wurden in systolischen und diastolischen Blutdruckabfall eingeteilt. Ferner wurde erfasst, ob die maximale Ausbelastungsgrenze bewältigt wurde. Falls nicht, sind die Abbruchkriterien erfasst worden. Hierbei wurde auch jeweils die maximal erreichte Wattzahl dokumentiert.

3.5 Echokardiographie

Die Patientenuntersuchung wurde in Linksseitenlage durchgeführt. Die Aufnahme der Echokardiographiedaten erfolgte mit zwei Geräten der Firma GE Healthcare. Die Datenauswertung erfolgte mit dem arbeitsplatzbasierten Programm EchoPac Version 5.0 und Folgende. Mittels M-Mode wurde aus dem parasternalen Langachsenschnitt des linken Ventrikels, in Höhe des 2. Interkostalraums links, die enddiastolische (LVPWD) und endsystolische (LVPWS) Dicke der Hinterwand sowie die diastolische Septumdicke (IVSD) gemessen. Aus der diastolischen Septum- und Hinterwanddicke wurde eine gemittelte Wandstärke berechnet $((IVSD+LVPWD)/2)$. Des Weiteren wurde der enddiastolische (LVDD) und der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser (LVSD), sowie die systolische Septumdicke (IVSS) bestimmt. Aus dem enddiastolischen und dem endsystolischen Durchmesser des linken Ventrikels wurde die Verkürzungsfraktion in Prozent (Fractional Shortening (FS)) berechnet $(FS=(LVDD-LVSD)/LVDD)$. Ferner wurde die Ejektionsfraktion (EF) nach Simpson ermittelt. Indem mit einem Pulsdoppler der Einstrom über der Mitralklappe zu den entsprechenden Zeitpunkten gemessen wurde, konnte die frühe diastolische Füllung (E-Welle) mit der späten diastolischen Füllung (A-Welle) ins Verhältnis gesetzt werden (E/A). Die frühdiastolische Geschwindigkeit (E') wurde gemessen und so E/E' errechnet. Ferner erfolgte die Bestimmung der Dezelerationszeit in Millisekunden (DT) und die Messung der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) in Millisekunden. Die septale und laterale Mitralanulusbewegung konnte im Vierkammerblick mittels Doppler ermittelt werden. Unter Berücksichtigung aller genannten diastolischen Parameter wurde die diastolische Funktion entweder als normal, Relaxationsstörung, pseudonormales Füllungsmuster oder restriktiv eingestuft.

Diese Einteilung erfolgte gemäß der europäischen Richtlinien für die Evaluation der diastolischen Funktion [51].

3.6 Fibrosediagnostik

Goldstandard der nicht invasiven Diagnostik zur Detektion von Fibrose im Myokard ist die Erfassung des late enhancements im MRT [52-54]. Die Magnetresonanztomographie wurde mit Hilfe eines Siemens Sonata-Avanto oder Philips Gyroscan ACS-NT 1,5 T Ganzkörper-Scanners mit eingebauter Herz-Erkennungsspule durchgeführt. Die Aufnahmen wurden unter Atemanhalten in mehreren Kurzachsen- und drei Langachsenschnitten angefertigt. Die räumliche Abdeckung des kompletten Ventrikels war durch 10 mm bzw. 7 mm dicke (2-3 mm Lücke) Aufnahmen garantiert. 15 Minuten nach der Injektion von Gadopentetate Dimeglumine wurden identische Schnittaufnahmen unter Atemanhalten zur Detektion des late enhancements angefertigt. Um die Aufnahmequalität zu verbessern, wurde die sogenannte „inversion-recovery sequence“-Technik angewandt (Inversionszeit: 240 bis 300 ms).

Bei 109 der 150 Patienten wurde zum Baseline-Zeitpunkt eine Magnetresonanztomographie durchgeführt um ein eventuell vorliegendes late enhancement zu erfassen. Die Gründe für die nicht durchgeführten Magnetresonanztomographien der restlichen 41 Patienten liegen zum Einen in einer Ablehnung der Untersuchung und zum Anderen an den Kontraindikationen für die Durchführung eines MRTs (Metallimplantationen, Herzschrittmacher usw.). Bei 62 von 109 Patienten wurde bei einer Folgeuntersuchung erneut eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Die restlichen Patienten willigten entweder nicht mehr in eine erneute Untersuchung ein oder wechselten das Behandlungszentrum. Die Folgeuntersuchungen wurden nach unterschiedlichen Zeitabständen durchgeführt (zwischen einem Jahr und acht Jahren).

3.7. Einteilungen

Um einen besseren Überblick über die gesammelten Daten zu erhalten, ist eine Trennung nach Geschlecht sinnvoll, da theoretisch ein sogenannter „gender effect“, d. h. Unterschiede in der Kardiomyopathie bei Frauen und Männern, die jeweiligen Untersuchungsergebnisse beeinflussen könnte. Des Weiteren wurden die Patienten anschließend einzelnen Subgruppen zugeordnet. Kriterien für diese waren zum Einen der Nachweis einer Hypertrophie in der Echokardiographie (septale Wandstärke > 12 mm) und zum Anderen das Vorhandensein eines late enhancements in der Magnetresonanztomographie. Patienten mit einem Herzschrittmacher oder einem implantierten Defibrillator wurden in eine separate Gruppe aufgenommen. Ebenso wurde mit den verstorbenen Patienten verfahren.

3.8 Statistik

Bei allen angegebenen Daten handelt es sich um Mittelwerte \pm eine Standardabweichung. Um männliche und weibliche Fabry-Patienten vergleichen zu können, wurde ein ungepaarter t-test angewendet. Beim Vergleich der Fabry-Untergruppen kam ein ANOVA-Test für unabhängige Stichproben mit Duncan's post hoc-Test zur Anwendung. Für die durchgeführten Follow-up Untersuchungen innerhalb der Gruppen wurde ein gepaarter t-test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert < 0,05 definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

Bei allen 150 Patienten wurden zum Baseline-Zeitpunkt eine ausführliche Anamnese, sowie eine umfangreiche klinische Untersuchung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Wie in der Literatur beschrieben, zeigt sich eine signifikante Reduktion der α -Galaktosidase A-Aktivität bei Männern. Frauen hingegen weisen eine normal, beziehungsweise nur geringfügig reduzierte Enzymaktivität auf. Des Weiteren haben Männer häufiger Angina pectoris Beschwerden als Frauen, sowie höhere Blutdruckwerte. Eine pathologische Proteinurie, sowie DTPA-Clearance und GFR findet sich ebenfalls gehäuft bei Männern. Dies führt auch zu einer signifikant höheren Dialysepflichtigkeit bei Männern im Vergleich zu Frauen. Im Rahmen der Fabryerkrankung ist zur Prävention von kardialen und renalen Komplikationen eine entsprechende Dauermedikation nötig. Diese erfordert vermehrt den Einsatz von ACE-Hemmern, β -Blockern, Calcium-Antagonisten, Kaliumkanalblockern (hier verwendet: Cordarex) und Thrombozytenaggregationshemmern (hier verwendet: Acetylsalicylsäure).

Tabelle 7: Klinische Daten der Fabry-Patienten zum Baseline-Zeitpunkt

Parameter	Männer n=63	Frauen n=87	Signifikanz p-Wert
Alter (Jahre)	37 \pm 13	39 \pm 16	0,33
BMI (kg/m ²)	22,3 \pm 3,6	23,3 \pm 4,8	0,17
α -Galaktosidase A-Aktivität (nmol/min/mg Protein)	0,03 \pm 0,05	0,26 \pm 0,12	<0,001
ACE-Hemmer (n)	21	18	0,11
β -Blocker (n)	9	13	0,84
Acetylsalicylsäure (n)	15	10	0,06
Calcium-Antagonisten (n)	2	1	0,40
Cordarex (n)	1	0	0,25
Arterieller Hypertonus (n)	21	17	0,27

Parameter	Männer	Frauen	Signifikanz
RR systolisch (mmHg)	124 ± 18	122 ± 18	0,36
RR diastolisch (mmHg)	78 ± 17	78 ± 14	0,99
Angina pectoris (n)	9	4	0,04
Belastungsdyspnoe (n)	17	26	0,42
Dialyse (n)	10	1	<0,001
Nierentransplantation (n)	5	1	0,04
Kreatinin im Plasma (mg/dl)	1,4 ± 1,4	0,8 ± 0,2	<0,001
Harnstoff im Plasma (mg/dl)	35 ± 28	27 ± 17	<0,001
DTPA-Clearance (ml/min)	88 ± 31	102 ± 30	0,01
Proteinurie >30mg/d (n)	47	47	0,01

4.2 Ruhe-EKG

4.2.1 Auswertung der Baseline-Daten

Alle Patienten erhielten zum Baseline-Zeitpunkt ein Ruhe-EKG. Bei der Betrachtung der einzelnen, in Tabelle 8, angegebenen Parameter zeigten sich von den aus der Literatur erwarteten Normalwerten im Gesamtkollektiv keine signifikanten Abweichungen. Eine Trennung nach Geschlecht ist zur genaueren Datenanalyse sinnvoll, da Frauen und Männer häufig unterschiedlich schwer betroffen sind [55].

Tabelle 8: Ruhe-EKG Parameter der Fabry-Patienten zum Baseline-Zeitpunkt

Parameter	Männer n=63	Frauen n=87	Signifikanz p-Wert
P-Dauer (ms)	97 ± 15	94 ± 16	0,20
PQ-Zeit (ms)	138 ± 29	137 ± 31	0,88
PQ-Intervall <120 ms (n)	10 (18%)	14 (18%)	0,99
PQ-Intervall >210 ms (n)	1 (2%)	1 (1%)	0,99
PR-Intervall (ms)	183 ± 28	179 ± 31	0,44
QRS-Dauer (ms)	103 ± 24	95 ± 17	0,03
QT-Zeit (ms)	384 ± 34	390 ± 36	0,32

Parameter	Männer n=63	Frauen n=87	Signifikanz p-Wert
Tpeak-Tend (ms)	73 ± 14	74 ± 15	0,88
QT-Dispersion (ms)	30 ± 14	29 ± 17	0,78
LV-Sokolow-Lyon-Index (mV)	3,1 ± 1,4	2,7 ± 1,1	0,03
RV-Sokolow-Lyon-Index (mV)	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,4	0,04

Lediglich bei 3 Parametern zeigten sich signifikante Unterschiede. Frauen haben im Gegensatz zu Männern eine kürzere QRS-Dauer, sowie geringere LV- und RV-Sokolow-Lyon-Indizes. Dies spricht für eine stärkere Hypertrophie der männlichen Fabry-Patienten im Vergleich zu Frauen.

Nur eine Frau und zwei Männer zeigten Vorhofflimmern. Vorhofflattern war bei keinem der untersuchten Patienten nachweisbar. Ein kompletter Linksschenkelblock, ohne Berücksichtigung der schrittmacherinduzierten Blockbilder, wurde bei einer Frau und drei Männern im Ruhe-EKG detektiert; ein Rechtsschenkelblock dagegen bei einer Frau und fünf Männern. Jeweils nur ein Mann zeigte supraventrikuläre bzw. ventrikuläre Extrasystolen während der Ruhe-EKG Aufzeichnung. Ventrikuläre Couplets und Triplets fanden sich bei keinem der Patienten während der Aufzeichnung. Da das Ruhe-EKG über Rhythmusstörungen jedoch nur sehr begrenzt eine Aussage treffen kann, wurden Arrhythmien genauer im Langzeit-EKG unter 4.4 untersucht.

4.2.2 Auswertung der Follow-up Daten

79 Patienten erhielten im Follow-up ein Ruhe-EKG. Eine Trennung der Patienten mit oder ohne Enzymersatztherapie ergab nur geringe Unterschiede bezüglich der EKG-Parameter (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ruhe-EKG Parameter der Fabry-Patienten mit und ohne Enzyersatztherapie im Vergleich

Parameter	ohne		mit	
	Enzyersatztherapie		Enzyersatztherapie	
	n=21		n=58	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
P-Dauer (ms)	90 ± 16	95 ± 12	96 ± 16	96 ± 16
PQ-Zeit (ms)	135 ± 16	146 ± 34*	131 ± 22	130 ± 22
PQ-Intervall <120 ms (n)	10	14	1	14
PQ-Intervall >210 ms (n)	1	1	2	0
PR-Intervall (ms)	177 ± 26	185 ± 32	176 ± 22	171 ± 25
QRS-Dauer (ms)	90 ± 12	94 ± 12	103 ± 21	104 ± 23
QT-Zeit (ms)	383 ± 34	383 ± 39	389 ± 36	388 ± 37
Tpeak-Tend (ms)	74 ± 10	74 ± 11	72 ± 15	78 ± 15*
QT-Dispersion (ms)	25 ± 17	31 ± 19	32 ± 13	33 ± 13
LV-Sokolow-Lyon (mV)	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,9	3,1 ± 1,3	3,1 ± 1,2
RV-Sokolow-Lyon (mV)	0,6 ± 0,5	0,7 ± 0,4	0,8 ± 0,8	1,0 ± 1,2*

* signifikant gegen Baseline mit einem $p < 0.05$

Die Patienten ohne Therapie zeigten eine geringe signifikante Verlängerung der PQ-Zeit im Verlauf (von 135 auf 146 ms). Interessanterweise zeigte sich in der Therapiegruppe kein „positiver Effekt“ auf die PQ- oder P-Zeit, jedoch eine Zunahme des rechtsventrikulären Sokolow-Lyon-Indexes und der Tpeak-Tend-Zeit.

Es wurde im Folgenden nun eine Analyse der unter 4.2.1 zwischen den beiden Geschlechtern signifikant unterschiedlichen Parametern QRS-Dauer, RV-Sokolow-Lyon-Index und LV-Sokolow-Lyon-Index unter Therapie und für die natural history durchgeführt. Weder bei den therapierten Männern und den therapierten Frauen, noch bei der natural history zeigten sich über die Zeit Veränderungen bezüglich QRS-Dauer und LV-Sokolow-Lyon-Index. Ebenso zeigte sich bezüglich des rechtsventrikulären Sokolow-Lyon-Index in beiden Geschlechtern während der natural history kein Unterschied. Im Gegensatz dazu war jedoch eine

signifikante Erhöhung des RV-Sokolow-Lyon-Indexes bei den therapierten Männern von $0,85\pm 0,86\text{mV}$ auf $1,16\pm 1,37\text{mV}$ zu beobachten, während bei den Frauen sich bei einem Baseline RV-Sokolow-Lyon-Index von $0,55\pm 0,34\text{mV}$ auf $0,64\pm 0,37\text{mV}$ keine signifikante Veränderung zeigte. Für den oben beschriebenen signifikanten Unterschied des RV-Sokolow-Lyon-Indexes in der Gesamtkohorte unter Therapie waren somit die Männer verantwortlich.

4.2.3 Einteilung nach Fibrose

Zur genaueren Analyse der einzelnen Kardiomyopathie-Stadien wurde die Gesamtkohorte mit Vorliegen eines MRTs (n=109 Patienten) zum Baseline-Zeitpunkt in drei Gruppen unterteilt:

- Patienten ohne late enhancement
- Patienten ohne late enhancement aber mit kardialer Hypertrophie
- Patienten mit late enhancement

Diese Einteilung ist analog der Progression der Fabry-Kardiomyopathie, wie sie in der Literatur beschrieben ist [56], gewählt. 48 Patienten zeigten im MRT kein late enhancement. 22 Patienten hatten zwar eine kardiale Hypertrophie im Echo aber keine Anzeichen von late enhancement im MRT. Bei 39 Patienten konnte im MRT ein late enhancement nachgewiesen werden. Die Standard-Ruhe-EKG Parameter in den einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Vergleich der Ruhe-EKG Parameter von Patienten ohne LE, von Patienten ohne LE aber mit Hypertrophie und Patienten mit LE

Parameter	Patienten ohne Kardiomyopathie n=48	Patienten ohne LE aber mit Hypertrophie n=22	Patienten mit LE n=39
P-Dauer (ms)	95 ± 13	98 ± 18	96 ± 16
PQ-Zeit (ms)	135 ± 24	137 ± 28	139 ± 33
PR-Intervall (ms)	176 ± 20	182 ± 26	186 ± 33
QRS-Dauer (ms)	90 ± 13	99 ± 18*	106 ± 17*
QT-Zeit (ms)	383 ± 32	394 ± 31	390 ± 38
Tpeak-Tend (ms)	75 ± 13	73 ± 13	71 ± 14
QT-Dispersion (ms)	28 ± 14	33 ± 16	30 ± 18
LV-Sokolow-Lyon- Index (mV)	2,3 ± 0,8	2,9 ± 1,1*	3,2 ± 1,5*
RV-Sokolow- Lyon-Index (mV)	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,5*

* signifikant gegen Gruppe „Patienten ohne Kardiomyopathie“

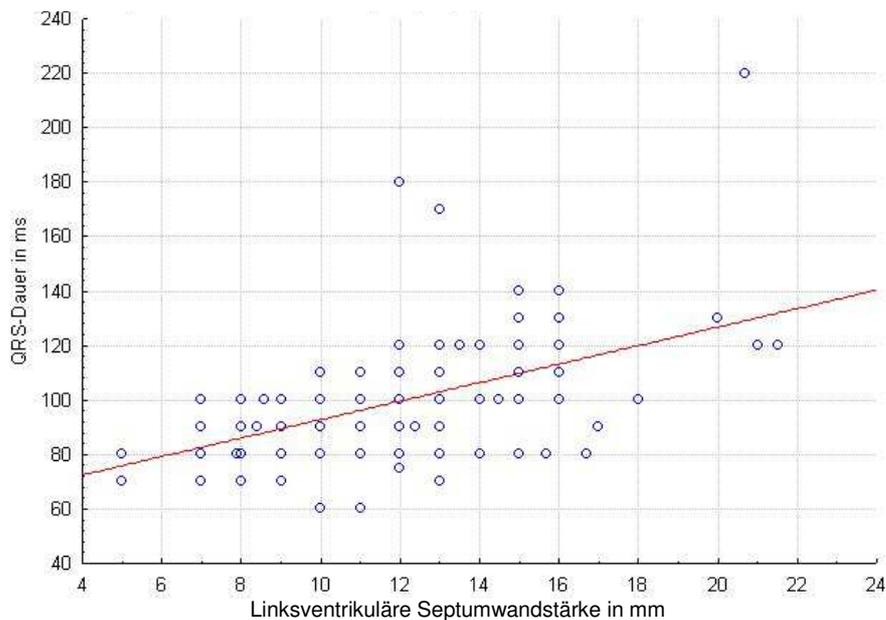
Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe ohne Kardiomyopathie und beiden Kardiomyopathie-Gruppen bezüglich der QRS-Dauer und des LV-Sokolow-Lyon-Indexes. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe ohne Kardiomyopathie und den Patienten mit Fibrose bezüglich des rechtsventrikulären Sokolow-Lyon-Indexes. Daher sind diese Veränderungen in der Gesamtkohorte durch die Patienten mit Kardiomyopathie bedingt.

4.2.4 Korrelationen

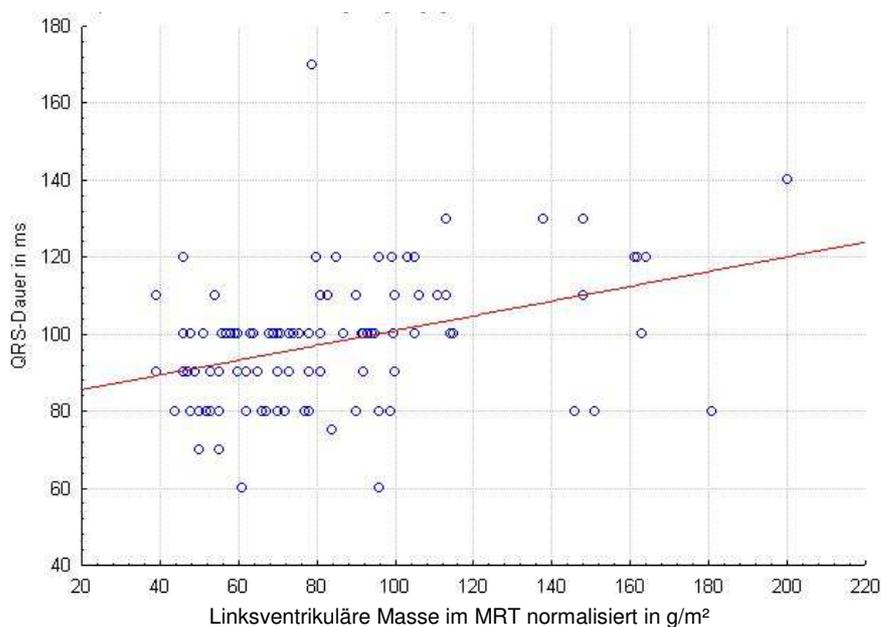
Betrachtet man nun separat die QRS-Dauer, so findet sich eine signifikante Korrelation zur gemessenen Wandstärke in der Echokardiographie ($p < 0.001$; $r = 0,52$) und eine signifikante Korrelation (wenn auch deutlich schwächere) zur Masse im MRT ($p < 0.001$; $r = 0,38$). Je größer die QRS-Dauer ist, desto größer ist im

Schnitt auch die Septumwandstärke bzw. die kardiale Masse. Die Korrelation zwischen linksventrikulärem Sokolow-Lyon-Index und der Wandstärke in der Echokardiographie bzw. der Masse im MRT zeigten ebenfalls signifikante Korrelationen, jedoch zeigte sich jeweils ein deutlich niedrigerer r-Wert (Septum: $r=0,24$, $p=0,007$; Masse: $r=0,39$, $p<0,001$).

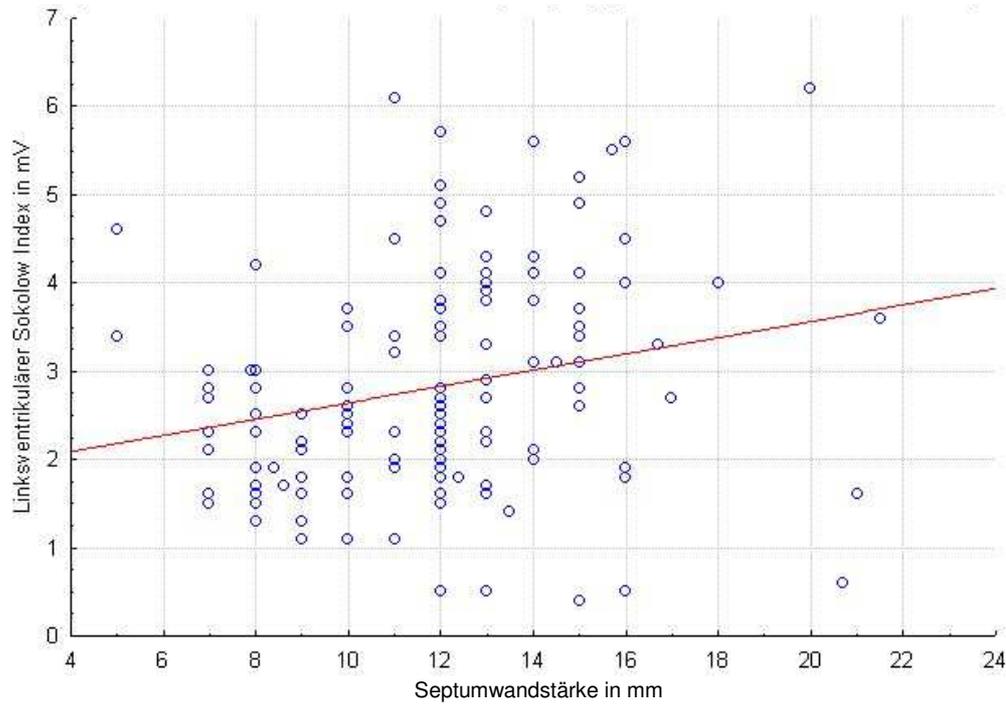
Grafik 3: Scatterplot der QRS-Dauer in ms aufgetragen gegen die linksventrikuläre Septumwandstärke in mm ($p<0,001$; $r=0,52$)



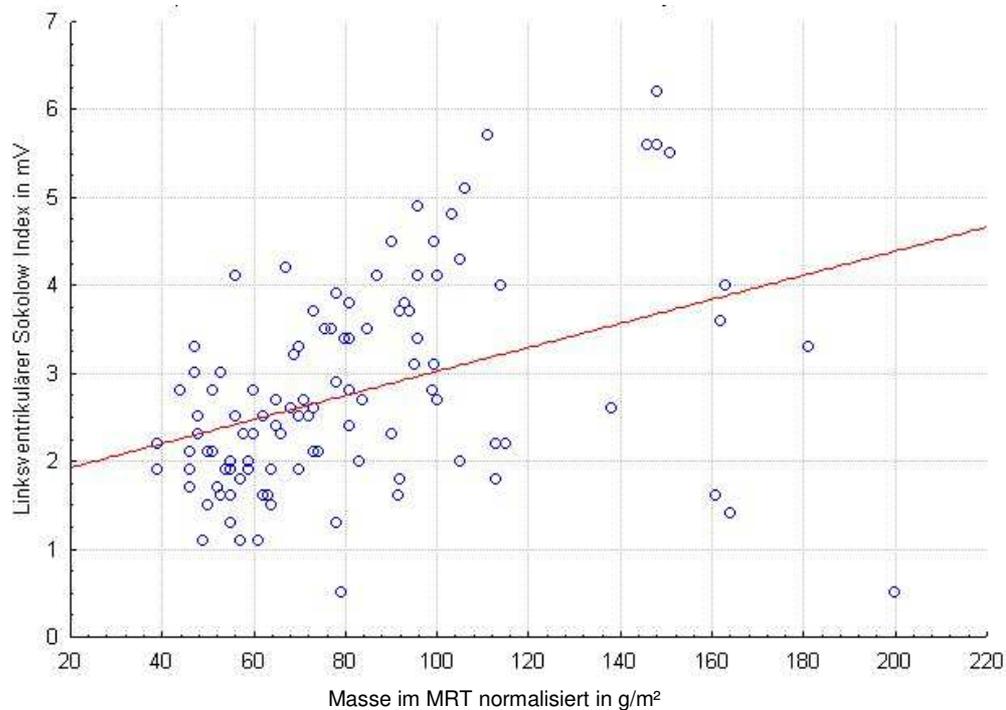
Grafik 4: Scatterplot der QRS-Dauer in ms aufgetragen gegen die linksventrikuläre Masse bestimmt im MRT ($p<0,001$; $r=0,38$)



Grafik 5: Scatterplot des linksventrikulären Sokolow-Index in mV aufgetragen gegen die linksventrikuläre Wandstärke septal ($p=0,007$; $r=0,24$)

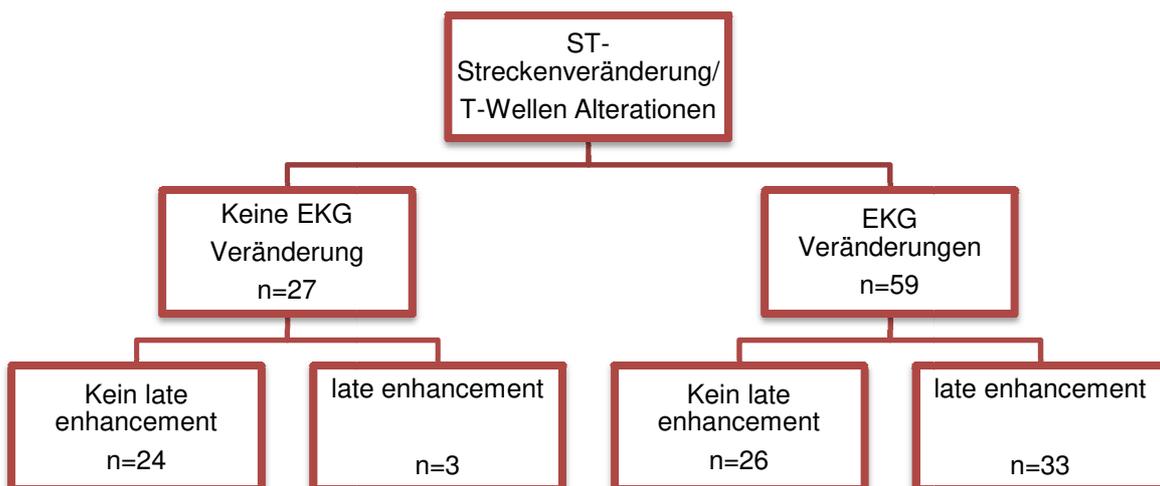


Grafik 6: Scatterplot des linksventrikulären Sokolow-Index in mV aufgetragen gegen die myokardiale Masse bestimmt im MRT ($p<0,001$; $r=0,39$)



4.2.5 LE-Nachweis mittels EKG

Des Weiteren wurde die Wertigkeit der EKG-Analyse zur Voraussage eines late enhancements im MRT untersucht. Hierzu wurden ST-Streckenveränderungen (Hebungen oder Senkungen), sowie T-Wellen Alterationen betrachtet. Für diese Analyse konnten 86 Patienten eingeschlossen werden. Es zeigte sich, dass 59 von 86 Patienten ST-Streckensenkungen, -hebungen und/oder T-Wellen Negativierungen aufwiesen. ST-Streckensenkungen oder T-Wellen Negativierungen fanden sich zu 90% in den seitlichen Ableitungen V5 und V6 und ST-Streckenhebungen zeigten sich hingegen zu 94% in den Ableitungen V1 bis V3. 49 Patienten fielen durch ST-Streckenhebungen auf, 34 zeigten T-Wellen Negativierungen und lediglich 17 wiesen ST-Streckensenkungen auf. Nur 27 der 86 untersuchten Patienten hatten im Ruhe-EKG keine der genannten Veränderungen. Hiervon wiesen jedoch nur 3 Patienten ein late enhancement im MRT auf, so dass bei Vorliegen eines Normal-EKGs eine Fibrose als unwahrscheinlich anzusehen ist (Größe des zu begehenden Fehlers: 11%, d.h. nur bei etwa jedem 10. Patienten würde man falsch liegen).



4.3 Belastungs-EKG

131 Patienten erhielten zum Baseline-Zeitpunkt ein Belastungs-EKG. Tabelle 11 zeigt die erhobenen Parameter (maximale Herzfrequenz und maximale Wattzahl) im Vergleich zwischen Baseline und Follow-up. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Erhalt einer Enzyersatztherapie oder nicht aufgeteilt.

Tabelle 11: Vergleich der Belastungs-EKG Parameter von Patienten mit und ohne Therapie, jeweils zum Baseline- und zum Follow-up Zeitpunkt

Parameter	Ohne Enzyersatztherapie n=54		Mit Enzyersatztherapie n=77	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
Maximale Herzfrequenz (min ⁻¹)	145 ± 24	148 ± 24	121 ± 23	120 ± 24
Maximale Wattzahl (W)	129 ± 37	126 ± 29	107 ± 31	100 ± 36*

* signifikant gegenüber Baseline in derselben Gruppe

Wie zu erwarten, zeigte sich bei den Patienten, die keine Enzyersatztherapie hatten (und somit in einem früheren Stadium der Fabry Erkrankung waren und somit auch keine Kardiomyopathie oder andere schwere Fabry-Manifestation aufwiesen), eine signifikant bessere Ergometrieleistung und maximale Herzfrequenz als bei den Patienten, die einer Enzyersatztherapie bedurften. Zusätzlich zeigte sich im Beobachtungszeitraum bei den Patienten ohne Therapie keine signifikante Änderung der maximalen Belastbarkeit oder der maximal erreichbaren Herzfrequenz. Dagegen zeigte sich bei den Patienten mit Enzyersatztherapie unter Therapie sogar eine signifikante Verschlechterung der maximalen Belastbarkeit auf Gruppenebene. In den posthoc-Analysen, aufgeteilt nach dem Progress der Kardiomyopathie (Therapierte ohne Kardiomyopathie, nur Hypertrophie, Fibrose), zeigte sich zwar ein Trend zu einer schlechteren Maximalleistung in allen Gruppen, jedoch jeweils keine Signifikanz in den Untergruppen.

In keinem der untersuchten Fälle war durch die Ergometrie eine nichtanhaltende ventrikuläre Extrasystolie induzierbar. Insgesamt zeigte sich bei 36 Personen ein diastolischer Blutdruckabfall unter Belastung, davon 22 Frauen und 14 Männer. Interessanterweise zeigte sich der Blutdruckabfall vornehmlich bei Patientinnen ohne Kardiomyopathie (n=13), wohingegen es bei keinem Mann ohne Kardiomyopathie zu einem Blutdruckabfall kam.

4.4 Langzeit-EKG

Die durchschnittliche Herzfrequenz der Frauen in der Gesamtkohorte betrug 74 ± 11 Schläge/min, die der Männer 70 ± 8 Schläge/min. 81% der Frauen und 75% der Männer zeigten eine Nachtabsenkung ihrer Herzfrequenz. Die maximale Herzfrequenz der Männer lag im Schnitt bei 122 ± 24 Schläge/min, die minimale bei 51 ± 8 Schläge/min. Bei den Frauen betrug die maximale Herzfrequenz 128 ± 25 Schläge/min und die minimale Herzfrequenz 54 ± 9 Schläge/min. Frauen und Männer zeigten im Durchschnitt 7 bradykarde Phasen. Tachykarde Phasen wurden bei 8 Frauen und 6 Männern gefunden. Bei der Betrachtung der supraventrikulären Rhythmusstörungen zeigte sich folgendes Ergebnis bei den Männern:

- 9 Männer zeigten mehr als 100 supraventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- 41 Männer zeigten weniger als 100 supraventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- Insgesamt waren davon 57% Couplets, 24% Triplets und 16% Runs (jeweils supraventrikulär)

Bei den Frauen sieht die Analyse folgendermaßen aus:

- 11 Frauen zeigten mehr als 100 supraventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- 52 Frauen zeigten weniger als 100 supraventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- Insgesamt waren davon 49% Couplets, 26% Triplets und 18% Runs (jeweils supraventrikulär)

Folgendes Ergebnis zeigte sich bei der Betrachtung ventrikulärer Rhythmusstörungen bei Männern:

- 12 Männer zeigten mehr als 100 ventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- 41 Männer zeigten weniger als 100 ventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- Insgesamt waren davon 30% Couplets, 7% Triplets und 11% Runs (jeweils ventrikulär)

Bei den Frauen zeigte sich folgendes Ergebnis:

- 5 Frauen zeigten mehr als 100 ventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- 55 Frauen zeigten weniger als 100 ventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden
- Insgesamt waren davon 35% Couplets, 6% Triplets und 15% Runs (jeweils ventrikulär)

Eine genauere Betrachtung der Patienten mit höhergradigen ventrikulären Rhythmusstörungen zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Charakteristika von Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen

Patient	Geschlecht	Geburtsjahr	Wandstärke (mm)	LE	Ventrikuläre Arrhythmie	ICD	Tod	Todesursache
1	M	1950	21	++	Anhaltende VT	Ja	Ja	Kardial
2	M	1955	16	++	Anhaltende VT	Nein	Ja	Kardial
3	M	1950	15	++	Anhaltende VT	Nein	Ja	Kardial
4	M	1948	19	++	Selbstlimitierende VT	Nein	Ja	Kardial
5	M	1946	15	++	Selbstlimitierende VT	Nein	Ja	Kardial
6	M	1952	15	++	Anhaltende VT	Ja	Nein	-
7	M	1956	14	++	Anhaltende VT	Ja	Nein	-
8	M	1954	13	++	Anhaltende VT	Ja	Nein	-
9	F	1949	16	++	Selbstlimitierende VT	Empfohlen	Nein	-
10	F	1943	13	+	Selbstlimitierende VT	Empfohlen	Nein	-
11	F	1946	13	+	Selbstlimitierende VT	Ja	Nein	-
12	F	1950	15	+	4 VES run	Nein	Nein	-
13	F	1960	15	+	4 VES run	Nein	Nein	-
14	F	1964	12	+	4 VES run	Nein	Nein	-
15	F	1967	14	+	Triplet	Nein	Nein	-
16	F	1937	12	+	Triplet	Nein	Nein	-
17	F	1961	11	+	Triplet	nein	Nein	-

ICD: implantierbarer Defibrillator; LE: late enhancement; VES: ventrikuläre Extrasystole; VT: ventrikuläre Tachykardie; M: männlich; F: weiblich

+ = late enhancement in basalen posterolateralen Wandsegment

++ = late enhancement zusätzlich im mittleren Segment des linken Ventrikels

Im Follow-up Zeitraum von $4,6 \pm 2,7$ Jahren verstarben 6 Patienten, 5 davon am plötzlichen Herztod (siehe Tabelle 12). Einer von ihnen hatte zwei Jahre zuvor einen implantierbaren Defibrillator (ICD) erhalten. Er zeigte eine Vielzahl von ventrikulären Tachykardien, welche vom ICD erkannt und adäquat terminiert wurden. Der sechste Patient verstarb im Rahmen einer Sepsis, also nicht im Rahmen der Fabry-Erkrankung.

Alle Patienten, welche am plötzlichen Herztod verstarben, hatten nachgewiesenermaßen ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG. Drei davon zeigten anhaltende eine VT und zwei eine selbstlimitierende VT. Einer der Patienten hatte außerdem dokumentierte ventrikuläre Tachykardien bei seinem letzten stationären Aufenthalt während der Monitorüberwachung. 4 weitere Fabry-Patienten erhielten einen ICD aufgrund ventrikulärer Tachykardien (anhaltend: n=3; selbstlimitierend: n=1). Im Follow-up Zeitraum zeigten 3 der 4 ICD-Patienten adäquat therapierte ventrikuläre Tachykardien, wobei der letzte Patient erst kürzlich einen ICD erhalten hat. Bei 2 weiteren Patienten besteht

aufgrund selbstlimitierender ventrikulärer Tachykardien die Indikation für einen ICD – hier wurde eine Empfehlung ausgesprochen. Sechs weitere Patienten zeigten im Langzeit-EKG kurze aufeinanderfolgende Phasen mit weniger als fünf ventrikulären Extrasystolen, aber keiner hatte im Follow-up Zeitraum ein kardiales Ereignis.

In der Echokardiographie zeigten alle 17 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien eine hypertrophe Kardiomyopathie, welche vor allem bei den Verstorbenen deutlich ausgeprägt war. Zusätzlich war bei allen Patienten im MRT ein late enhancement in fabrytypischer Lokalisation (basale posterolaterale Wand) nachweisbar. Ein late enhancement im mittleren Segment des linken Ventrikels war zusätzlich bei allen 6 Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie erkennbar. Bei Patienten, die kein late enhancement im MRT zeigten, traten nie ventrikuläre Tachykardien auf.

5 Diskussion

Die kardiale Beteiligung stellt bei Morbus Fabry eine schwerwiegende Krankheitsmanifestation dar [13]. Aufgrund dessen beschäftigten sich schon zahlreiche Arbeitsgruppen mit der Fabry-Kardiomyopathie. Allerdings handelt es sich hierbei meist um die Auswertung von Echokardiographiebefunden oder Magnetresonanztomographien, also um Funktions- und Morphologiebeschreibungen. Nur wenige Arbeitsgruppen fokussierten sich bisher auf die Thematik EKG und Morbus Fabry. Deren Forschungsergebnisse beruhen meist auf kleineren Studien oder auf Fallberichten. Lediglich Namdar et al. [33] veröffentlichte 2010 eine 200 Patienten umfassende Studie zur Bedeutung des PQ-Intervalls bei der Fabry Erkrankung. Deshalb ist es Gegenstand dieser Arbeit Veränderungen der Fabry-Kardiomyopathie im Ruhe-, Langzeit- und Belastungs-EKG an einem großen Kollektiv von Fabry-Patienten zu untersuchen. Durch den Einschluss vieler Patienten in die Studie konnte unter anderem die Bedeutung des PQ-Intervalls im Rahmen der Fabry-Kardiomyopathie widerlegt werden. Ferner gelang es mittels Ruhe-EKG und ST-Streckenanalyse eine myokardiale Fibrose mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Am bedeutendsten für den Patienten hingegen ist die Relevanz höhergradiger ventrikulärer Rhythmusstörungen im Endstadium der Erkrankung.

5.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt konnte in der Datenauswertung auf 150 Patienten mit gesichertem Morbus Fabry zurückgegriffen werden. Lediglich Namdar et al. [33] konnte bisher ein ähnlich großes Patientenkollektiv in seinen Studien vorweisen. Im Gegensatz zu Namdar et al., der nur Patienten ohne Enzyersatztherapie untersuchte, konzentrierte sich unsere Untersuchung auf die Datenauswertung von Patienten mit und ohne Enzyersatztherapie. Somit lassen sich Vergleiche zwischen beiden Gruppen aufstellen und es sind Rückschlüsse auf Zusammenhänge möglich.

5.2 Einordnung in die bisherige Literatur

2010 beschrieb Namdar et al. in seinem Kollektiv von 207 Patienten, dass die PQ-Zeit bzw. das PR-Intervall nicht als Marker für die Fabry-Kardiomyopathie verwendet werden kann. Er widersprach damit erstmals vorherigen Fallberichten, die immer wieder diesen Marker als Fabry-typisch bezeichneten [27, 28, 31]. In unserer Untersuchung konnte nun die These von Namdar et al. untermauert werden. Im Gesamtkollektiv zeigten sich im Ruhe-EKG für viele Marker keine Abweichungen von der Norm. Lediglich bei der geschlechtlichen Auftrennung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dies liegt daran, dass Männer im Vergleich zu Frauen eine deutlich stärkere kardiale Hypertrophie aufweisen und somit auch veränderte EKG-Parameter vorzeigen (QRS-Dauer, RV- und LV-Sokolow-Lyon-Index).

Ferner beschrieb Shah et al. [25] 2005 an einer Kohorte von 78 Patienten eine Korrelation zwischen der QRS-Dauer und der linksventrikulären Wandstärke in der Echokardiographie. Auch diese Aussage konnte durch unsere Untersuchung verifiziert werden. Ferner konnte auch eine Korrelation zur Masse im MRT hergestellt werden. Eine Erklärung hierfür liegt im Wesentlichen in der linksventrikulären Hypertrophie. Der Grad der rechtsventrikulären Hypertrophie ist von der Schwere der linksventrikulären Kardiomyopathie abhängig und ist somit nicht hauptverantwortlich für die Veränderung der myokardialen Masse [57]. Die linksventrikuläre Hypertrophie lässt sich nicht allein durch die GL-3 Ablagerungen in den Myozyten erklären. Diese sind lediglich für 1-3% der myokardialen Masse verantwortlich [58]. Wahrscheinlich liegen der Hypertrophie zwei pathophysiologische Veränderungen zu Grunde. Zum Einen kann es durch lyso-Gb3, welches ein Abbauprodukt von GL-3 ist, zu einer verstärkten Expression von Wachstumsfaktoren kommen [59, 60]. Zum anderen wird durch das intrazellulär akkumulierte GL-3 oxidativer Stress verursacht, welcher verstärkt zur Expression von intrazellulären Adhäsionsmolekülen in den vaskulären Endothelzellen führt. Dieser könnte wiederum für die Ausbildung von mikroangiopathischen Gefäßveränderungen verantwortlich sein und in Folge davon zur linksventrikulären Hypertrophie führen [61, 62].

Des Weiteren postulierten Shah et al. in ihrer Untersuchung, dass das Auftreten ventrikulärer Tachykardien möglicherweise das Langzeitoutcome der Patienten negativ beeinflusst. Durch eine Autopsiestudie wurde diese Aussage 2008 durch Takenaka et al. [13] gestützt. In unserer Untersuchung konnten wir diese Vermutung nun eindeutig untermauern. Die Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung erleiden durch die kardiale Fibrose maligne Rhythmusstörungen, die wiederum lebenslimitierend sind. Am Anfang der Fabry-Kardiomyopathie zeigt sich eine linksventrikuläre Hypertrophie. Im weiteren Verlauf kommt dann eine myokardiale Fibrosierung hinzu. Typische Lokalisation der Fibrosierung bei Morbus Fabry ist das basale postero-laterale Segment des linken Ventrikels [53, 63]. Der Fibrosierungsprozess beginnt in den mittleren myokardialen Schichten. Bei Krankheitsprogress breitet sich die Fibrosierung nach transmural hin aus [62]. Spinelli et al. stellten 2004 in einer Therapiestudie die Hypothese auf, dass eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie ein Risikofaktor für ventrikuläre Arrhythmien sein kann [64]. Ausgangspunkt monomorpher ventrikulärer Tachykardien ist wahrscheinlich exakt der Bereich im basalen postero-lateralen Segment des linken Ventrikels, welcher bei der Fabry-Kardiomyopathie eine myokardiale Fibrose aufweist [65]. Dieses Segment wird im MRT mittels late enhancement sichtbar.

2005 beschäftigten sich Bierer et al. [66] mit der Bedeutung des Belastungs-EKGs bei Fabry-Patienten. Sie fanden in einer Untersuchung von 39 Patienten einen signifikanten diastolischen Blutdruckabfall, sowohl bei Frauen, als auch bei Männern unter Belastung. Interessanterweise konnten wir diese These in dieser Weise nicht bestätigen. Es zeigte sich allerdings ein signifikanter diastolischer Blutdruckabfall unter Belastung bei Frauen ohne Kardiomyopathie, wohingegen es bei Männern ohne Kardiomyopathie nie zu einem Blutdruckabfall kam. Mögliche Ursache dieses noch nicht endgültig erklärbaren Phänomens könnten GL-3 Ablagerungen im autonomen Nervensystem sein, die dazu führen, dass es unter Belastung zu einer überschießenden vasodilatatorischen Gefäßreaktion kommt. Hierfür spricht, dass dieser diastolische Blutdruckabfall nur in sehr frühen Erkrankungsstadien auftritt. Ist die Erkrankung weiter fortgeschritten, sodass sich bei den Patienten die fabry-typische Kardiomyopathie zeigt, liegt in der Regel auch

eine ausgeprägte Gefäßbeteiligung vor, sodass das Phänomen des diastolischen Blutdruckabfalls nicht mehr zu beobachten ist.

Ebenso sind Veränderungen durch GL-3 Ablagerungen in den Endothel- bzw. den glatten Gefäßmuskelzellen denkbar. Hierdurch kommt es zu einer gestörten intrazellulären Signalantwort, welche zur Vasodilation und damit zum folgenden diastolischen Blutdruckabfall führt [66].

5.3 Frühe Marker der Kardiomyopathie

Eine Fabry-Kardiomyopathiediagnostik ist bisher nur zuverlässig mittels Echokardiographie und Magnetresonanztomographie möglich. Um möglicherweise diese Untersuchungen bei den Fabry-Patienten gezielter einsetzen zu können, war die Prämisse frühe Marker der Kardiomyopathie im EKG, Langzeit-EKG oder Belastungs-EKG zu finden. Auch Namdar et al. forderten dies 2010 abschließend in ihrer Untersuchung.

Leider ist zu berichten, dass es diesen einen definitiven Parameter zur einfachen Kardiomyopathiediagnostik im EKG bei Fabry-Patienten nicht gibt. Allerdings kann man anhand einfacher Auswertungskriterien des EKGs eine Kardiomyopathie nahezu ausschließen. Hierzu zählen folgende Merkmale:

- QRS-Dauer: Je größer diese ist, desto größer ist auch die Septumwandstärke bzw. die kardiale Masse
- LV-Sokolow-Lyon-Index: Je größer dieser ist, desto größer ist auch die Septumwandstärke bzw. die kardiale Masse
- Keinerlei ST-Streckenveränderungen bzw. T-Wellen Alterationen

Somit kann geschlussfolgert werden, dass bei Vorliegen eines normalen EKGs eine Fibrose als unwahrscheinlich anzusehen ist (Fehler 11%). Dies erleichtert gerade für nicht auf diese Erkrankung spezialisierte Kollegen die Arbeit mit Fabry-Patienten erheblich. Es kann schnell mittels kostengünstigem EKG eine orientierende Aussage über das Vorliegen einer Kardiomyopathie und Fibrose getroffen werden.

5.4 End-Stage

Patienten im Endstadium der Erkrankung weisen im MRT eine Fibrosierung im basalen posterolateralen Segment auf, welche mit Hilfe des late enhancements nachgewiesen werden kann. Sie zeigen im Ruhe-EKG ST-Streckenveränderungen sowie T-Wellen Alterationen. Im Belastungs-EKG erreichen sie kaum Werte über 100 Watt. Dies ist einerseits durch die Fabry-typischen Beschwerden, wie etwa Parästhesien im Oberschenkel, zu erklären, wie auch durch die schlechte kardiale Leistungsfähigkeit aufgrund der fortgeschrittenen Kardiomyopathie. Die Auswertung des Langzeit-EKGs der Patienten zeigt jedoch interessante Ergebnisse. Je weiter die Erkrankung bei den Patienten fortgeschritten ist, desto höher wird das Risiko für das Auftreten höhergradiger ventrikulärer Rhythmusstörungen. Alle Patienten, die am plötzlichen Herztod verstarben, zeigten im vorherigen Langzeit-EKG immer ventrikuläre Tachykardien. Des Weiteren konnte bei allen Patienten mit höhergradigen ventrikulären Rhythmusstörungen eine hypertrophe Kardiomyopathie in der Echokardiographie nachgewiesen werden. Außerdem zeigten die Patienten im MRT ein late enhancement in Fabry-typischer Lokalisation, welches bei den Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie auch im mittleren Segment des linken Ventrikels aufzufinden war. Bei Patienten, die kein late enhancement im MRT zeigten, traten auch nie ventrikuläre Tachykardien auf.

Somit kann geschlussfolgert werden, dass besonders bei end-stage Patienten ein Langzeit-EKG zur Detektion höhergradiger ventrikulärer Rhythmusstörungen angefertigt und sorgfältig ausgewertet werden muss. Des Weiteren ist frühzeitig die Indikation zur Implantation eines ICDs zur Prävention des plötzlichen Herztodes zu stellen.

5.5 Einfluss der Enzyersatztherapie

Mit der Enzyersatztherapie steht seit 2001 eine kausale Behandlung des Enzymdefekts der α -Galaktosidase A zur Verfügung. In vorhergehenden Untersuchungen konnten positive Effekte der Enzymsubstitution auf das subjektive Wohlbefinden, sowie auf die nephrologische Krankheitsprogredienz nachgewiesen werden. Mehrere Untersuchungen beschäftigten sich bisher mit den

Auswirkungen der Enzyersatztherapie auf die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels [63, 64, 67]. Sie konnten zeigen, dass ein rechtzeitiger Therapiebeginn eine effektive Therapie der kardialen Problematik darstellt. Allerdings trifft dies nur für ein noch nicht fibrotisch verändertes Myokard zu.

Vorhergehende Aussagen aus kleineren Untersuchungen bezüglich der Auswirkungen auf das EKG [31, 32] können mit unseren Daten widerlegt werden. Die Enzyersatztherapie hat keinerlei Effekte auf die P- bzw. PQ-Zeit. Jedoch zeigte sich eine Zunahme des rechtsventrikulären Sokolow-Lyon-Indexes, sowie der Tpeak-Tend-Zeit. Diese Parameterveränderungen lassen sich nicht mit pathophysiologischen Veränderungen erklären. Sie beruhen mit großer Wahrscheinlichkeit auf Messungenauigkeiten.

Im Belastungs-EKG wiesen Patienten mit Enzyersatztherapie sogar eine signifikante Verschlechterung der maximalen Belastbarkeit auf. Dies ist vermutlich durch die deutlich ausgeprägtere kardiale Beteiligung bei diesen Patienten zu erklären.

5.6 Schlussfolgerung

Abschließend können aus der durchgeführten Untersuchung mehrere relevante Schlüsse gezogen werden:

1. Das PQ- bzw. PR-Intervall ist weder Fabry-typisch noch ein früher Marker für diese Erkrankung.
2. Die QRS-Dauer korreliert mit der Wandstärke in der Echokardiographie und in der Magnetresonanztomographie und kann somit Rückschlüsse auf eine Kardiomyopathie möglich machen.
3. Liegen im Ruhe-EKG keine ST-Streckenveränderungen oder T-Wellen Alterationen vor ist eine kardiale Fibrose sehr unwahrscheinlich.
4. Die Enzyersatztherapie hat keine wesentlichen Auswirkungen auf Parameter des Ruhe-EKGs.
5. Ein diastolischer Blutdruckabfall im Belastungs-EKG zeigt sich vorwiegend bei weiblichen Patienten ohne Kardiomyopathie.

6. Patienten im Endstadium der Erkrankung sind durch höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen gefährdet. Bei ihnen ist frühzeitig und großzügig die Indikation für einen ICD zu stellen.

6 Zusammenfassung

Bei Morbus Fabry handelt es sich um eine X-chromosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, welche auf einer Mutation im α -Galaktosidase A-Gen beruht. Dies führt zu einer verminderten oder fehlenden Aktivität der α -Galaktosidase A mit gleichzeitiger Akkumulation von Globotriaosylceramiden in den verschiedensten Organsystemen. Hauptsächlich ist von dieser Multisystemerkrankung neben den Nieren und dem Nervensystem das Herz beteiligt. Im Vordergrund der kardialen Befunde steht eine progrediente Herzinsuffizienz, bedingt durch eine linksventrikuläre Hypertrophie mit kardialer Fibrosierung. Ferner ist auch die Mitbeteiligung des Reizleitungssystems von nicht unerheblicher Bedeutung. Sowohl die progrediente Herzinsuffizienz als auch Störungen des Reizleitungssystems sind überwiegend für den Tod der Patienten verantwortlich.

Viele bisher durchgeführte Studien beschäftigten sich mit der Hypertrophie- und Fibrosediagnostik im Echokardiogramm und in der Magnetresonanztomographie. Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der Thematik EKG und Morbus Fabry auseinandersetzten. Einerseits handelt es sich oft nur um Fallberichte, andererseits lieferten sie auch teilweise widersprüchliche Aussagen. Eine konsequente Analyse des EKGs, des Belastungs-EKGs und des Langzeit-EKGs von Fabry-Patienten in einer großen Kohorte wurde bislang nicht durchgeführt. Auch liegen keine Ergebnisse bezüglich Korrelationen zur Echokardiographie und zur Magnetresonanztomographie vor. Eine derartige Analyse erfolgte erstmals im Rahmen dieser Untersuchung.

Es wurden 150 Patienten (38 ± 15 Jahre) mit genetisch gesichertem Morbus Fabry im Zeitraum von 1999-2009 nach Möglichkeit jährlich untersucht. Bei jeder Patientenvorstellung wurde eine komplette klinische Untersuchung, sowie ein EKG, eine Echokardiographie, ein Belastungs-EKG und teilweise auch eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Zum Vergleich der Patientenentwicklung wurde jeweils das jüngste Follow-up Ergebnis mit den Baseline-Daten verglichen.

Eine Auswertung der Ruhe-EKG Parameter zeigte deutlich, dass das bisher als Fabry-typisch bezeichnete PR-Intervall gegenüber der Normalbevölkerung nicht signifikant verändert ist. Die Enzymersatztherapie hat ebenfalls keinerlei positive Auswirkungen auf das EKG. Eine Korrelation zwischen der QRS-Dauer und der Wandstärke in der Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie konnte eindeutig nachgewiesen werden. Sofern sich ein unauffälliges EKG (bezüglich ST-Streckenveränderungen und T-Wellen Alterationen) zeigt, ist eine kardiale Fibrose sehr unwahrscheinlich. In der Untersuchung des Langzeit-EKGs fanden sich bei 17 Patienten höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass es keinen eindeutigen Frühmarker für die Kardiomyopathie bei Morbus Fabry im Ruhe-EKG gibt. Allerdings ist eine Fibrose bei normalen EKG Verhältnissen nahezu auszuschließen. Des Weiteren müssen Patienten im Endstadium engmaschig überwacht und frühzeitig die Indikation zur Implantation eines ICDs gestellt werden um deren Überleben zu sichern.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Späte diastolische Füllung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
bzw.	Beziehungsweise
d	Tag
dl	Deziliter
DT	Dezelerationszeit
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
E	Frühe diastolische Füllung
E´	Frühdiastolische Geschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
F	Weiblich
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GL-3	Globotriaosylceramide
HF	Herzfrequenz
ICD	Implantierbarer Defibrillator
inkl.	Inklusive
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVSD	Diastolische interventrikuläre Septumdicke
IVSS	Systolische interventrikuläre Septumdicke
kg	Kilogramm
LE	late enhancement
LV	Linksventrikulär
LVDD	Diastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVPWD	Diastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke
LVPWS	Systolische linksventrikuläre Hinterwanddicke
LVSD	Systolischer linksventrikulärer Durchmesser

m	Meter
M	Männlich
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
n	Patientenanzahl
nmol	Nanomol
NYHA	New York Heart Association
p-Wert	Signifikanzwert
QT _c	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RV	Rechtsventrikulär
r-Wert	Korrelationskoeffizient
s	Sekunde
T	Tessla
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VT	Ventrikuläre Tachykardie
W	Watt

7.2 Literaturangaben

1. Wanner, C., Strotmann, J., Weidemann, F., Breunig, F., , *Morbus Fabry: Klinik, Diagnose und Therapie*. 2004, Bremen: UNI-MED.
2. Grzeschik, K.H., et al., *X-linkage of human -galactosidase*. *Nat New Biol*, 1972. 240(97): p. 48-50.
3. Desnick Robert, J., Ioannou YA., *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease, ed. C. Scriver, Beadet, AL., Sly, WS., Valle, D. Vol. 8th ed. 2001, New York: McGraw-Hill. 3733-74.
4. Weidemann, F., et al., *Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge*. *Am J Med*, 2010. 123(7): p. 658 e1-658 e10.
5. Breunig, F., et al., *Fabry disease: diagnosis and treatment*. *Kidney Int Suppl*, 2003(84): p. S181-5.
6. Sodi, A., et al., *Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey*. *Br J Ophthalmol*, 2007. 91(2): p. 210-4.
7. Spence, M.W., et al., *Angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-Fabry disease) in a single large family in Nova Scotia*. *J Med Genet*, 1978. 15(6): p. 428-34.
8. MacDermot, K.D., A. Holmes, and A.H. Miners, *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females*. *J Med Genet*, 2001. 38(11): p. 769-75.
9. Fabry, J., *Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)*. *Arch Derm Syph*, 1898. 43: p. 187-200.
10. Anderson, W., *A case of "angio-keratoma"*. *Br J Dermatol*, 1898. 10: p. 113-117.
11. Hashimoto, K., B.G. Gross, and W.F. Lever, *Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry). Histochemical and Electron Microscopic Studies of the Skin*. *J Invest Dermatol*, 1965. 44: p. 119-28.
12. Brady, R.O., *Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism*. *Clin Chem*, 1967. 13(7): p. 565-77.
13. Takenaka, T., et al., *Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study*. *J Cardiol*, 2008. 51(1): p. 50-9.
14. Kampmann, C., et al., *The heart in Anderson Fabry disease*. *Z Kardiol*, 2002. 91(10): p. 786-95.
15. Goldman, M.E., et al., *Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. 7(5): p. 1157-61.
16. Linhart, A., et al., *Cardiac manifestations in Fabry disease*. *J Inherit Metab Dis*, 2001. 24 Suppl 2: p. 75-83; discussion 65.
17. Weidemann, F., et al., *Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study*. *Circulation*, 2003. 108(11): p. 1299-301.

18. Beer, M., et al., *Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2006. 97(10): p. 1515-8.
19. Weidemann, F., et al., *A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium*. Eur Heart J, 2007. 28(24): p. 3020-6.
20. Weidemann, F., et al., *Misleading terms in Anderson-Fabry disease*. Eur J Clin Invest, 2008. 38(3): p. 191-6.
21. Weidemann, F., et al., *Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy*. Ultrasound Med Biol, 2009. 35(5): p. 730-5.
22. Ikari, Y., K. Kuwako, and T. Yamaguchi, *Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system*. Br Heart J, 1992. 68(3): p. 323-5.
23. Mehta, J., et al., *Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease*. Am Heart J, 1977. 93(6): p. 699-705.
24. Roudebush, C.P., J.M. Foerster, and O.H. Bing, *The abbreviated PR interval of Fabry's disease*. N Engl J Med, 1973. 289(7): p. 357-8.
25. Shah, J.S., et al., *Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease*. Am J Cardiol, 2005. 96(6): p. 842-6.
26. Schiffmann, R., et al., *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001. 285(21): p. 2743-9.
27. Yokoyama, A., M. Yamazoe, and A. Shibata, *A case of heterozygous Fabry's disease with a short PR interval and giant negative T waves*. Br Heart J, 1987. 57(3): p. 296-9.
28. Efthimiou, J., J. McLelland, and D.J. Betteridge, *Short PR intervals and tachyarrhythmias in Fabry's disease*. Postgrad Med J, 1986. 62(726): p. 285-7.
29. Ioannou, Y.A., et al., *Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice*. Am J Hum Genet, 2001. 68(1): p. 14-25.
30. Schiffmann, R., et al., *Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. 97(1): p. 365-70.
31. Jastrzebski, M., et al., *Electrophysiological study in a patient with Fabry disease and a short PQ interval*. Europace, 2006. 8(12): p. 1045-7.
32. Frustaci, A. and C. Chimenti, *Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue*. Circulation, 2007. 116(12): p. e350-1.
33. Namdar, M., et al., *PQ interval in patients with Fabry disease*. Am J Cardiol, 2010. 105(5): p. 753-6.
34. So, C.-S., *Praktische Elektrokardiographie*. Vol. 5. Auflage. 1996, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
35. Klinke, R., Pape, H.-Ch., Kurtz, A., Silbernagl, S., *Physiologie*. Vol. 6. Auflage. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
36. Olshausen von, K.E., *EKG Information*. Vol. 8. Auflage. 2005, Darmstadt: Steinkopff Verlag.

37. Gertsch, M., *Das EKG*. Vol. 1. Auflage. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
38. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Vol. 5. Auflage. 2000, Berlin: Springer Verlag.
39. Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, Ch., *Innere Medizin*. Vol. 2. Auflage. 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
40. Schuster, H.-P., Trappe, H.-J., *EKG-Kurs für Isabel*. Vol. 3. Auflage. 2001, Stuttgart: Thieme Verlag.
41. Adamec, J., Adamec R., *Das Langzeit-EKG*. Vol. 5. Auflage. 2009, Bern: Verlag Hans Huber. 108.
42. Herold, G., *Innere Medizin*. 2009. 911.
43. Feigenbaum, H., *Echocardiography- A textbook*. Vol. 5. Auflage. 1993, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
44. Mason, W.P., *Piezoelectric crystals and their application to ultrasonics*. Vol. 1. Auflage. 1950, New York: D. Van Norstrand.
45. Flachskampf, F., *Praxis der Echokardiographie - Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik*. 2002, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
46. Otto, C., *Textbook of clinical echocardiography*. Vol. 3. Auflage. 2004, Philadelphia: Saunders.
47. Boehmeke, T., *Checkliste Echokardiographie*. 2001, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
48. Köhler, E., *Klinische Echokardiographie - Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM)*. 2001, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
49. Chambers, J., *Clinical Echocardiography*. 1995, London: BMJ.
50. Støylen, A. <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate> - Eine Internet Einführung in Strain und Strain Rate. 2010.
51. Hatle, L., *How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement*. Eur Heart J, 2007. 28(20): p. 2421-3.
52. Moon, J.C., et al., *Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I*. Heart, 2005. 91(8): p. 1036-40.
53. Moon, J.C., et al., *Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium*. Eur Heart J, 2003. 24(23): p. 2151-5.
54. Debl, K., et al., *Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis*. Heart, 2006. 92(10): p. 1447-51.
55. Niemann, M., et al., *Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. 4(6): p. 592-601.
56. Weidemann, F., et al., *The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease*. Eur Heart J, 2005. 26(12): p. 1221-7.
57. Niemann, M., et al., *The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy*. Heart, 2010. 96(23): p. 1915-9.

58. Elleder, M., et al., *Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1990. 417(5): p. 449-55.
59. Aerts, J.M., et al., *Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. 105(8): p. 2812-7.
60. Barbey, F., et al., *Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. 26(4): p. 839-44.
61. Shen, J.S., et al., *Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells*. Mol Genet Metab, 2008. 95(3): p. 163-8.
62. Weidemann, F., et al., *The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist*. Annu Rev Med, 2011. 62: p. 59-67.
63. Weidemann, F., et al., *Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment*. Circulation, 2009. 119(4): p. 524-9.
64. Spinelli, L., et al., *Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease*. Clin Genet, 2004. 66(2): p. 158-65.
65. Higashi, H., et al., *Endocardial and epicardial substrates of ventricular tachycardia in a patient with Fabry disease*. Heart Rhythm, 2011. 8(1): p. 133-6.
66. Bierer, G., et al., *Cardiopulmonary exercise testing in Fabry disease*. Respiration, 2005. 72(5): p. 504-11.
67. Hughes, D.A., et al., *Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa*. Heart, 2008. 94(2): p. 153-8.

Danksagung

Mit Abschluss dieser Dissertation möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Weidemann für die Vergabe des Themas, das fortwährend entgegengebrachte Vertrauen und die exzellente Betreuung während meiner Zeit als Doktorandin.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Professor Dr. med. Markus Niemann für die unermüdliche und herzliche Unterstützung, die zahllosen Ratschläge und die permanente Bereitschaft bei Problemen immer erreichbar gewesen zu sein.

Ferner möchte ich mich bei dem gesamten Team des Fabry-Zentrums Würzburg, vor allem bei Frau Irina Turkin, für die freundliche Aufnahme und die ständige Hilfsbereitschaft bedanken.

Abschließend möchte ich meinen Eltern, meinem Mann Martin und unserem Sohn Julian Danke sagen für ihre unerlässliche moralische Unterstützung, ihre geopfert Zeit und ihre fortwährende Geduld.

Lebenslauf

Zur Person

Schulbildung

Hochschulbildung

Famulaturen

Praktisches Jahr

--

Doktorarbeit

04/2009 bis 10/2013

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Weidemann
Kardiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Würzburg

„Eine detaillierte elektrokardiographische Analyse bei Patienten mit Morbus Fabry und deren klinische Deutung“

Ärztliche Tätigkeit

--

Praktische Tätigkeiten

--

Zusatzqualifikationen

--

Greußenheim, 14. März 2017