

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Prophylaktische Loop-Recorder Implantation zur Detektion kardialer
Rhythmusstörungen bei Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie**

– 2 Jahres Follow-Up –

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jan Joseph Hait

aus Unna

Würzburg, November 2019

Dissertation

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Jan Joseph Hait

Referentenblatt

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck

Koreferent/Koreferentin: Prof. Dr. med. Kristina Lorenz

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2020

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	4
ÜBERBLICK	4
DIAGNOSTIK	6
SYMPTOME	8
THERAPIE	11
NEUE THERAPIEANSÄTZE	11
THERAPIEERFOLGE	12
FABRY-KARDIOMYOPATHIE	13
ARRHYTHMIEN	14
MATERIAL & METHODEN	17
LOOP RECORDER	21
ERGEBNISSE	23
DISKUSSION	51
LIMITATIONEN	55
ZUSAMMENFASSUNG	57
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	59
TABELLENVERZEICHNIS	59
LITERATURVERZEICHNIS	60
DANKSAGUNG	67
TABELLARISCHER BILDUNGSLEBENS LAUF	68

Einleitung

Überblick

Das Angiokeratoma corporis diffusum¹ oder auch die Anderson-Fabry-Krankheit, welche im deutschen Sprachraum eher unter dem Namen Morbus Fabry bekannt ist, ist eine angeborene, dem X-chromosomalen Erbgang folgende Stoffwechselerkrankung. Sie wurde erstmalig 1898 annähernd zeitgleich von zwei Ärzten, Johannes Fabry, einem Dermatologen, und William Anderson, einem Chirurgen, beschrieben, die von makulo-papulösen blauroten bis schwärzlichen, vor allem im Bauchnabelbereich und in der Leistenregion auftretenden Hautveränderungen berichteten². Sowohl aufgrund des fehlenden Wissens bezüglich der anderen Symptome, als auch wegen der Dominanz der Hautveränderungen gingen beide Ärzte von einer isolierten Hautkrankheit aus³. Erst knapp ein halbes Jahrhundert später, im Jahr 1939, wurde von Ruiters und Pompe⁴ angenommen, dass zu den dermatologischen Symptomen eine Vielzahl weiterer Symptomen zu zählen sind und es sich daher bei der Anderson-Fabry-Krankheit um eine systemische Erkrankung handeln könnte⁵.

Ursache der Erkrankung ist die verminderte Aktivität bzw. der vollständige Mangel eines lysosomalen Enzyms, nämlich der Alpha-Galaktosidase A. Das mutierte Gen liegt auf dem q-Arm (kurzer Arm) des Chromosoms 22 (Xq22)^{6; 7}; die Anzahl der nachgewiesenen Mutationen steigt stetig an: während es vor knapp 10 Jahren noch ca. 430 gab, konnten heutzutage bereits über 800 Mutationen des Gens nachgewiesen werden¹⁶⁰.

Dieser Enzymdefekt führt zur zunehmenden Akkumulation von bestimmte Glykosphingolipiden (besonders von Globotriaosylceramid (Gb-3) in den Lysosomen, die normalerweise einen Membranbestandteil der Zellwände darstellen. Aufgrund der Tatsache, dass viele verschiedene Zellen und Zellarten im menschlichen Körper Lysosomen besitzen, wie z.B. Fibroblasten, Dermis, Herz, Niere, peripheres und zentrales Nervensystem sowie das Endothel von Ohren, Augen und von peripheren Gefäßen, lässt sich der Morbus Fabry als Multisystemerkrankung⁸ bezeichnen. Von klinischer Bedeutung sind besonders die Beteiligung des Herzens, der Nieren und des Nervensystems. Oft zeichnet sich ein triphasischer Krankheitsverlauf ab. So kommt es

bereits vor der Geburt zu ersten Gb-3 Ablagerung, was als Stimulus für progrediente Gewebsveränderungen fungiert und schlussendlich zu den typischen Komplikationen im fortgeschrittenen Stadium führt. Hierin begründet liegt die auch heute noch reduzierte Lebenserwartung von etwa 20 Jahren bei Männern und 15 Jahren bei Frauen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung⁹.

Vor Einführung der Fabry-spezifischen Enzymersatztherapie, waren Komplikationen der Nierenbeteiligung die führende Todesursache⁸. Da unter der Enzymersatztherapie chronische Niereninsuffizienzen und Dialysepflichtigkeiten deutlich zurückgegangen sind, gelten heutzutage vor allem kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen als führende Limitationen der Lebenserwartung¹⁰.

Irrtümlicherweise ist man früher davon ausgegangen, dass nur Männer an Morbus Fabry erkranken können, während mittlerweile festgestellt wurde, dass auch Frauen Fabry-typische Manifestationen und Symptome aufweisen können, wenngleich die phänotypische Ausprägung meist milder ist und Betroffene oft erst in einem späteren Lebensalter symptomatisch werden¹¹. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Frauen durch das zweite, gesunde X-Chromosom üblicherweise eine relativ hohe Enzymrestaktivität besitzen und daher vor den Schwerstformen der Erkrankung durch entsprechende Kompensationen weitestgehend „geschützt“ sind.

An Morbus Fabry erkrankte Patienten, die Blutgruppe AB oder B haben, akkumulieren zusätzlich Blutgruppe-B-Glykosphingolipide und neigen deshalb zu einer noch schwereren Form der Erkrankung als Patienten mit Blutgruppe A oder 0. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass jene zwei Blutgruppen zwei zusätzliche alpha-Galaktosyl-Endungen besitzen^{12; 13}.

Es ist schwer, eine einheitliche Angabe zur Epidemiologie der Fabry-Anderson-Krankheit zu machen, da der variable klinische Verlauf sowie die breite Palette an Symptomen auf eine Vielzahl von Differentialdiagnosen schließen lassen und somit eine frühzeitige Diagnosestellung nicht immer gewährleistet ist¹⁴. Bei männlichen Patienten findet sich in der Literatur^{15; 16} eine Inzidenz zwischen 1:40.000 und 1:117.000, wobei aus oben genannten Gründen anzunehmen ist, dass die Prävalenz deutlich höher ist.

Diagnostik

Wie oben beschrieben, ist es oft schwer, eine zeitnahe, beziehungsweise überhaupt richtige Diagnose zu stellen¹⁷. Es wurde zudem die Tatsache beschrieben, dass die bei Morbus Fabry oft auftretenden angiomatösen Hauterscheinungen (siehe Abbildung 1) für Petechien gehalten und somit fehlinterpretiert werden, was wiederum zu einer verspäteten¹⁸ oder falschen Diagnose führt^{19; 20}.

Bei begründetem Verdacht auf ein Vorliegen der Fabry-Anderson-Krankheit ist eine Differenzierung zwischen männlichen und weiblichen Patienten zu treffen. Bei Männern ist die biochemische Analyse oft ausschlaggebend; untersucht wird die Enzymaktivität der alpha-Galaktosidase in Leukozyten oder im Blutplasma. Alternativ kann die ausgeschiedene Menge Gb-3 im Urin beurteilt werden²¹. Bei Frauen hingegen kann die Enzymaktivität unter Umständen normal sein, entweder aufgrund von Lyonisierung (ein Prozess der Inaktivierung des X-Chromosoms²²), wie Pastores et al. 2007²³ nachweisen konnten, oder falls eine Late-onset-Mutation vorliegt, wie z.B. bei der kardialen Variante mit der Mutation N215S^{19; 24;153}. Daraus erschließt sich, dass die alleinige biochemische Testung bei Frauen u.U. falsche Ergebnisse liefern kann, was einen weiteren diagnostischen Test umso wichtiger macht: die genetische Testung²⁵. Eins haben beide Geschlechter jedoch gemeinsam: nach erfolgter Diagnosesicherung sollte ein Familienscreening²⁶ erfolgen.



Abbildung 1 - Angiokeratome auf dem Rücken eines Patienten (Images in Clinical Medicine - Fabry disease. Kopp, J.B; Schiffmann, R.; N Engl J Med 349;21; November 2003)

Symptome

Das erste Auftreten von Pathologien ist sehr unspezifisch²⁷. Symptome können sich in der Kindheit in Form von belastungs- und infektassoziierten neuropathischen Schmerzen der Akren²⁸ und distalen Extremitäten oder auch als diffuse gastrointestinale Beschwerden äußern^{29; 30}. Typisch hingegen ist die Hypo-, in schwereren Fällen sogar die Anhidrose, die sogar im Kindesalter schon manifest werden kann^{31; 32}.

Der Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung und befällt folglich multiple Organe. Im Herzen führt die unaufhörliche intrazelluläre Akkumulation der Glykosphingolipide vor allem zur linksventrikulären Hypertrophie und zur Fibrose³³. Wie Strotmann et al.³⁴ herausfanden, ist die linksventrikuläre Hypertrophie mit einer initial erhaltenen systolischen Pumpfunktion assoziiert – im weiteren Verlauf klagen die Patienten jedoch oft über zunehmende Dyspnoe bei Belastung, Angina-Pectoris-Beschwerden und Schlaptheit. Bis zu 30% der Patienten versterben an fortschreitender Herzinsuffizienz, wobei die kardial bedingte Mortalität in Relation zu anderen Todesursachen aktuell zunimmt³⁵ – unter Anderem aufgrund der verbesserten Nierenersatzverfahren. Ein Korrelat bzw. eine Kausalität zwischen der auftretenden Herzinsuffizienz und einer koronaren Herzkrankheit ist jedoch nicht gegeben: „Eine stenosierende KHK ist aber selten; wenn, dann manifestiert sie sich vorwiegend als „small vessel disease“³⁴.

Während die linksventrikuläre Hypertrophie zum klinischen Bild der Herzinsuffizienz führt, birgt die myokardiale Fibrose andere Risiken: Eine fortschreitende Fibrose prädisponiert für Arrhythmien³⁶ aller Art, mit noch vergleichsweise harmlosen Rhythmusstörungen wie Sinusarrhythmien und verkürzten PQ-Intervallen anfangend, über gefährlicheren AV-Blockbildern bis hin zu extrem malignen ventrikulären Tachykardien³⁷. Diese Rhythmusstörungen sowie einige weitere werden in einem späteren Kapitel dieser Dissertation thematisiert werden.

Auch die Niere bleibt nicht verschont^{38; 39}. Anfänglich zeigen sich häufig Proteinurie, Polyurie sowie Polydipsie¹⁶, wobei Symptome solcher Art ca. 2.5 mal häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommen^{20; 40}; im Verlauf kann es zum Nierenversagen kommen. Der Zeitverlauf des Nierenversagens korreliert dabei direkt mit dem Ausmaß der Proteinurie^{41; 42}. Maloney et al.⁴³ und Lingwood et al.⁴⁴ zeigten überdies, dass Gb-3 das Membranantigen CD77 exprimiert⁴⁵, welches ein zellulärer Rezeptor für

Verotoxin von z.B. der enterohämorrhagischen Spezies des e.coli-Bakteriums ist. Das Verotoxin führt als Shiga-like-toxin ebenfalls zum akuten renalen Versagen.

Wie schon am Anfang beschrieben, zählt auch die neurologische Symptomatik im Sinne einer gestörten Temperaturregulation mit daraus resultierender Hypo- bzw. Anhidrose zum Symptomkomplex des Morbus Fabry. In Hautbiopsien fanden sich Ablagerung von Gb-3 in sekretorischen Schweißdrüsenzellen sowie eine allgemein verminderte Drüseninnervation^{46; 47}. Ein unter Umständen weitaus quälenderes neurologisches Symptom als die gestörte Temperaturregulation ist jedoch der Schmerz. Dieser kommt durch die Akkumulation von Sphingolipiden in Axonen der Dermis zustande^{48; 49}. Hier ist es wichtig, die Akroparästhesien von der sogenannten Fabry-Krise zu differenzieren. Akroparästhesien sind charakterisiert als sehr starke, brennende Extremitätenschmerzen⁵⁰. Diese sind teils dauerhaft vorhanden im Sinne von chronischen neuropathischen Schmerzen und ziehen eine reduzierte Belastbarkeit sowie eine Reduktion der Lebensqualität insgesamt nach sich⁵¹. Die Fabry-Krise hingegen wird meist als akut einsetzend beschrieben, mit einem raschen Ausbreiten von der Extremität bis zum Rumpf. Sie dauert meist einige Tage. Heutzutage wird angenommen, dass Stress, das Wetter bzw. ein Wetterumschwung oder Übermüdung als Auslöser fungieren können. Wie Wanner et al.⁵² herausfanden, nehmen sowohl die Schmerzattacken (Fabry-Krisen) als auch der Dauerschmerz bei fortschreitender Erkrankung aufgrund eines Gewöhnungseffekts ab; zusätzlich werden schmerzweiterleitende Nervenfasern so weit geschädigt, dass sie keine Reize mehr weiterleiten können.

Das als nächstes betroffene Organ ist die Haut. Die Haut ist ein komplexes Organ, bestehend aus Epidermis, Dermis und Subcutis; in jeder Schicht sitzen viele verschiedene Zellen. Während der Morbus Fabry hauptsächlich die Endothelzellen im oberflächlichen Teil der Dermis betrifft⁵³, sind Ablagerungen in den Perizyten und ekkrinen Drüsen ebenfalls möglich. Wie Lidove et al.⁵³ weiterhin nachweisen konnten, stellen die Angiokeratome die häufigste dermatologische Beteiligung bei der Fabry-Krankheit dar und sind sogar nicht selten der erste Hinweis für die Erkrankung, da sie erstmalig zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr auftauchen können. Angiokeratome sind gutartige vaskuläre Hautläsionen, die durch die Proliferation dilatierter Blutgefäße im oberen Teil der Dermis gekennzeichnet sind⁵⁴. Pathophysiologisch wird eine Akkumulation von Gb3, die zur Ausstülpung vom Gefäß mit nachfolgendem Versagen der Gefäßwand und sekundärer Ektasie führt, als ursächlich betrachtet. Als

Prädilektionsorte⁵⁵ der Angiokeratome lassen sich Lippen, Hände, Zehen und seltener auch die Mukosa des Genitaltrakts nennen; als Folge des Letzteren besteht eine erhöhte Blutungsgefahr beim Sexualverkehr. Mit fortschreitendem Verlauf des Morbus Fabry nehmen auch die Läsionen an Größe sowie Farbe zu und werden dunkelrot bis schwarz mit einer eher unebenen Oberfläche⁴⁹. Obwohl Angiokeratome sehr häufig beim Morbus Fabry zu beobachten sind, sind sie nicht pathognomisch; sie treten zum Beispiel auch bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie⁵⁶ und anderen Erkrankungen auf. Die Therapie der Keratome wird meist aus kosmetischen Gründen angestrebt und wird dann mittels Nd:YAG-Laser durchgeführt⁵⁷.

Bei Patienten mit Morbus Fabry wird zudem ein gehäuftes Auftreten von depressiven Episoden beobachtet^{48; 58}. Dies lässt sich nur zum Teil damit erklären, dass die insgesamt reduzierte Lebensqualität in Verbindung mit dem Wissen um die reduzierte Lebenserwartung die Psyche der Patienten stark belastet.

Therapie

Da der Symptomkomplex beim Morbus Fabry auf einen Enzymmangel bzw. einen Funktionsverlust des alpha-Galaktosidase-Enzyms zurückzuführen ist, bietet sich eine Enzym-Ersatz-Therapie (ERT) an³². Die heutzutage verwendeten Präparate werden durch gentechnische Modifikationen hergestellt und sind seit 2001 in der EU zugelassen (in den USA wurden beide erst April 2003 zugelassen – die Zulassung von Replagal wurde allerdings Anfang 2012 widerrufen)⁵⁹:

- Agalsidase Alfa („Replagal“)
- Agalsidase Beta/Rh-Alpha-Gal-A („Fabrazyme“)

Replagal wird in menschlichen Fibroblastzellen hergestellt⁶⁰, während Fabrazyme aus den Ovarzellen des chinesischen Hamsters gewonnen wird^{61;62}. Die Nebenwirkungen bei der Therapie werden besonders bei Benutzen von Agalsidase Beta apparent⁵⁹. Diese reichen über Rigor, Übelkeit und Kopfschmerz bis hin zu einer Veränderung in der Temperaturwahrnehmung. Wie Wilcox et al.⁵⁹ überdies aufzeigen konnten, treten infusions-assoziierte Nebenwirkungen häufiger auf: Tachykardie, Hypertension, Urtikaria können einhergehen mit Angina Pectoris sowie einem extremen Engegefühl im Hals.

Neue Therapieansätze

Einen alternativen und möglicherweise vielversprechenden Therapieansatz stellt die Chaperon-Therapie⁶³ dar. Diese basiert auf der Tatsache, dass einige Patienten mit Morbus Fabry eine Enzymrestaktivität durch das Vorhandensein von mutierten Enzymen besitzen – allerdings sind die mutierten Enzyme instabil. Sie erscheinen fehlgefaltet zu sein, werden dann vom endoplasmatischen Retikulum erkannt und „verworfen“, ohne dass ein Transport in die Lysosome erfolgt. Daraus lässt sich schließen, dass es von therapeutischem Nutzen wäre, diese mutierten, aber katalytisch noch aktiven Enzyme in das Lysosom transportieren zu können. Hier bietet sich laut aktueller Literatur⁶⁴ paradoxerweise ein kompetitiver Inhibitor der alpha-Galaktosidase A an (1-Deoxygalaktonojirimycin), der in diesem Fall als chemischer Chaperon fungiert und dazu führt, dass die mutierten, vom endoplasmatischen Retikulum verworfenen Enzymvarianten wieder freigegeben werden.

Therapieerfolge

Die Effektivität der ERT bei Morbus Fabry stellt sich vor allem für den Patienten subjektiv durch eine Reduktion der Symptomatik⁶⁵ dar⁶⁶. Wie Eng et al.⁶⁷ und auch Schiffmann et al.⁶⁸ nachweisen konnten, wirkt sich die ERT stabilisierend auf die Nierenfunktion aus^{39; 69}. Die Beurteilung erfolgt anhand der Gb-3 Clearance und des Serum-Kreatinin-Wertes. In einer aktuelleren Studie⁷⁰ wurde allerdings beschrieben, dass bei bestimmten Mutationen sowohl das Serum- als auch das Urin-Gb-3 unspezifisch sein können und somit möglicherweise nicht die besten Biomarker sind. Als alternativer Biomarker hat sich das Plasma lyso-Gb-3 (Globotriaosylshingosin) herauskristallisiert, der u.U. spezifischer ist^{71; 72}. Da die Prognose bei nur leichter oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion deutlich besser ist, ist ein sehr rascher Therapiebeginn prognostisch günstig.

Neben der Niere ist auch das Nervensystem stark betroffen. Gold et al.⁷³ konnten zeigen, dass die ERT zu einer geringen Reduktion sowohl des Auftretens als auch der Intensität neuropathischer Schmerzen führt. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass der Patient wieder fähig ist, mehr zu schwitzen⁶⁸, was unter anderem damit in Zusammenhang gebracht wird, dass die Wahrnehmungsschwelle von kalten und warmen Temperaturen wieder herabgesetzt und damit verbessert wird⁷⁴.

Die dritte, wichtige „Symptomsäule“ ist das kardiale System³⁴, das im Folgenden noch detaillierter beschrieben wird.

Fabry-Kardiomyopathie

Heutzutage wird angenommen, dass die Fabry-Kardiomyopathie vor allem durch die Ablagerungen in den small vessels getriggert wird⁷⁵. Gb-3-Ablagerungen lassen sich in allen kardialen Strukturen nachweisen: Außer dem Myokard sind auch das Reizweiterleitungssystem sowie die Klappen betroffen. Aufgrund der Tatsache, dass das Herz so sehr geschädigt wird, ist es nicht verwunderlich, dass eine Vielzahl der unbehandelten Patienten kardiale Symptome zeigt und kardiale Komplikationen⁷⁶ zu den häufigsten bei Morbus Fabry zählen⁵. Die Symptomatik reicht von Dyspnoe, mangelnder Belastbarkeit bis hin zu Palpitationen und schweren Arrhythmien^{77; 78}. Obwohl das komplette Reizleitungssystem⁷⁷ von Ablagerungen betroffen ist, ist trotzdem das Gb-3 in den Herzmuskelzellen am problematischsten; die Folge dessen ist eine Trias aus Inflammation, Apoptose und Fibrosierung⁷⁹. Dies führt zu einer konzentrischen ventrikulären Hypertrophie⁸⁰, die meist im linken Ventrikel nachweisbar ist. Wie Palacek et al. ⁸¹allerdings zeigen konnten, lässt sich bei bis zu 12% der Patienten mit sonst nicht erklärbarer linksventrikulärer Hypertrophie ein Morbus Fabry als Ursache diagnostizieren. Dies konnte auch in einer aktuellen Studie¹⁷ bestätigt werden. Bei fortschreitender Erkrankung kommt es aufgrund der vorangegangenen Inflammation zu einem fibrotischen Umbauprozess, der sich im MRT als late-enhancement äußert und „Replacement-Fibrose“ genannt wird. Diese wird besonders basal im posterolateralen Teil des linken Ventrikels beobachtet¹⁹ und entwickelt sich später schlimmstenfalls sogar zu einer transmuralen Fibrose. Schon in der Frühphase, aber besonders in den fortschreitenden Stadien der Erkrankung treten gehäuft Arrhythmien auf.

Arrhythmien

Den physiologisch rhythmischen Grundrhythmus bezeichnet man als Sinusrhythmus. Dieser geht vom Sinusknoten, dem natürlichen Schrittmacher des Herzens, aus, der im oberen rechten Atrium lokalisiert ist⁸². Weitere Schrittmacherzellen sind in den Vorhöfen, dem AV-Knoten und dem His-Purkinje-System vorhanden⁸³. Während der Sinusknoten eine Grundfrequenz von 60-100 Schlägen pro Minute produziert, sind alle untergeordneten Schrittmacherzentren langsamer (der AV-Knoten paced mit 40-60 Schlägen pro Minute, das His-Purkinje-System nur noch mit 20-40 Schlägen pro Minute) und normalerweise latent, bzw. sie werden durch das jeweils höher geordnete Automatiezentrum unterdrückt. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass alle anderen Automatiezentren „aus“ sind, solange der SA-Knoten seiner physiologischen Aufgabe nachkommt. Embryologisch gesehen entwickelt sich der Sinusknoten aus dem sinus venosus⁸², welcher bestimmte regulatorische Homeobox-Gene, die sogenannten T-Box-Transkriptionsfaktoren, wie zB Tbx3, Shox2 und einige weitere exprimiert⁸⁴.

Pathologische Veränderungen im Sinusknoten – auch electrical remodelling genannt – spielen eine extrem wichtige Rolle im Verlauf einiger Krankheiten, unter anderem bei Herzinsuffizienz, Arrhythmien (bei denen man zwischen orthotop und heterotop unterscheidet), Vorhofflimmern^{85; 86} oder dem Sick-Sinus-Syndrom⁸⁷. Letzteres lässt sich als orthotope Erregungsbildungspathologie des Sinusknotens definieren, im Verlauf welcher es zu pathologischen Bradykardien und Pausen kommt, die sich schlimmstenfalls im Sinne einer Asystolie manifestieren können. Symptomatisch werden solche Episoden aufgrund der reduzierten zerebralen Perfusion etwa durch Schwindel und Synkopen. Oft kommt es im Rahmen des Sick-Sinus-Syndroms auch zu intermittierenden Episoden atrialer Tachyarrhythmien wie z.B. Vorhofflimmern, weshalb auch der alternative Begriff des Sick-Sinus-Syndroms zustande kommt: Brady-Tachy-Syndrom.

Die genaue Ursache des Sick-Sinus-Syndroms ist noch nicht komplett geklärt. Es wird angenommen, dass sowohl intrinsisch-idiopathische Faktoren wie Fibrose und Zellalterung sowie ggf. elektrisches Remodelling von molekularen Schrittmachermechanismen (z.B. Ionenkanälen, Ca²⁺-Pumpen)⁸⁸, als auch extrinsische Faktoren wie Medikamentenreaktionen, Elektrolytimbalance oder Herzinfarkt ursächlich sein können⁸². Es lässt sich allerdings auch feststellen, dass Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, die elektrisch kardiovertiert wurden, häufig

zu Bradykardien und Asystolien trotz vorhandenem Sinusrhythmus neigten. Dies lässt rückwirkend den Schluss zu, dass chronisches Vorhofflimmern auch zu elektrischem remodelling des Sinusknotens und damit zum Sick-Sinus-Syndrom führen kann⁸⁹. Heutzutage existiert nur eine einzige effektive Therapie, die in einem implantierbaren elektrischen Schrittmacher besteht; das Sick-Sinus-Syndrom ist z.B. in den USA der häufigste Grund für die Implantation eines Schrittmachers⁹⁰.

Zu der Gruppe der heterotopen, d.h. aus einem anderen Schrittmacherzentrum stammenden, Erregungsbildungsstörungen zählen z.B. Extrasystolen. Diese lassen sich als Form der aktiven Heterotopie beschreiben, d.h., ein ektopter Herd mit höherer Frequenz als der Sinusknoten übernimmt die Schrittmacherfunktion. Eine Extrasystole ist ein im Vergleich zum Grundrhythmus früher entstehender Schlag aus ektopem Herd, der meist nur vorübergehend auftritt⁹¹. Im Elektrokardiogramm kann man hier eine Kupplung beobachten, die als der Abstand zwischen R-Zacke der Extrasystole und der vorangegangenen R-Zacke definiert ist. Meist folgt auf eine Extrasystole eine kompensatorische Pause; dies ist der Abstand zwischen der R-Zacke der Extrasystole und der nachfolgenden R-Zacke. Hier kann man noch zwischen einer kompensierten und einer nicht-kompensierten Extrasystole unterscheiden⁹²:

Bei einer kompensierten Extrasystole ist der Sinusknoten vor retrograder Erregung durch Extrasystolen geschützt, deshalb bleibt der Grundrhythmus ungestört. Elektrokardiographisch muss dafür Kupplung + kompensatorische Pause = 2 RR-Abständen entsprechen⁹³. Kompensierte Extrasystolen sind charakteristisch für ventrikuläre Extrasystolen, bei denen man zwischen monotopen (alle Extrasystolen stammen aus dem gleichen Fokus und haben die gleiche Morphologie) und polytopen (die Extrasystolen stammen aus verschiedenen ektopen Herden und haben unterschiedliche Morphologien) Extrasystolen unterscheidet. Die Unterform der polytopen Extrasystole hat eine deutlich schlechtere Prognose, da sie für eine diffuse Ventrikulomyokardschädigung spricht⁹⁴.

Bei nicht-kompensierten Extrasystolen wird der Sinusknoten durch die Extrasystole retrograd miterregt, was zu einer „Umprogrammierung“ und folglich zu einer Verschiebung des Grundrhythmus führt. Elektrokardiographisch zeigt sich Kupplung + kompensatorische Pause < 2 RR-Abstände⁹⁵. Diese Art der Extrasystolen findet sich typischerweise bei supraventrikulären Ereignissen, bei denen man in atrial und junktional differenzieren kann: Atriale Extrasystolen zeigen elektrokardiographisch

eine positive P-Welle vor dem QRS-Komplex, während bei junctionalen ein negatives P auffällt. Bei Letzteren sollte man noch die Lage in Relation zum QRS-Komplex beachten: eine negative P-Welle vor dem QRS-Komplex spricht für eine supranodale, eine negative P-Welle im QRS-Komplex spricht für eine mesonodale und eine negative P-Welle nach dem QRS-Komplex spricht für eine infranodale Extrasystole. Die Position im QRS-Komplex, an der die P-Welle sichtbar wird, ist abhängig von der Leitungsgeschwindigkeit.

Zu den weiteren Vertretern der heterotopen Erregungsbildungsstörungen zählen Vorhofflimmern und –flattern sowie Kammerflimmern und –flattern.

Material & Methoden

Die Studienpopulation betrug im Rahmen des Follow-Ups 13 Patienten, davon waren 4 Personen weiblich und 9 männlich. Daten wurden zwischen Januar 2014 und Januar 2016 gesammelt und ausgewertet. Mehr als 120 Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie wurden in den Fabry-Zentren in Würzburg und Berlin seit dem Beginn der ersten Studie (2012) gescreent¹¹⁸.

Die Einschlusskriterien unterschieden sich nicht im Vergleich zur ersten Studie und lauteten: 1. Ein u.a. durch Gentests eindeutig erbrachter Nachweis von Morbus Fabry, 2. Deutliche Zeichen linksventrikulärer Fibrose (s.u.), 3. Keine sonstige vorher bekannte und klinisch relevante Arrhythmie, 4. Enzymersatztherapie seit mindestens einem Jahr sowie 5. Information und Einwilligung des Patienten. Als Ausschlusskriterien ergaben sich 1. Bekanntes Vorhofflimmern und somit Antikoagulation als Dauermedikation, 2. Ein bereits implantierter Schrittmacher oder ICD sowie 3. Zeichen von Vorhofflimmern oder ventrikulärer Tachykardie in der Vorgeschichte¹¹⁸. Ergänzend muss zu Ausschlusskriterium 1 gesagt werden, dass ein Patient tatsächlich schon vorher ein Vorhofflimmern zeigte. In diesem Fall war es jedoch trotzdem interessant zu sehen, ob durch den Loop Recorder höhergradige Rhythmusstörungen aufgezeichnet werden könnten.

Signifikante linksventrikuläre Fibrose wurde wie folgt definiert: Der Nachweis von mindestens zwei Segmenten von Late Enhancement¹¹⁹ während einer Herz-MRT-Untersuchung oder pathologische Wandbewegungen in Kombination mit einer Ausdünnung der linksventrikulären Wand in mindestens 2 Segmenten nach Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit. Bei allen Patienten, bei denen der Verdacht einer koronaren Herzkrankheit aufgrund von symptomatischen Beschwerden nahe lag, musste dieser durch eine Herzkatheter-Untersuchung ausgeschlossen worden sein¹¹⁸.

Im Rahmen der Auswertung der EKGs wurden Ereignisse von Vorhofflimmern, Bradykardien und Asystolien bis hin zu Tachykardien und Extrasystolen registriert. Aus diesem breiten Spektrum wurden folgende Ereignisse als klinisch relevante Arrhythmien angesehen⁷⁸: 1. Bradykardie (aufgrund derer eine Schrittmacherindikation gestellt werden konnte), 2. Ventrikuläre Pause (auch hier kann

eine Schrittmacherindikation gestellt werden), 3. Ventrikuläre Tachykardie (in diesen Fällen konnte eine Indikation zur ICD-Therapie gestellt werden) sowie 4. Vorhofflimmern (diese Diagnose zog die Notwendigkeit einer Antikoagulantientherapie nach sich). Als Vorhofflimmern wurde ein Ereignis definiert, bei dem eine absolute Arrhythmie im Sinne einer RR-Intervall-Abweichung von mindestens 10 Prozent (in Millisekunden) zum vorangehenden vorzufinden war. Eine bradykarde Episode hatte definitionsgemäß ein RR-Intervall von >1300 ms, während bei einer Asystolie Werte von >2000 ms gemessen wurden. Als Tachykardien hingegen wurden Episoden ab einem RR-Intervall von <450 ms angesehen. Die Differenzierung zwischen supraventrikulärer und ventrikulärer Tachykardie erfolgte anhand der Morphologie der QRS-Komplexe: bei der supraventrikulären Tachykardie fanden sich schmale QRS-Komplexe, bei der ventrikulären verbreiterte. Bei der ventrikulären Tachykardie folgte weiterhin eine Differenzierung zwischen der sogenannten „sustained“ (länger als 30 Sekunden) und „non-sustained“ (kürzer als 30 Sekunden, symptomatisch) VT¹¹⁸.

Das Studienprotokoll¹¹⁸ wurde angepasst und von der Ethikkommission zugelassen: Jeder Patient wurde vor Implantation der sogenannten „Event Recorder“ ausführlich und gründlich untersucht; eine Herzultraschall- und eine Herz-MRT-Untersuchung sowie ein 24-Stunden- EKG wurden gemacht. Die Patienten wurden gebeten, so oft wie möglich Daten elektronisch zu übermitteln. Diese Daten wurden schnellstmöglich ausgewertet, um zu gewährleisten, dass jeder Patient unter sehr enger Beobachtung stand. Darüberhinaus wurden regelmäßige persönliche Check-Ups nahe gelegt.

Um weitere Parameter bestimmen zu können und einen detaillierteren Einblick in den Verlauf der Krankheit zu bekommen, führten wir Herzultraschalluntersuchungen (mit einem Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) durch¹¹⁸. Im M-Mode und in langer Achse parasternal konnten wir den linksventrikulären systolischen sowie diastolischen Durchmesser ausmessen. Auch die Aortenwurzel ließ sich darstellen und quantifizieren. Darüber hinaus konnten wir – um die noch verbliebene Herzleistung besser abschätzen zu können – die Ejektionsfraktion mit Hilfe der Formel von Simpson berechnen⁷⁸. Weiterhin wurde eine zweidimensionale speckle-tracking Untersuchung (mit einem EcoPAC-Gerät, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) ⁷⁸ veranlasst, um myokardiale Deformationen des linken Ventrikels aus der apikalen Ansicht sehen zu können. Nachdem die spezifischen Bereiche von uns ausgewählt

worden waren, wurden die speckles automatisch appliziert und von uns bestätigt. Daraufhin konnte im linken Ventrikel ein sogenannter longitudinaler systolischer strain¹¹⁸ nachgewiesen werden.

Weiterhin führten wir Herz-MRT-Untersuchungen durch⁷⁸, da wir myokardiale Masse sowie die kardialen Volumina exakt quantifizieren wollten. Um myokardiale Fibrose⁷⁹ nachweisen zu können, benutzten wir late enhancement-Bilder¹¹⁹. Hierfür injizierten wir Gadopentetat-Dimeglumin¹²⁰ (0.2 mmol/kg; Magnevist, Schering AG, Berlin, Deutschland) und benutzten eine T1-gewichtete Inversions-Recovery-Sequenz mit der „Breath-Hold-Technik“ (Bildausschnitt 240 x 320 mm², Matrixgröße 165 x 256, Schichtdicke 8mm, Wiederholungszeit 7.5ms). Es wurde besonders darauf geachtet, dass sowohl bei der ersten als auch bei jeder darauffolgenden Untersuchung bei jedem Patienten die gleichen Einstellungen benutzt wurden. Alle folgenden Schichtaufnahmen (kurze Achse), die das ganze Herz abbildeten, wurden benutzt, um die Fläche mit pathologischem late enhancement auszumessen. Die Summe der Flächen, die ein late enhancement anzeigten, wurde mit der Schichtdicke multipliziert und dann als Prozentsatz des linksventrikulären Volumens ausgedrückt¹¹⁸.

Ruhe-Elektrokardiogramme wurden als 12-Kanal-EKG und mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50mm/s abgeleitet. Die EKGs wurden dann von einer neutralen sowie verblindeten Person manuell ausgemessen und nach folgenden Kriterien analysiert¹¹⁸: ein normales PR- wurde als 120-200ms, ein normales QRS-Intervall als 80-120ms definiert. Die Frage nach dem Vorliegen linksventrikulärer Hypertrophie wurde mit den Sokolow-Lyon-Kriterien¹²¹ beurteilt: Die S-Welle in Ableitung V1 oder V2 (je nachdem, in welcher Ableitung die S-Welle einen größeren Ausschlag zeigte) wurde zu der R-Welle in Ableitung V5 oder V6 (je nachdem, welche größer war) hinzuaddiert; falls die Summe größer als 3.5mV war, galt der Sokolow-Lyon-Index als positiv und die linksventrikuläre Hypertrophie als elektrokardiographisch bestätigt. Das QT-Intervall, das standardisiert eine Dauer von 300-450ms hat¹²², wurde vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle gemessen (dies war als der Punkt definiert, an dem die Tangente zur schräg abfallenden T-Welle die isoelektrische Linie kreuzt). Die korrigierte QT-Zeit (QTc; normal: <440ms) wurde mit Hilfe der Bazett-Formel berechnet¹²³. Für abnorme, z.B. negative oder biphasische T-Wellen wurde der Gipfel am Tiefpunkt der Welle gemessen. ST-Strecken-Hebungen wurden als eine Erhöhung am J-Punkt beschrieben, die \geq 2mm in den Brustwandableitungen und \geq 1mm in den

Extremitätenableitungen betrug. Eine ST-Strecken-Senkung hingegen wurde als ein J-Punkt-Abfall von \geq 1.5mm in den Brustwandableitungen und \geq 1mm in den Extremitätenableitungen definiert.

Darüberhinaus wurden aufgrund der eher begrenzten längerfristigen Aussagekraft eines Ruhe-EKGs Langzeit-EKGs über 24 Stunden angefertigt. Das Langzeit-EKG wurde jeweils am Morgen zwischen 8:00 und 10:00 Uhr angebracht und zeichnete im Schnitt 22.3 Stunden auf. Die Auswertung erfolgte wieder durch einen verblindeten Untersucher. Falls sich vorzeitige ventrikuläre Depolarisationen zeigten, welche sich als vorzeitige breite ventrikuläre Schläge (engl.: premature ventricular beat, PVB) äußerten, wurden diese von einem Auswertungsprogramm automatisch gezählt; eventuelle Fehler wurden nachher von dem Auswerter manuell korrigiert. Die PVBs ließen sich in 4 Unterkategorien unterteilen: eine einzelne PVB (entspricht einer Extrasystole), zwei PVBs (sog. Couplet), drei PVBs (sog. Triplet) oder einen Run, wobei der Run als eine Folge von mehr als 3 PVBs hintereinander definiert war. Danach wurden die Ergebnisse auf exakt 24:00 Stunden hochgerechnet.

Loop Recorder

Es wurde gezeigt, dass im fortgeschrittenen Stadium der Fabry Kardiomyopathie eine kritische Fibrosierung besonders der posterolateralen Myokardwand stattfindet¹²⁰. Diese Fibrose ist prädisponierend für lebensbedrohliche Arrhythmien, was auch der Grund dafür ist, dass Fabry-Patienten regelmäßig überwacht und kontrolliert werden müssen. Laut Leitlinien⁶⁷ gehört ein jährliches 24-Stunden-EKG unbedingt dazu, um gegebenenfalls schon fortgeschrittene Stadien lebensbedrohlicher Arrhythmien möglichst frühzeitig zu erkennen und adäquat behandeln zu können. Allerdings muss bedacht werden, dass auch das 24-Stunden-EKG nur einen vergleichsweise kurzen Zeitabschnitt abdeckt und es deshalb von Vorteil¹²⁴ wäre, eine durchgehende Überwachung der Herzaktivität zu installieren¹²⁴⁻¹²⁶. Eine Form der durchgehenden Überwachung stellt das implantierbare Gerät „Reveal XT“ dar, für das überdies auch eine sehr gute und verlässliche „Trefferquote“¹²⁷ bezogen auf Arrhythmien nachgewiesen wurde. Ein weiterer großer Vorteil dieser Geräte liegt in der Abrufbarkeit der Ergebnisse, die vom Arzt ganz einfach online abgerufen und sofort beurteilt werden können. Falls Auffälligkeiten oder Pathologien vorhanden sind, kann der Patient sofort und ohne Zeitverzögerung in die Klinik einbestellt werden¹²⁸. Dies gibt den Patienten darüberhinaus auch ein Gefühl der Sicherheit.

Alle Patienten erhielten die exakt gleichen Event Recorder¹¹⁸ mit telemedizinischen Möglichkeiten (REVEAL XT, Medtronic, Minneapolis, MN). Vor dem Vorgang der Implantation wurden alle Patienten mit dem vom Hersteller gelieferten dermalen EKG-Vektor-Berechnungsgerät¹¹⁸ untersucht, um eine geeignete Implantationsposition gewährleisten zu können. Die Position, die die beste Signalqualität bei allen Patienten zeigte, erwies sich als supramammillär links. Nach aseptischer Vorbereitung sowie Lokalanästhesie wurde ein ca. 3 cm langer Schnitt gemacht und ein subfasziales Täschchen kaudal geformt. Dann wurde das Reveal-Gerät eingesetzt und mit einem Mersilene-Faden an die Muskeln genäht. Die Schnittstelle wurde subkutan mit einer Vicryl-Naht und schlussendlich intrakutan mit einem Prolene-Faden verschlossen. Danach wurde das Gerät aktiviert, nach den Vorgaben der Studie¹¹⁸ (SVT, VT, Vorhofflimmern, Bradykardie, Asystolie) programmiert und sofort abgefragt. Alle Patienten erhielten einen Transmitter und wurden gebeten, Daten wenn möglich täglich zu senden.

Ein kleiner Ausschnitt der Website, die uns für telemedizinische Möglichkeiten zur Verfügung stand, ist in Abbildung 2 dargestellt. Man sieht für jeden Patienten einzeln ein Ereignis mit Datum und einer groben computergesteuerten „Vorauswertung“ des EKGs. Diese wurde dann natürlich manuell noch einmal kontrolliert und gegebenenfalls revidiert.




12-Okt-2014 23:30	• Keine Ereignisse	Gesehen		Reveal® XT 20-Jun-2012
6-Okt-2014 19:20	• Keine Ereignisse	Gesehen		Reveal® XT 20-Jun-2012
14-Sep-2014 23:27	• Keine Ereignisse	Gesehen		Reveal® XT 20-Jun-2012
25-Aug-2014 13:20	• FVT/VT-Episode	Gesehen		Reveal® XT 20-Jun-2012
11-Mai-2014 14:52	• Brady-Episode	Gesehen		Reveal® XT 20-Jun-2012
6-Apr-2014 19:48	• Keine Ereignisse	Gesehen		Reveal® XT 20-Jun-2012

Abbildung 2 – Ausschnitt der Website von Medtronic

Ergebnisse

	Alter	Geschlecht (m=1, w=0)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
Studienpatient #				
1	68	1	170	63
2	51	1	180	72
3	72	0	165	71
4	49	1	182	83
5	55	1	177	78
6	60	0	163	56
7	56	0	165	64
8	50	1	178	72
9	37	1	187	86
10	38	1	193	83
11	50	1	171	76
12	50	1	183	85
13	75	0	156	52

Tabelle 1 – Demographische Daten

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Daten aus der Patientenanamnese, wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, sowie bekannte Begleiterkrankungen und die Auswertung eines Ruhe- bzw. 24-Stunden-EKGs (Tabelle 2). Von unseren insgesamt 13 Patienten waren 9 männlich (69,2%) und 4 weiblich (30,8%). Das Alter der Patientengruppe (am 1. Mai des Jahres 2016) variierte zwischen 37 und 75 Jahren, wobei der Durchschnitt bei 54,7 Jahren oder 54 Jahren und ca. 8 Monaten lag. Der kleinste Patient in unserer Studie kam auf eine Körpergröße von 156 cm, der größte auf 193cm (Mittelwert: 72,4 kg). Zu beachten wäre allerdings, dass ältere Menschen logischerweise eher zu einer niedrigeren Körpergröße sowie einem niedrigeren Körpergewicht neigen und dass Frauen statistisch¹²⁹ gesehen kleiner sind als Männer. Deshalb ist es von Vorteil, die biometrischen Daten zum einen geschlechterspezifisch zu betrachten und zum anderen auch das Alter (ebenfalls geschlechterspezifisch) miteinzubeziehen und somit den BMI-Wert auszurechnen. Geschlechtsadaptiert betrug das Durchschnittsalter bei den Frauen 65,8 Jahre (bzw. 65 Jahre und ca. 10 Monate) und bei den Männern 49,8 Jahre (bzw. 49 Jahre und ca. 10 Monate); die Durchschnittsgröße betrug 162,3 (weiblich) bzw. 180,1 cm (männlich) und das Gewicht im Mittelwert 60,8 (weiblich) bzw. 77,6 kg (männlich). Rechnerisch nach der Quetelet-Formel¹³⁰ ergab sich somit ein BMI von 23,2 bei den Frauen sowie 24,1 bei den Männern.

	Ruhe-EKG/24-Stunden-EKG
Studienpatient #	
1	SR, vereinzelte VES
2	SR, vereinzelte VES, viele SVES
3	SR, inkompl. RSB, Zeichen der RV-Hypertrophie, ST-/T-Abweichung mit Hinweis auf laterale Ischämie
4	SR, vereinzelte VES & SVES
5	SR, vereinzelte SVES
6	intermittierendes VHF, vereinzelte VES & SVES
7	SR, vereinzelte SVES
8	SR, vereinzelte SVES, ST-/T-Abweichung mit Hinweis auf inferiore Ischämie
9	SR
10	SR, vereinzelte VES & SVES
11	SR, vereinzelte VES & SVES
12	paroxysmales VHF
13	SR, vereinzelte VES, viele SVES

Tabelle 2 – Ruhe-EKG/24-Stunden-EKG

In den ausgewerteten Elektrokardiogrammen (sowohl Ruhe-EKGs als auch 24-Stunden-EKGs) fand sich bei 11 Patienten (84,6%) zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung ein Sinusrhythmus, 2 (15,4%) hingegen zeigten schon hier eine Arrhythmia absoluta im Sinne eines Vorhofflimmerns; eins davon ließ sich als intermittierend charakterisieren, das andere als paroxysmal auftretend. Bei 53,8% (7 Patienten) konnten vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen (VES) beobachtet werden; überschneidend sah man bei 69,2% (9 Patienten) supraventrikuläre Extrasystolen (SVES). Die letzteren teilten wir in „vereinzelte SVES“ (7 aus 9 Patienten, 77,8%) sowie „viele SVES“ (2 aus 9 Patienten, 22,2%) auf. Darüberhinaus ließen sich bei 2 Patienten aus der gesamten Untersuchungsgruppe (15,4%) ST-Strecken bzw. T-Veränderungen darstellen, die einen Hinweis auf laterale bzw. inferiore Ischämie geben. Ein Patient (7,7%) zeigte zusätzlich noch Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie und hatte einen inkompletten Rechtsschenkelblock.

	Komorbiditäten
Studienpatient #	
1	-
2	-
3	COPD, Hypercholesterinämie, KHK, Hyperurikämie
4	Eisenmangel
5	post-Transplantations-Diabetes Mellitus, diabetisches Fuß-Syndrom, allergisches Asthma, Hypercholesterinämie
6	-
7	-
8	-
9	-
10	-
11	COPD
12	-
13	-

Tabelle 3 - Komorbiditäten

Unsere Patientengruppe wies glücklicherweise nicht allzuvielen Begleiterkrankungen auf (4 aus 13 Patienten, 30,8%), die weitestgehend unabhängig vom M.Fabry betrachtet werden können. Die relevanten Fabry-spezifischen Begleiterkrankungen bzw. Symptome werden später beschrieben. 3 der 13 Patienten (23,1%) waren pulmonal vorbelastet im Sinne eines Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), 2 (15,4%) litten an einer Hypercholesterinämie. Darüberhinaus wurde je ein Fall mit Hyperurikämie, einem Eisenmangel, einem post-Transplantations-Diabetes Mellitus und einem diabetischen Fuß-Syndrom beschrieben (siehe Tabelle 3).

	DNA-Teil	Genmutation
Studienpatient #		
1	Intron 6	Transition c664 A>G; Mutation N215 S
2	Exon 7	Mutation E341K
3	Exon 3	Mutation D136E
4	Exon 1	Mutation D136E
5	Exon 1	c.162 del T
6	Exon 7	c.1221 del A
7	Exon 7	Deletion 354 fs
8	Exon 7	c.1208 del A
9	Intron 6	Transition IVS6-10 G> A; Splice-Site-Mutation: Mut c.1000-10G> A
10	Exon 1	c.134 T>C
11	Exon 6	c.982 G>C
12	Exon 6	c.747 A>G
13	Exon 6	Transition c.973 G> A; Mutation G325S

Tabelle 4 - Genetik

In Tabelle 4 werden die genetischen Aspekte, genauer gesagt, die genaue Genmutation auf dem jeweiligen DNA-Segment bei den einzelnen Patienten verglichen. Bei 12 Patienten (92,3%) lag eine klassische Mutation vor, nur bei einem (7,7%) fand sich die sog. late-onset-Mutation. 2 der insgesamt 13 Patienten (15,4%) zeigten eine Intron-Mutation, wobei bei beiden diese Mutation auf dem Intron 6 stattfand. Ebenfalls war die Art der Genmutation bei beiden Patienten eine kombinierte. Beim ersten Fall kam zu einer G-zu-A-Transition bei Nukleotid 10 eine G-zu-A-Splice-Site-Mutation der cDNA-Sequenz 1000, während beim zweiten Fall eine A-zu-G-Transition der cDNA-Sequenz 664 sowie die Fabry-spezifische N215S-Mutation¹³¹ vorlag. Diese N215S-Mutation wird auch als late-onset-Mutation bezeichnet. Thomas et al., 2015, konnten nachweisen, dass diese Bezeichnung absolut gerechtfertigt ist, da das Durchschnittsalter zu Beginn von Symptomen deutlich höher war als bei Patienten, die keine N215S-Mutation aufwiesen (52,5 Jahre vs 10,0 Jahre). Darüberhinaus zeigten sich bei Patienten mit der N215S-Mutation primär kardiale Symptome bei einer relativen Aussparung der anderen üblicherweise betroffenen Organsysteme, während der Morbus Fabry bei Nicht-N215S-Mutation-Patienten zuerst eher im Rahmen von Akroparästhesien und Angiokeratomen manifest wurde und auch im Krankheitsverlauf vielseitiger und nicht nur auf das Herz beschränkt war. Bei N215S-Mutation-Patienten verschlechterte sich die Ausscheidungsfunktion der Niere (der Cutoff-Wert für ein beginnendes Nierenversagen lag bei einer GFR von <60 ml/min/m²) viel später im Vergleich mit Nicht-N215S-Mutation-Patienten. Auch bei malignen neurologischen

Ereignissen im Sinne einer TIA oder eines Schlaganfalls zeigten sich in der Studie von Thomas et. al.¹³¹ deutliche Differenzen: Während über 20% der Nicht-N215S-Patienten im durchschnittlichen Alter von 43 Jahren ein Ereignis erlitten, ging es nur 3% der N215S-positiven-Patienten so, und dann auch erst im deutlich höheren durchschnittlichen Alter von 72 Jahren.

Unsere 11 übrigen Patienten (84,6%) zeigten eine Exon-Mutation. Der genaue DNA-Abschnitt variierte und es war kein relatives Häufungsmuster zu erkennen. 4 der 11 Patienten (36,4%) wiesen die Mutation auf Exon 7 auf, jeweils 3 (27,3%) auf den Exons 1 und 6 und der letzte Patient auf Exon 3. Auch die Art der Genmutation wies ein sehr heterogenes Muster auf: 3 der 13 Patienten (27,3%) zeigten eine Mutation, die nächsten 3 eine Transition, einer (9,1%) eine Kombination aus Transition und Mutation und die letzten 4 (36,4%) eine Deletion auf. Bei 3 der 4 Patienten (75%) mit einer Deletion trat diese spezifischer gesehen in einer cDNA-Sequenz auf; die letzte der 4 war eine Deletion vom Typ fs oder Frame-Shift.

	Studien - patient #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Enzyersatztherapie (Replagal =A; Fabrazyme=B)		B	B	B	A	B	A	B	B	A	B	B	B	B
Betablocker												1		
Ca-Kanalblocker					1						1	1		
ACE-Hemmer		1		1	1		1			1				1
AT-1-Hemmer														
Andere Antihypertensiva					1									
Antikoagulation (OAC = 1; ASS = 2)				1			1			2	2			
Diuretika		1			1	1			1					1
CSE-Hemmer				1		1								
Sekundärprophylaxe KHK				1										
Opiate		1		1	1	1					1			1
Adjuvante Analgetika (Pregabalin = A; Gabapentin = B)		A			A				A	B		A		A
Kortison		1	1			1						1		1
Andere Immunsuppressiva		1			1	1			1					1
Antiasthmatica				1		1						1		
Vitamin-D					1					1		1		
Protonpumpen- inhibitoren						1			1					
Antidiabetika						1								
Antiepileptika											1			
Andere				1	1									

Tabelle 5 - Medikation I

	Studien- patient#	1	2	3	4	5	6
Enzymersatz- therapie		Fabra- zyme	Fabra- zyme	Fabrazyme	Replagal	Fabrazyme	Replagal
Betablocker		Concor		Nebivolol	Bisoprolol	Nebilet	
ACE- Hemmer		Delix			Ramipril		
AT-1- Hemmer				Valsartan	Teveten		Cande- sartan
Andere Antihyper- tensiva					Clonidin, Doxazosin		
Anti- koagulation				Xarelto			Xarelto
Diuretika		Delix			Furosemid	Torasemid	
CSE-Hemmer				Pravastatin		Fluvastatin	
Sekundärpro- phylaxe KHK				Rocornal			
Opiate		Oxygesic	Tramal			Valoron	
Adjuvante Analgetika		Pregabalin			Lyrica		
Kortison					Decortin	Predni- solon	
Andere Immun- suppressiva						Azathioprin ,Prograf	
Anti- asthmatika				Spiriva		Spiriva	
Vitamin-D					Vigantolekten		
Proton- pumpen- inhibitoren						Pantozol	
Antidiabetika						Novonorm	
Andere				Allopurinol	FerroSanol		

Tabelle 6 - Medikation IIa

Studienpatient #	7	8	9	10	11	12	13	
Enzyersatz- therapie		Fabrazyme	Fabra- zyme	Replagal	Fabra- zyme	Fabrazyme	Fabra- zyme	Fabra- zyme
Betablocker					Nebivolol			
Ca-Kanalblocker						Ler- canidipin		
ACE-Hemmer			Delix		Ramipril	Ramipril		
AT-1-Hemmer				Valsartan				
Antikoagulation				ASS	ASS			
Diuretika			Delix					
Opiate						Fentanyl		
Adjuvante Analgetika				Gaba- pentin		Lyrica		
Kortison						Predni- solon		
Andere Immunsuppressiva						Myfortic, Prograf		
Antiasthmatika						Symbicort/ Atrovent		
Vitamin-D				Vigan- toletten		Dekristol		
Antiepileptika					Leve- tiracetam			
Andere					Fabra- zyme	Fabrazyme		

Tabelle 7 - Medikation IIb

Die Tabellen 5, 6 und 7 stellen die Medikamente der Patienten dar. Die Tabellen 6 und 7 sind detailliert, während Tabelle 5 eine etwas übersichtlichere Ansicht bietet.

Von unseren Patienten erhielten alle 13 eine Enzymersatztherapie, entweder mit Fabrazyme® (10 von 13 Patienten; 76,9%) oder mit Replagal® (3 von 13 Patienten, 23,1%). Bei 3 Patienten blieb es an medikamentöser Therapie bei der Enzymersatztherapie, es waren keinerlei andere Medikamente notwendig. Die übrigen 76,9% allerdings hatten nicht so viel Glück und mussten zwischen 2 und 11 Medikamenten einnehmen; im Durchschnitt nahm jeder der verbliebenen 10 Patienten 6,5 bzw. 7 Medikamente. 69,2% aller Patienten (9 von 13) nahmen Medikamente ein, die auf das Herz wirken: Beta-Blocker, Ca-Kanalblocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Hemmer und andere Antihypertensiva. Sowohl Betablocker als auch ACE-Hemmer wurden am häufigsten eingenommen, jeweils 5 von 9 Patienten (55,6%) wurden mit diesen zwei Substanzklassen therapiert. 4 von 9 mal (44,4%) wurden AT1-Rezeptor-Hemmer verschrieben, einmal (11,1%) ein Ca-Kanal-Blocker und zweimal (22,2%) Antihypertensiva einer anderen Wirkstoffklasse.

Weiterhin zeigt die Tabelle, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Eingliederung in unsere Studie bereits orale Antikoagulanzen zu sich genommen haben. Dies war bei 4 Patienten (30,8%) der Fall, wobei jeweils die eine Hälfte mit ASS antikoaguliert war, während die andere Hälfte Xarelto zu sich nahm.

Um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren bzw. um der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit entgegenzuwirken, nahmen 2 Patienten (15,4%) einen Cholesterinsyntheseenzym-Hemmer (Statin) ein und einer (7,7%) bekam Rocornal.

Wie bereits vorher beschrieben, ist ein großes Problem der Fabry-Erkrankung das Vorhandensein von Schmerzen unterschiedlichster Lokalisation und Entität. Mehr als die Hälfte der Patienten (7 von 13; 53,8%) bekam deshalb schmerzstillende bzw. schmerzlindernde Medikamente verschrieben, sowohl Opiate als auch Adjuvantien. 2 der 7 Patienten (28,6%) nahmen nur Opiate ein, 3 (42,9%) nur adjuvante Schmerzmittel (Pregabalin & Gabapentin) und die letzten 2 (28,6%) eine Kombination aus beiden.

Darüberhinaus mussten sich 3 Patienten (23,1%) einer Immunsuppressionstherapie unterziehen: der erste (33,3%) einer Kortison-Mono- (Decortin) und die anderen beiden (66,7%) einer Kombinationstherapie aus Prednisolon sowie Prograf, Azathioprin und/oder Myfortic aufgrund einer vorangegangenen Nierentransplantation. Weiterhin nahmen je 3 der Patienten (23,1%) Antiasthmatica und Vitamin-D-Präparate, 2 (15,4%) bekamen Pantoprazol als Magenschutz und je einer (7,7%) Antidiabetika und Antiepileptika.

	Herzbeteiligung (Fabry-Kardiomyopathie = 1; Bluthochdruck =2; LV-Hypertrophie =3; Vorhofflimmern =4; KHK =5)	Nervenbeteiligung (Wärmeintoleranz =1; Kälteintoleranz =2; Akroparästhesien =3; plötzliche Taubheit =4; Tinnitus =5; Small-fiber Neuropathie =6; Hypohidrose =7)	Nierenbeteiligung
Studienpatient #			
1	1; 2	Schweißausbrüche(1)	
2	1	1; bilaterale periphere Vestibularisausfälle(4); Fabry-Schmerzkrise	
3	2; 5	1; 2; 3	Chronisches Nierenversagen Stadium II
4	1; 2	Hypakusis(4)	Fabry-Nephropathie
5	5; Aortenklappeninsuffizienz	4; 5	IgA-Nephropathie der transplantierten Niere
6	1; 4 (paroxysmal)	Schweißausbrüche(1); 6	Fabry-Nephropathie
7	1; 2; 3	3; 4	
8	1	1; 2; 4; 5; 6; 7	Proteinurie
9	2	3; 4	
10	3; niedriggradige Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz	1; 4	
11	1	3; 6; 7; Fabry-Schmerzkrise	Nierenversagen Stadium V
12	1; 3; 4 (paroxysmal)	1; 2; 4; 7	Chronisches Nierenversagen Stadium III
13	1; 2	2; 3	

Tabelle 8 – Heterogenität der Symptome beim Morbus Fabry

In Tabelle 8 bekommt man einen guten Blick auf die Heterogenität der häufigsten Organbeteiligungen beim Morbus Fabry – kardiologischer, neurologischer und nephrologischer Natur – sowie die relative Häufung derselben.

Die häufigste kardiologische Organmanifestation war das Vollbild der Fabry-Kardiomyopathie, dies wiesen 9 (69,2%) Patienten auf. 6 unserer 13 Patienten (46,2%) litten an einer arteriellen Hypertonie, 3 (23,1%) zeigten elektrokardiographisch eine linksventrikuläre Hypertrophie, also noch keine Fabry-Kardiomyopathie in voller Ausprägung, und jeweils bei zweien (15,4%) ließ sich ein Vorhofflimmern vom paroxysmalen Typ bzw. eine koronare Herzkrankheit nachweisen. Weiterhin zeigte ein Patient (7,7%) eine Aortenklappeninsuffizienz und einer eine kombinierte (aber leichtgradige) Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz. Aus unserer Patientengruppe hatte jeder also im Durchschnitt 1,9 kardiale Erscheinungen.

Das zweite betroffene Organsystem ist das Nervensystem. Hier zeigte jeder Patient im Durchschnitt 2,6 Pathologien, also fast 1,4 mal so viele wie im kardialen Organsystem. Die häufigste neurologische Beteiligung war der Hörsturz (8 Patienten, 61,5%), entweder voll ausgeprägt (6 von 8 Patienten, 75%) oder beginnend und sich in gleichen Anteilen entweder als bilateraler peripherer Vestibularisausfall (1 Patient, 12,5%) oder als Hypakusis (12,5%) darstellend. 7 Patienten des gesamten Patientenkollektivs (53,8%) litten an einer Hitzeintoleranz. Auch hier gab es Unterschiede, inwieweit diese schon fortgeschritten war: Während 2 Patienten (28,6%) „nur“ an vorübergehenden Schweißausbrüchen litten, wiesen die übrigen 5 (71,4%) schon das dauerhafte Vollbild auf. Darüberhinaus klagten 5 (38,5%) Patienten über unangenehme Missempfindungen an Händen und Füßen – Akroparästhesien- und 4 (30,8%) über eine zunehmende Kälteintoleranz. Je 3 (23,1%) zeigten Symptome einer Hypohidrose und/oder einer Small-Fiber-Neuropathie. Weiterhin berichteten 2 Patienten (15,4%) über Ohrgeräusche im Sinne eines Tinnitus.

Der letzte Teil der Tabelle zeigt die renale Beteiligung bzw. etwaige renale Komplikationen, die bei 7 unserer 13 Fabry-Patienten (53,8%) auftraten. Diese reichten von einer vergleichsweise milden Proteinurie über eine chronische Niereninsuffizienz (im Stadium II und III) und Fabry-Nephropathie bis hin zu einer terminalen, transplantationsbedürftigen Niereninsuffizienz. Auch nach einer eventuell nötigen Transplantation konnte es zu Komplikationen kommen: einer der 7 Patienten (14,3%) entwickelte eine IgA-Nephropathie der Transplantat-Niere.

	LVDdiast (mm)	LVDsyst (mm)	EF (%)	Aortenwu rzel(mm)	LV Hypertrophie (ja =1, nein =0)	Ausdünnung der Hinterwand (ja =1, nein =0)
Studien- patient #						
1	55	42	59	42	1	1
2	45	29	73	37	1	0
3	46	35	61	35	1	1
4	50	32	71	39	1	0
5	51	24	55	35	1	0
6	39	20	63	32	1	0
7	47	28	54	32	1	0
8	39	24	68	34	1	1
9	42	27	67	32	1	0
10	64	50	51	41	1	1
11	52	36	57	38	1	1
12	42	28	69	36	1	0
13	47	23	70	28	1	0

Tabelle 9 - Echokardiographische Daten

Die Daten für die Tabellen 9,10 und 11 wurden teilweise aus der ursprünglichen Studie übernommen, da die Patienten nicht nocheinmal untersucht wurden. Neue Patienten wurden in gleicher Weise untersucht und die gesammelten Daten angepasst bzw. ggf. aktualisiert.

In Tabelle 9 werden die echokardiographisch gewonnenen Daten über die Fabry-Patienten analysiert und verglichen. Besonderen Wert legten wir auf den linksventrikulären Durchmesser, sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch, die Ejektionsfraktion, die Aortenwurzel, einen echokardiographischen Nachweis von linksventrikulärer Hypertrophie sowie eine mögliche Ausdünnung der Hinterwand.

Die linksventrikulären enddiastolischen Diameter -Werte reichten bei unseren Patienten von 39-64 mm. Vergleicht man diese mit den Normwerten¹³² (33-56 mm),

sieht man schnell, dass sich ein Patient mit 64 mm über dem oberen Grenzwert befindet, alle anderen Patientenwerte allerdings im Normbereich sind. Der Durchschnitt betrug 47,6 mm. Auch beim linksventrikulären endsystolischen Diameter sieht man einen Wert, der über dem Normbereich¹³² von 26-42 mm liegt, nämlich bei 50 mm. Ein zweiter Wert liegt gerade an der Obergrenze, bei 42 mm. Insgesamt variierten die Werte von 20 bis 50 mm mit einem durchschnittlichen Diameter von 30,6 mm.

Schaut man sich die Ejektionsfraktion an, die ein Ausdruck der kardialen Pumpleistung ist, stellt man fest, dass zwei unserer 13 Patienten unter dem Normbereich ¹³² von >55-60% liegen. Diese hatten eine EF von 54 und 51%. Die Spannweite in der EF aller Patienten betrug 51 bis 73%, der Durchschnitt lag bei 62,9%. Auch bei der Aortenwurzel sieht man eine ähnliche Tendenz: Während zwei Patienten mit 41 und 42 mm leicht über dem Normwert von 20-38 mm liegen, findet man alle anderen 11 Werte zwischen 28 und 39 mm, also voll im Normbereich¹³², wieder. Durchschnittlich sahen wir eine Aortenwurzel von 35,5 mm.

Betrachtet man nun die nächste Spalte, ist schnell zu sehen, dass jeder der 13 Patienten ausnahmslos echokardiographische Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie aufwies. Bemerkenswert ist hier der Vergleich der echo- mit den elektrokardiographischen Daten: Während im EKG nur 3 der 13 Patienten (23,1%) ein linksventrikuläres Strain zeigten, welches auf linksventrikuläre Hypertrophie hindeutet, ist dies echokardiographisch bei 100% der Patienten vorhanden. Dies lässt darauf schließen, dass zum einen der elektrokardiographische Strain erst bei fortschreitender Hypertrophie, also zu einem späteren Zeitpunkt, auftritt und dass zum Anderen das Verfahren der Echokardiographie auch viel sensitiver für einen Nachweis von Hypertrophie ist.

Der letzte Aspekt der Tabelle zeigt eine mögliche Ausdünnung der Hinterwand. Diese war bei 5 von 13 Patienten (38,5%) vorhanden. Eigentlich würde man in Äquivalenz zur linksventrikulären Hypertrophie auch eine Hypertrophie der Hinterwand im Gegensatz zur Ausdünnung erwarten, allerdings liegt der Ausdünnung eine andere Genese zugrunde: Wie Kawano et al.¹³³ zeigten, dünnen die Wände der Hinterwand vor allem beim Progress der Erkrankung durch Fibrosierung sowie fibrotischen Umbau des Ventrikels aus. Darüberhinaus konnte auch gezeigt werden, dass im Verlauf des Morbus Fabry das Risiko für einen Herzinfarkt steigt, der später über Umbauprozesse zu einer Infarktnarbe führt, die wiederum ihrerseits eine Ausdünnung der Hinterwand

zur Folge hat. Somit könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass eine ausgedünnte Hinterwand direkt mit einem Progress bzw. einem fortgeschritteneren Stadium des Morbus Fabry korreliert.

	Fibrose (%)	Herzzeitvolumen (l/min)	Schlagvolumen (ml)	LVMI (g/m²)
Studienpatient #				
1	0,96	5,9	96	98
2	0,74	6,6	100	77
3	1,66	5,8	107	126
4	3,92	6,3	122	111
5	1,21	4,6	81	107
6	4,27	6,1	81	131
7	2,81	5,6	91	117
8	2,31	7,1	95	97
9	1,03	7,7	103	85
10	0,65	6,6	123	205
11	1,42	6,2	102	89
12	2,56	6,4	89	112
13	1,86	5,9	84	133

Tabelle 10 - Magnetresonanztomographische Daten

Tabelle 10 gibt eine Übersicht über Daten, die aus magnetresonanztomographischen Untersuchungen gewonnen wurden. Verglichen wurden Fibrose, das Herzminutenvolumen, das Schlagvolumen und zu guter Letzt auch noch der sogenannte left ventricular mass index (LVMI).

Fibrose variierte zwischen 0,65 und 4,27%, mit einem Durchschnitt von ca 1,95%. Als Normwert wurde 0% genommen, da jede Fibrosierung pathologischer Natur ist. 5 unserer 13 Patienten (38,5%) lagen somit über dem Durchschnitt und wiesen eine signifikante Fibrosierung auf.

Sowohl beim Herzminutenvolumen als auch beim Schlagvolumen wird kein genauer Normwert genannt, da dieser stark davon abhängt, ob der Patient zum Zeitpunkt der Messung z.B. unter Stress stand. Der Patient mit der niedrigsten Herzleistung hatte ein HMV von 4,6 l/min, der mit der höchsten ein HMV von 7,7 l/min. Im Durchschnitt betrug das Herzminutenvolumen 6,22 l/min. Das Schlagvolumen reichte von 81 ml bis hin zu 123 ml und betrug durchschnittlich 98 ml.

Der letzte Punkt der Tabelle thematisiert das LVMI^{134, 135}. Der LVMI-Wert bezeichnet die linksventrikuläre Masse, die in Beziehung zur Körperoberfläche gesetzt wurde¹³⁶. Diese erhält man durch eine Schätzung der Dimensionen der linken Ventrikelhöhle sowie der Wanddicke am Ende der Diastole. Der LVMI ist ein prognostischer Faktor für ventrikuläre Dysfunktion. Bei unseren Patienten reichte der LVMI von 77 bis hin zu 205 g/m², mit einem Durchschnittswert von 114,5 g/m². Der Normbereich ist mit 45-105 g/m² definiert. Ganze 8 unserer 13 Patienten (61,%) lagen somit über dem vorgegebenen Normbereich und wiesen folglich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ventrikuläre Dysfunktion auf.

	Lyso-Gb 3 (Referenz: <0.9 ng/ml)	ERT seit (Jahre)	TIA/Stroke (ja=1, nein=0)	Nierentransplantation (ja =1; nein =0)
Studien- patient #				
1	16.7 ng/ml	12	0	0
2	9.4 ng/ml	11	0	0
3	35.6 ng/ml	13	0	0
4	63.1 ng/ml	12	1	1
5	10.1 ng/ml	11	0	1
6	96.5 ng/ml	4	0	0
7	27.0 ng/ml	12	0	0
8	30.3 ng/ml	2	0	0
9	63.4 ng/ml	4	1	0
10	15.1 ng/ml	12	0	0
11	19.6 ng/ml	2	0	1
12	7.2 ng/ml	5	0	0
13	6.0 ng/ml	2	0	0

Tabelle 11 – Lyso-Gb3-Daten und ein möglicher Zusammenhang zu sog. hard events (Stroke, Nierentransplantation)

In Tabelle 11 bekommt man einen guten Blick auf die Höhe des Lyso-Gb 3-Spiegels, die bisherige Dauer der Enzymersatztherapie bei den Patienten und schon eventuell stattgefundenene sog. „harte Ereignisse“ wie z.B. einen Schlaganfall oder eine Nierentransplantation.

Der Plasmaspiegel des Globotriaosylsphingosins, dessen Referenzbereich bei unter 0,9 ng/ml liegt, betrug bei unseren Patienten im Durchschnitt 30,8 ng/ml und was somit deutlich erhöht ist. Hier muss allerdings beachtet werden, dass der Durchschnitt durch „Ausreißerwerte“ wie 96,5 , 63,4 und 63,1 ng/ml in die Höhe getrieben wird. Der niedrigste Wert lag bei 6,0 ng/ml.

Unsere Patienten erhielten durchschnittlich 7,9 Jahre lang Enzymersatztherapie, mit einer Varianz zwischen 2 und 13 Jahren. Eine Korrelation zwischen der Dauer der Enzymersatztherapie und der Höhe des Globotriaosylshingosin-Spiegels war nicht festzustellen.

Die letzten Spalten der Tabelle behandeln das Vorhandensein eines Schlaganfalls und/oder einer vorangegangenen Nierentransplantation. 2 der insgesamt 13 Patienten (15,4%) hatten einen Schlaganfall in der Vorgeschichte und 3 (23,1%) bekamen eine neue Niere.

Die folgenden Tabellen thematisieren alle Ergebnisse, die aus den Aufzeichnungen der loop recorder gewonnen werden konnten. Vorab ein Bild eines EKGs im Sinusrhythmus:

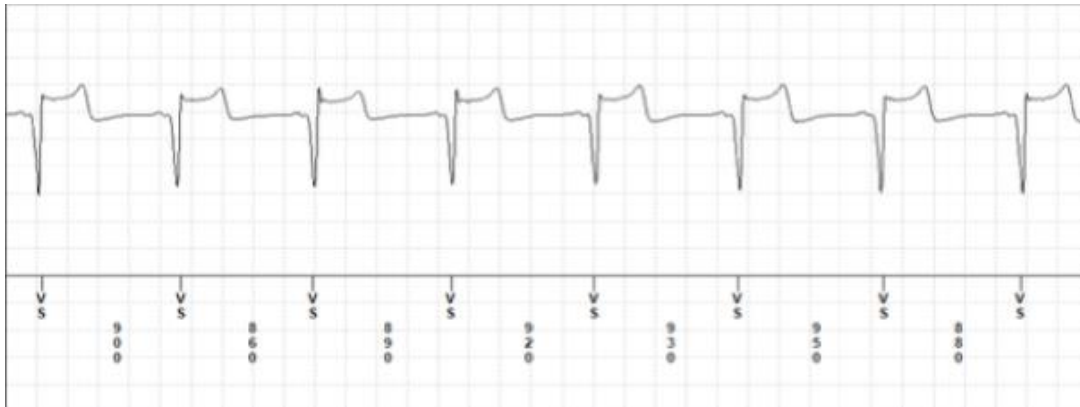


Abbildung 3 – Sinusrhythmus

	# an Bradykardien	Dauer der Bradykardien (msec.)	Durchschnittsdauer der Bradykardien (msec.)
Studien- patient #			
1	3	1200-1300	1267
2	0	0	0
3	33	1200-1600	1288
4	10	1200-1400	1310
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	2	1300	1300
11	1	1200	1200
12	0	0	0
13	0	0	0

Tabelle 12 - Ereignisse I

Tabelle 12 gibt einen Überblick über bradykarde Ereignisse. Bei insgesamt 5 der 13 Patienten (38,5%) ließen sich bradykarde Episoden aufzeigen. Im gesamten Beobachtungsverlauf kam es zu 1 – 33 Pausen. Die Durchschnittsdauer der Pausen betrug im Schnitt 1273 ms, wobei der Minstdurchschnittswert bei 1200 und der höchste bei 1310 ms lag.

Als bradykarde Ereignisse wurden alle gewertet, die zwischen 1200 und 2000ms dauerten. Ein Beispiel für eine Bradykardie ist Abbildung 4:

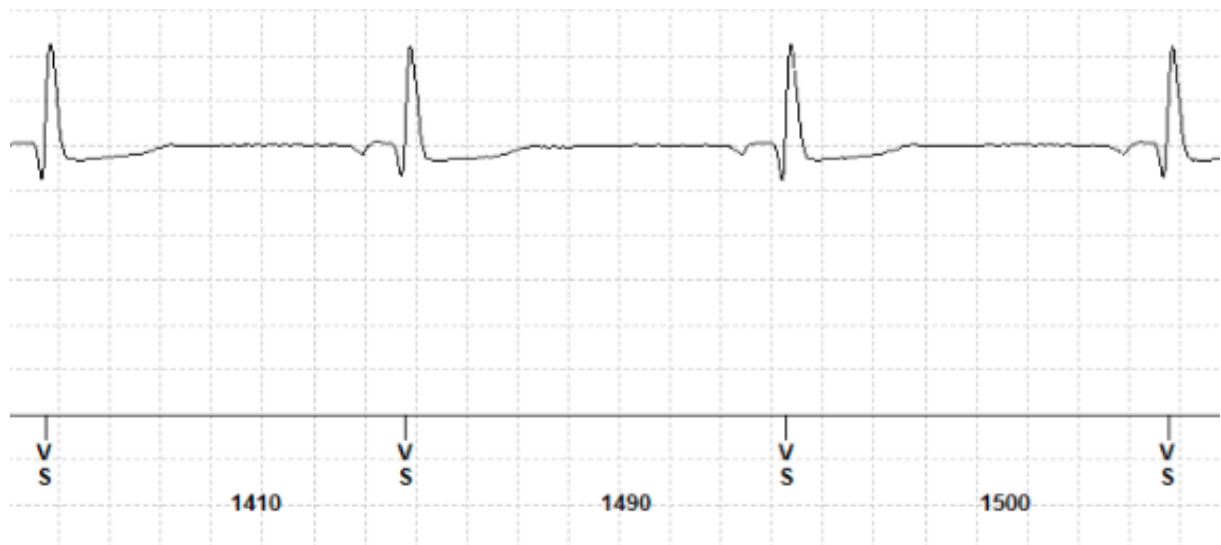


Abbildung 4 - Bradykardie

	# von Pausen	Dauer der Pausen (msec.)	Durchschnittsdauer der Pausen (msec.)
Studienpatient #			
1	6	2000-2800	2167
2	0	0	0
3	0	0	0
4	5	1900-2000	1940
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	1	3000	3000
13	0	0	0

Tabelle 13 - Ereignisse II

Tabelle 13 zeigt die Anzahl der Pausen bzw. Asystolien in den ausgewerteten EKGs. 3 von 13 (23,1%) Patienten wiesen Pausen auf, deren Dauer von 1900 bis hin zu 3000 msec variierte. Die Durchschnittsdauer betrug 2369 msec.

Wir definierten eine Pause als ein elektrokardiographisches Ereignis von mehr als 2000 msec. Nachfolgend zwei Beispiele für eine Pause in den Abbildungen 5 und 6:

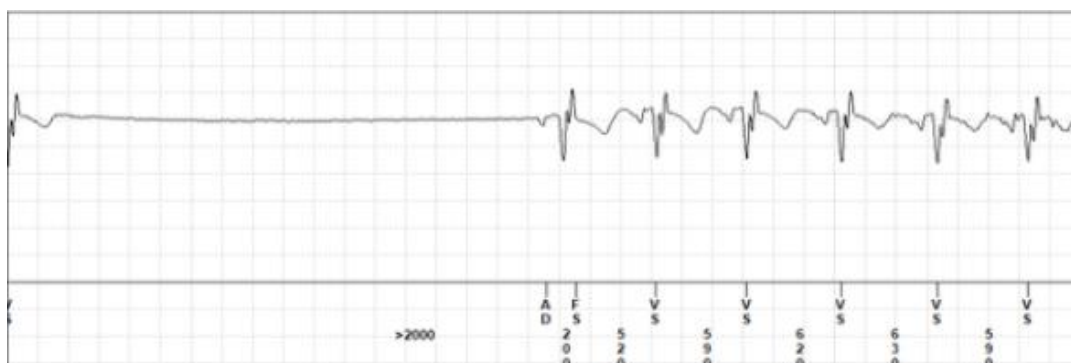


Abbildung 5 - Pause 1

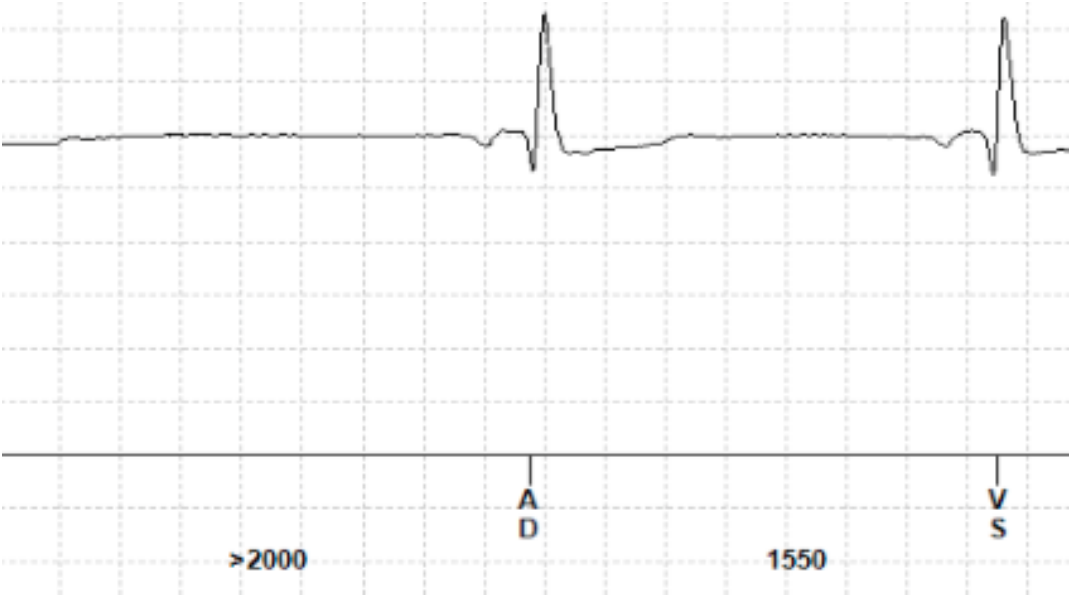


Abbildung 6 - Pause 2

	# VTs	Dauer der VTs (sec.)	Durchschnittsdauer der VTs (sec.)
Studienpatient #			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	1	16	16
5	0	0	0
6	3	58-75	64,7
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0

Tabelle 14 – Ventrikuläre Tachykardien

In Tabelle 14 bekommt man eine Übersicht über Ereignisse einer ventrikulären Tachykardie. Abbildung 7 gibt ein Beispiel für eine VT-Episode:

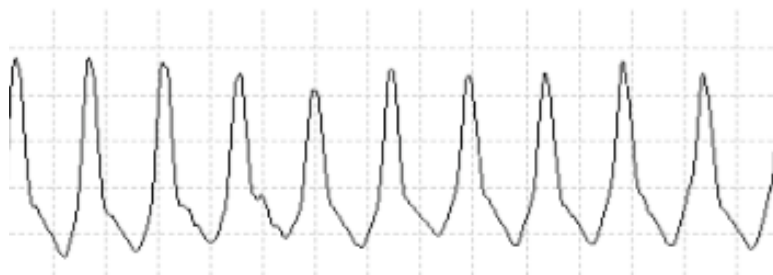


Abbildung 7 – Episode ventrikulärer Tachykardie

2 unserer 13 Patienten (15,4%) zeigten Episoden einer ventrikulären Tachykardie. Bei einem Patienten kam dies allerdings nur einmal, und dann auch relativ kurz (für 16 Sekunden) vor, bei dem anderen ganze drei male, und länger vor (für 58 bis 75 Sekunden, durchschnittlich für 64,7 Sekunden).

	# Vorhofflimmern	Dauer des Vorhofflimmerns (sec.)	Durchschnittsdauer des Vorhofflimmerns (sec.)
Studien- patient #			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	11	35-266	142,5
6	1	58	58
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	0	0
10	4	124-128	126
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0

Tabelle 15 - Vorhofflimmern

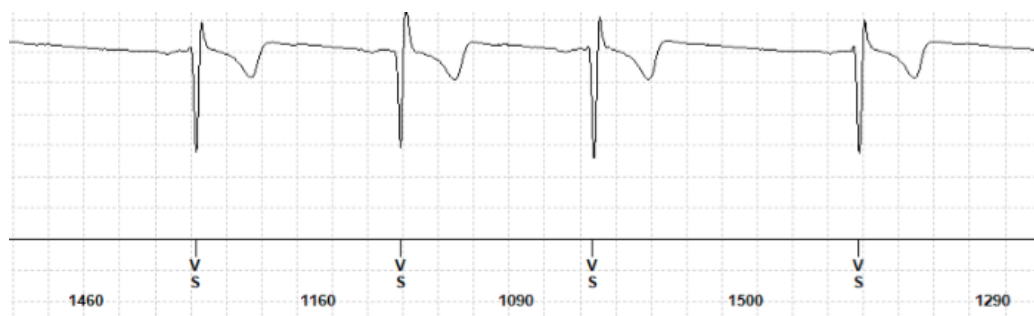


Abbildung 8 - Vorhofflimmern I

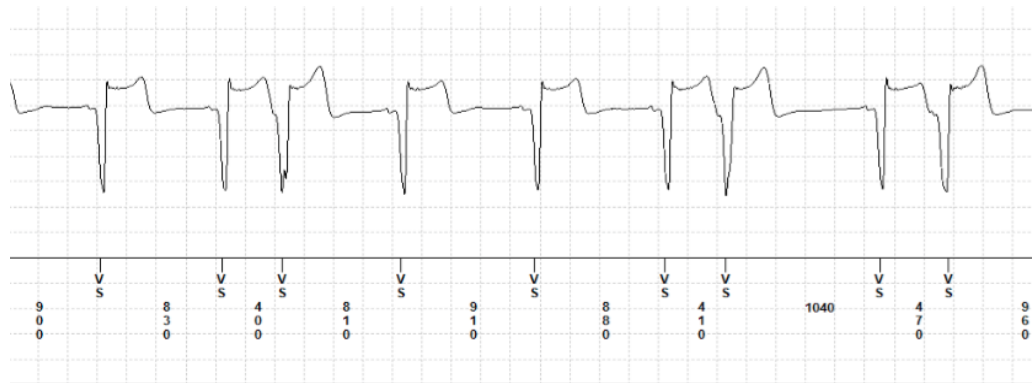


Abbildung 9 - Vorhofflimmern II

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen bildliche Beispiele für das, was in Tabelle 15 thematisiert wird: Ereignisse von Vorhofflimmern. Diese waren definiert als eine RR-Abstands-Abweichung von mindestens 10% zum Vorintervall im Sinne einer absoluten Arrhythmie. 3 von 13 (23,1%) Patienten wiesen diese auf. Bei den 3 Patienten variierte die Anzahl der Ereignisse zwischen einem und 11, und auch die Dauer der jeweiligen Ereignisse reicht von mindestens 35 Sekunden bis hin zu 266 Sekunden. Im Durchschnitt betrug die Dauer 108,8 Sekunden.

	SVES (ja =1, nein=0)	# von SVES	VES (ja =1, nein=0)	# von VES
Studien- patient #				
1	0	0	1	1
2	1	6	0	0
3	1	3287	1	140
4	1	22	1	14
5	1	2	1	26
6	1	36	0	0
7	1	104	1	7
8	0	0	1	14
9	0	0	1	22
10	1	28	0	0
11	1	147	1	498
12	1	15	0	0
13	1	202	0	0

Tabelle 16 –Ventriculäre und supraventriculäre Extrasystolen

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über nebenbefundliche Extrasystolen, sowohl ventrikulärer als auch supraventriculärer Herkunft. 10 von 13 Patienten (76,9%) zeigten eine oder mehrere supraventriculäre Extrasystolen. Die niedrigste Anzahl war 2, die höchste 3287. Der Durchschnitt lag bei 296,1. Bei den ventrikulären Extrasystolen gab es ein ähnliches Bild: bei 8 von 13 Patienten (61,5%) ließen sich Extrasystolen diagnostizieren, wobei die Patienten zwischen einer und 498 VES hatten. Hier lag der Durchschnitt bei 55,5 ES.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen jeweils ventrikuläre und supraventriculäre Extrasystolen:



Abbildung 10 - Ventrikuläre Extrasystole (VES)

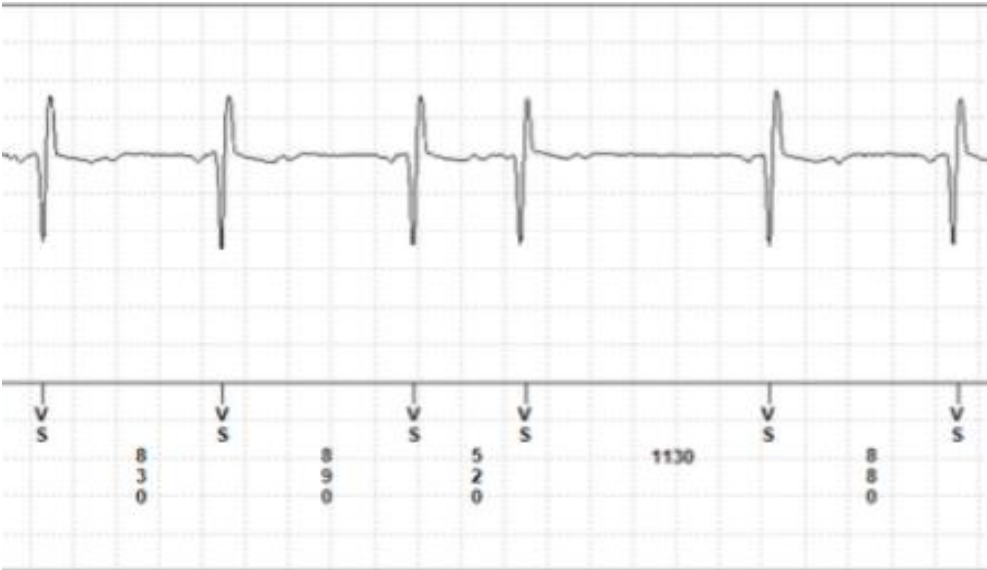


Abbildung 11 - Supraventrikuläre Extrasystole (SVES)

Diskussion

Es wurde schon in einigen Studien^{137; 138} und am Beginn dieser Arbeit gezeigt, dass am Morbus Fabry erkrankte Patienten nicht nur relevante Arrhythmien entwickeln, sondern darüberhinaus auch eine Vielzahl renaler und neurologischen Symptome aufweisen können. Während früher die Nierenbeteiligung sowie ZNS-Komplikationen (wie z.B. ein Schlaganfall) die vorrangig limitierenden Faktoren der Lebenszeit waren, können diese heute durch eine angemessene Enzyersatz- sowie eine verbesserte Nierenersatztherapie relativ gut kontrolliert werden. Aktuell ist die kardiale Beteiligung eher problematisch: Wie durch Krämer et al.¹³⁸ gezeigt werden konnte, ist der Grad der Fibrose mit dem Auftreten von malignen Tachyarrhythmien sowie Vorhofflimmern assoziiert. Während eindeutig gezeigt werden konnte, dass eine frühzeitige Enzyersatztherapie zu einer Reduktion der Masse des linken Ventrikels führt, kann man daraus trotzdem nicht schließen, dass diese Reduktion mit einem Rückgang des Fibrosegrades und damit mit einem verminderten Risiko des Auftretens maligner kardialer Ereignisse einhergeht¹³⁷. Wir kamen zu ähnlichen Beobachtungen: die Studienpatienten 5 und 10 wiesen zum Zeitpunkt der magnetresonanztomographischen Untersuchung einen weitaus niedrigeren Grad an Fibrose auf als Studienpatient 6 (dieser zeigte die höchsten Lyso-Gb3-Werte). Darüberhinaus ist diskutabel, ob der Zeitpunkt des Beginns der Enzyersatztherapie nicht schon zu spät ist: Tsuboi et al.¹³⁹ zeigten, dass eine vorbestehende kardiale oder nephrologische Pathologie trotz gut eingestellter Enzyersatztherapie im Verlauf der Erkrankung progredient war. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass der ideale Zeitpunkt für einen Therapiebeginn möglichst früh sein sollte, noch bevor das jeweils betroffene Organ Schäden genommen hat. Dies ist in der Praxis leider oftmals eine Utopie, da zum Zeitpunkt des Beginns der Organschäden noch nicht zwingendermaßen Symptome beim Patienten vorhanden sein müssen^{18; 140}.

Unser 2-Jahres-Follow-Up fokussiert sich, wie auch die ursprüngliche Studie, primär auf das Herz, während andere Organsysteme hier weitestgehend vernachlässigt werden. Es muss allerdings im Gesamtbild einer Therapie des Morbus Fabry die Frage gestellt werden, ob möglicherweise ein Patient, der eher durch eine stärkere Nieren- im Vergleich zur Herzbeteiligung auffällig wird, nicht eine andere Dosierung der Enzyersatztherapie benötigt als Patienten, die primär kardial symptomatisch werden.

Ähnliches fanden auch Desnick et al.¹⁴¹ heraus, als sie sowohl eine Dosis von 0.2 mg/kg als auch 1mg/kg bei Patienten testeten und zeigten, dass unterschiedliche Gewebe bzw. Zellen im Körper das Globotriaosylceramid in unterschiedlicher Dichte anlagerten und folglich die benötigte Menge an Enzymersatztherapie stark variierte. Darüberhinaus ist noch nicht abschließend geklärt, ob eine Anpassung der Infusionshäufigkeit oder Infusionsdauer gegebenenfalls bessere Resultate erzielen bzw. Nebenwirkungen minimieren würde¹⁴². Dies korreliert auch mit einer Studie aus Japan¹⁴³, die insbesondere Agalsidase Alfa untersucht hat und zeigte, dass in mehr als 80% der Patienten unter anderem bei zu schneller Infusion sowohl symptomatische Nebenwirkungen wie Gliederschmerzen, Tachykardie, Hypotension sowie Urtikaria als auch laborchemische Veränderungen (Fieber, Anstieg der Kreatin-Phosphokinase) zu beobachten waren.

Wie in aktueller Literatur^{77; 96} beschrieben, ist das Vorhofflimmern die häufigste Arrhythmie im klinischen Alltag und nimmt mit steigendem Lebensalter an Prävalenz zu. Die häufigsten Ursachen für das Flimmern werden in der Flimmertrias beschrieben: Ischämie¹⁵⁶, Druck-/Volumenbelastung und Hyperthyreose⁸⁹. Auf diese Ursachen ist ein besonderes Augenmerk zu legen, da heutzutage – gerade in den westlichen Ländern¹⁵⁸ – das metabolische Syndrom¹⁵⁵ mit seinen nachfolgenden Komplikationen aufgrund einer Fehlernährung sowie eines Bewegungsmangels immer häufiger wird. Als Komplikation ist im Hinblick auf die Thematik dieser Dissertation besonders die arterielle Hypertonie zu nennen, da diese sowohl den Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern nach vorne verschiebt als auch ein medikamentös oder anderweitig therapiertes Vorhofflimmern aufrechterhalten kann¹⁵⁷. Der Mechanismus, der sich dahinter verbirgt, beruht auf einem elektrischen wie auch strukturellen Umbau atrialer Muskelzellen als Antwort auf den erhöhten Dehnungsreiz aufgrund des Bluthochdrucks¹⁵⁷.

Seltener tritt ein VHF aufgrund eines Mitralklappenfehlers⁹⁷ auf. Frequenzen zwischen 350 und 600 pro Minute sind charakteristisch. Die initiale Reizbildung ist chaotisch und unregelmäßig, genauso wie das Schlagvolumen des Herzens. Dies führt zu wechselnden Amplituden und somit zum Pulsdefizit¹⁰⁰. Beim VHF besteht aufgrund der turbulenten Strömung im Vorhof die Gefahr der Thrombusbildung und der möglichen zerebralen Embolisation, weshalb beim VHF eine essentielle Indikation zur Antikoagulation vorliegt^{98; 99}. Elektrokardiographisch sieht man statt der typischen P-Wellen die sogenannten Flimmer-f-Wellen, besonders in den Ableitungen V1 und II.

Da die Erregung unregelmäßig auf die Kammern übertragen wird, liegt eine absolute Arrhythmie vor¹⁰⁰.

Im Rahmen dieser Studie fielen 3 Patienten mit Vorhofflimmern auf – bei 2 davon wurde es durch Auswertung der REVEAL-Recorder-Daten neu diagnostiziert, bei einem Patienten war es vorher bekannt, wenn auch als intermittierend diagnostiziert. Bei Letzterem fanden sich die höchsten Lyso-Gb3-Werte (96.5 ng/ml) in Relation zu allen anderen unserer Studienpatienten. Der Patient mit bekanntem Vorhofflimmern stand bereits unter einer Medikation mit oraler Antikoagulation, während beide Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern erst im Verlauf auf ein OAK gesetzt wurden. Man muss auch hier jedoch anmerken, dass die Vorhofflimmer-Last insgesamt jedoch als eher niedrig anzusehen ist; es gab schließlich nur sehr wenige Ereignisse – und diese konnten bereits in einer frühen Phase post implantationem dokumentiert werden.

In mancher Literatur¹⁰⁷ wird zusätzlich ein weiteres „atypisches Symptom beim Morbus Fabry“ genannt: das Vorhandensein eines Präexzitationssyndroms. Bei den Präexzitationssyndromen sind zwei zu nennen: Das Wolff-Parkinson-White¹⁰⁵-Syndrom sowie das Lown-Ganong-Levine-Syndrom¹⁰⁶. Beim WPW liegt die Pathologie im Vorhandensein eines akzessorischen Leitungsbündels, dem sogenannten Kent-Bündel, zwischen Vorhof und Kammer^{108;114}. Dieses Bündel überträgt die Erregung und übergeht somit den AV-Knoten¹¹⁷. Das WPW präsentiert sich elektrokardiographisch mit einem verkürzten PR-Intervall (<120 ms), einer Delta-Welle und folglich auch einem verbreiterten QRS-Komplex¹⁰⁹. Häufig ist das WPW asymptomatisch, allerdings können selten paroxysmale Tachykardien auftreten, die dann als Palpitationen auffällig werden^{113;115}. Yildirim et al.¹⁰⁵ fanden heraus, dass ca. 3-4% der symptomatischen Patienten an einem plötzlichen Herztod¹¹⁴ versterben, der durch schnelle Weiterleitung von Vorhofflimmern über das akzessorische Leitungsbündel mit daraus resultierendem Kammerflimmern bedingt ist⁸³. Die Akuttherapie besteht im Rahmen eines Rhythmisierungsversuchs in der Gabe von Ajmalin, während als kausale langfristige Therapie bei sehr schwerer oder häufig rezidivierender Symptomatik nur die interventionelle Katheterablation des Kent-Bündels infrage kommt. Auch beim Lown-Ganong-Levine-Syndrom liegt ursächlich ein pathologisches Leitungsbündel zugrunde, nämlich das James-Bündel¹⁰⁷. Elektrokardiographisch zeigt sich ein PR-Intervall von <120 ms, ein normaler QRS-

Komplex sowie das Fehlen einer Delta-Welle¹¹⁰. Ein weiteres diagnostisches Kriterium sind häufige supraventrikuläre Tachykardien^{108; 111}.

Weiterhin konnten bei 3 Patienten Pausen im EKG gefunden werden; diese Patienten wiesen ein erhöhtes (7.2 ng/ml) bis stark erhöhtes (63.1 ng/ml) Lyso-Gb3 auf. Noch weniger zu korrelieren scheint dagegen das Auftreten von Extrasystolen in Relation zur Höhe des Lyso-Gb3-Spiegels: Während sich bei jedem unserer Patienten entweder supraventrikuläre Extrasystolen¹¹², ventrikuläre Extrasystolen oder beides zeigten, variieren die Lyso-Gb3-Level sehr stark. Studienpatient 3, der die höchste Gesamtanzahl an SVES aufwies (3287 an der Zahl), fiel laborchemisch mit einem Lyso-Gb3-Spiegel von 35.6 ng/ml weniger auf als Studienpatient 6 mit einem Spiegel von 95.6 ng/ml – bei diesem fanden wir allerdings nur 36 SVES. Mit der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen verhält es sich ähnlich: Quantitativ die meisten VES fanden wir bei Studienpatient 11 (498 an der Zahl) – seine Lyso-Gb3-Werte sind allerdings mit 19.6 ng/ml vergleichsweise niedrig. Man mag nun die Behauptung aufstellen, dass ein höheres Lyso-Gb3-Level mit mehr schwerwiegenden kardialen Ereignissen korreliert, was auch in aktueller Literatur¹⁴⁴ diskutiert wird; allerdings muss man auch die Lyso-Gb3-Level in Relation zur Dauer der Enzyersatztherapie sehen. Patienten, die erst kurz vorher mit einer ERT angefangen haben, werden gegebenenfalls quantitativ einen höheren Lyso-Gb3-Wert aufweisen, als diejenigen, die schon länger in Behandlung sind. Als Beispiel dafür dienen die drei Patienten, die mit einem Vorhofflimmern diagnostiziert wurden: Während Studienpatient 5 einen Lyso-Gb3-Wert von 10.1 ng/ml bei 11 Jahren Therapie und Studienpatient 10 einen Lyso-Gb3-Wert von 15.1 ng/ml bei 12 Jahren Therapie aufwiesen, fanden wir bei Studienpatient 6 einen Lyso-Gb3-Wert von 96.5 ng/ml bei erst 4 Jahren Therapie. Nun kann allerdings nicht sicher darauf geschlossen werden, dass einzig die Therapiedauer ausschlaggebend für den Rückgang des Lyso-Gb3-Wertes im Körper ist, da natürlich ein Patient aufgrund genetischer Variationen Medikamente anders metabolisieren könnte und somit im Sinne eines fast metabolizers gegebenenfalls eine bis zu 10 mal höhere Dosierung¹⁴⁵ benötigen würde als jemand, der normal metabolisiert. Ebenfalls kann man das Vorhandensein von sogenannten Non-Respondern auf die Enzyersatztherapie nicht ausschließen, wie es ja auch Non-Responder auf viele andere Medikamente bzw. Therapien gibt^{146; 147}.

Limitationen

Diese Dissertation weist natürlich auch einige Aspekte auf, die verbessert werden könnten, um ein noch besseres bzw. präziseres Ergebnis zu erhalten.

Das Patientengut bestand aus vergleichsweise wenigen Teilnehmern – einige weitere hatten vorher der Implantation respektive der Mitwirkung an dieser Studie nicht zugestimmt. Darüberhinaus waren alle Teilnehmer ausnahmslos Erwachsene, folglich konnte nicht untersucht werden, in welchem frühem Lebensalter es unter anderem zu der kardialen Ablagerung des Lyso-Gb3 gekommen war und ob die Patienten schon in jungem Alter möglicherweise zu Rhythmusstörungen neigten¹⁴⁸ – ggf. sogar ohne dies zu merken oder diese als andere Beschwerden abzutun. Weiterhin wird in dieser Dissertation ein eher geringerer Wert auf die Unterscheidung der Geschlechter gelegt: es wird nicht ersichtlich, ob Frauen möglicherweise schon bei einem prozentual gesehen leichteren Grad an Hypertrophie zu mehr Ereignissen neigen als Männer im gleichen Stadium. Um dies besser beurteilen zu können, müssten bei allen Fabry-Patienten Event-Recorder implantiert und die Patienten müssten auch viel häufiger magnetresonanztomographischen Untersuchungen unterzogen werden – dies ist allerdings nicht nur aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung utopisch.

Man muss auch bedenken, dass diese Studie lediglich ein 2-Jahres-Follow-Up ist und somit immer noch nur einen relativ kurzen Zeitraum erfasst. Um sicherere Langzeitdaten zum Auftreten von malignen Rhythmusstörungen zu erhalten, wäre es somit unabdingbar, weiter regelmäßige Follow-Ups im Abstand von einigen Jahren durchzuführen. Dies wäre besonders relevant im Hinblick darauf, dass einige Ereignisse unter Umständen erst bei höhergradiger Kardiomyopathie auftreten und eine Erweiterung des Screenings auf das Vollbild der Symptomatik dazu geführt haben kann, dass Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Kardiomyopathie oder die Fibrose noch nicht fortgeschritten genug ist, um auffällige Rhythmusstörungen zu verursachen.

Darüberhinaus muss auch festgehalten werden, dass es leider noch kaum Langzeitdaten zur Enzyersatztherapie bzw. einer nötigen Therapieoptimierung gibt, besonders im Hinblick auf eine mögliche Kombination der Enzyersatzpräparate -und keine Dosissteigerung¹⁵⁹. Bezüglich der Therapieoptimierung gibt es noch ein weiteres Problem: Sobald ein Patient bei bekanntem Morbus Fabry mit einer

Beschwerdeprogredienz, z.B. kardialer Natur, im Krankenhaus vorstellig wird, muss trotzdem immer neu beurteilt werden, ob eine Zunahme der Grunderkrankung oder eine davon unabhängige Pathologie vorliegt³⁷.

Befolgt man die aktuellen Leitlinien¹⁴⁹ zum Morbus Fabry, so sollte jeder Patient im Rahmen der Evaluation einer Herzbeteiligung einen Ultraschall als bildgebendes Verfahren erhalten – obwohl nur durch ein magnetresonanztomographisch Verfahren der Grad der kardialen Fibrose zuverlässig quantifiziert und bestimmt werden kann. Folglich muss festgehalten werden, dass nicht bei jeder Untersuchung die Fibrose neu mitbeurteilt wurde und somit manche Datensätze veraltet sind. Ein ähnliches Problem findet sich in Hinblick auf die anthropometrischen Daten sowie eventuelle Begleiterkrankungen: nicht jeder Patient wollte sich bei jedem Check-Up komplett untersuchen lassen; somit sind auch hier einige Daten nicht auf dem neuesten Stand. Weiterhin darf man den Faktor des menschlichen Versagens nicht außer Acht lassen. Obwohl die Auswertung der telemedizinisch übermittelten Elektrokardiogramme stets von mehreren, gut ausgebildeten Personen unabhängig voneinander erfolgte, können Ungenauigkeiten oder das Übersehen einer Pathologie leider nie zu hundert Prozent ausgeschlossen werden. Schlussendlich muss auch an ein mögliches technisches Versagen gedacht werden: Registriert der Loop Recorder wirklich jede Pathologie und zeichnet diese auch auf? Eine annähernd hundertprozentige Garantie für eine Aufzeichnung hatten die Patient nur, wenn sie das Gerät selber zu dem Zeitpunkt aktiviert haben, als sie sich unwohl fühlten – annähernd hundertprozentig deshalb, da Störungen der Aufnahme durch schlechte Signalqualität leider nie ganz ausgeschlossen werden können¹⁵⁴. Da aber jeder Patient eine unterschiedliche Wahrnehmung haben wird bzw. unterschiedlich stark für Unwohlsein im Körper sensibilisiert sein wird, steckt auch hier ein gewisses Maß an Ungenauigkeitspotential. Dies wird auch von Weidemann et al.¹¹⁸ beschrieben: in jener Studie erwähnte nur ein einziger Patient, dass er während einer (im Nachhinein dokumentierten) Episode ventrikulärer Tachykardie synkopal geworden wäre. Somit wird klar, dass viele potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien von Patienten mit fortgeschrittener Fabry-Erkrankung nicht zwangsweise wahrgenommen werden müssen.

Es ist auch noch nicht endgültig geklärt, wie anfällig das Gerät für Störfaktoren von innen und außen - sei es durch z.B. Fieber, Blutdruck- bzw. Pulsschwankungen, Erschütterungen, Schlafposition usw. – ist^{150; 151}.

Zusammenfassung

Die Anderson-Fabry-Krankheit ist eine angeborene, dem X-chromosomalen Erbgang folgende, lysosomale Stoffwechselerkrankung. Sie weist eine in der Literatur^{7; 8} geführte Inzidenz von 1:40.000 – 1:117.000 auf, wobei die Erfassung einer genauen Zahl aufgrund des variablen klinischen Verlaufs sowie der breiten Palette an Symptomen und folglich einer Vielzahl an möglichen Differentialdiagnosen mit ggf. verzögertem Zeitpunkt einer Diagnosestellung erschwert ist. Ursächlich für die Erkrankung ist eine verringerte Aktivität bzw. teilweise auch der vollständige Mangel des Enzyms alpha-Galaktosidase, weshalb sich im Rahmen eines Heilungsansatzes eine Enzyersatztherapie anbietet. Als Folge des andauernden Zustandes eines Enzymmangels akkumuliert vor allem das Globotriaosylceramid. Dies führt unter anderem zu einer links-betonten ventrikulären Hypertrophie und im weiteren Verlauf zur sogenannten „Replacement-Fibrose“ – einem Vorgang, der prädisponierend für das Auftreten maligner Arrhythmien ist. Deshalb und darüberhinaus aufgrund der Tatsache, dass die häufig benutzten 24-Stunden-EKGs nur einen prozentual gesehen sehr kurzen Abschnitt untersuchen können, ist es von Vorteil, eine Art dauerhafter elektrokardiographischer Überwachung zu haben. Hierfür bietet sich zum Beispiel das auch von uns benutzte Gerät Reveal XT (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) an¹¹⁸. Durch das Implantieren dieser Loop Recorder konnten wir eine Vielzahl von mehr oder minder relevanten Ereignissen detektieren. Besonders ins Auge stach die hohe Anzahl an Extrasystolen, sowohl ventrikulärer als auch supraventrikulärer Natur. Diese traten weitestgehend sporadisch auf und hatten somit keinen signifikanten pathologischen Charakter. Auch einige Episoden von Vorhofflimmern konnten wir aufzeichnen – nämlich bei dreien unserer Patienten.

Im Rahmen dieses 2-Jahres-Follow-Ups ist es nun interessant, Ergebnisse zu vergleichen. In der ersten Studie¹¹⁸ konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Arrhythmien und einem weiteren Parameter gesehen werden – möglicherweise aufgrund der Tatsache, dass alle untersuchten Patientenherzen schon so weit vorgeschädigt waren. Durch uns wurden einige Event Recorder in Relation zum Implantationszeitpunkt der ersten Studie¹¹⁸ früher implantiert, mit dem Ergebnis, dass wir bei zwei Patienten ein (noch) asymptomatisches Vorhofflimmern neu diagnostizieren konnten. Es ließ sich auch zeigen, dass Patienten mit einem höheren Lyso-Gb3-Wert ein höheres Risiko für das

Auftreten von Ereignissen haben, obgleich jenes Risiko mit Therapiedauer und medikamentöser Einstellung der Grundkrankheit sinkt.

Obwohl wir mit einem „nur“ bei zwei Patienten neu diagnostizierten Vorhofflimmern eine relative kleine Anzahl und somit eine relativ hohe number needed to treat¹⁵² erhalten, muss trotzdem ethisch korrekterweise konstatiert werden, dass gerade diesen zwei Patienten gezielt und schnell geholfen werden kann. Durch das Implantieren der Loop Recorder lässt sich auch ein präventiver Nutzen für diejenigen Patienten ableiten, die (noch?) im Sinusrhythmus sind, da lebensbedrohliche Arrhythmien nicht von jedem Patienten zwangsläufig als symptomatisch wahrgenommen, aber durch den Loop Recorder aufgezeichnet und an uns übermittelt werden.

Insgesamt stellen Loop Recorder in der Aufwand-/Nutzen-Relation ein sehr gutes Werkzeug dar, um Patienten hinsichtlich einer kardialen Beteiligung besser und zuverlässiger überwachen zu können, was zur Folge hat, dass man die Möglichkeit bekommt, frühzeitig im Falle einer kardialen Komplikation zu intervenieren. Zudem sollte ein möglicher Placebo-Effekt für den Patienten aufgrund des Vorhandenseins eines Devices nicht außer Acht gelassen werden.

Als erfreulich ist zudem zu nennen, dass die dokumentierten Ereignisse – falls es welche gibt – schon in einer frühen Phase post implantationem dokumentiert werden konnten. Hieraus lässt sich die mögliche Schlussfolgerung ziehen, dass keine absolute Notwendigkeit besteht, die Loop Recorder länger als für die Zeit der erwarteten Batteriedauer von ca. 3 Jahren (Herstellerangabe) implantiert zu lassen bzw. dann einen Batterie- respektive Aggregatwechsel durchzuführen. Es sind jedoch weitere Daten (u.A. mit einem größeren Patientenkollektiv) zur Bestätigung dieser These erforderlich.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 - Angiokeratomas auf dem Rücken eines Patienten (Images in Clinical Medicine – Fabry disease. Kopp, J.B; Schiffmann, R.; N Engl J Med 349;21; November 2003)</i>	7
<i>Abbildung 2 – Ausschnitt der Website von Medtronic</i>	22
<i>Abbildung 3 – Sinusrhythmus</i>	41
<i>Abbildung 4 - Bradykardie</i>	42
<i>Abbildung 5 - Pause 1</i>	43
<i>Abbildung 6 - Pause 2</i>	44
<i>Abbildung 7 - Ventrikuläre Tachykardie</i>	45
<i>Abbildung 8 - Vorhofflimmern I</i>	47
<i>Abbildung 9 - Vorhofflimmern II</i>	48
<i>Abbildung 10 - Ventrikuläre Extrasystole (VES)</i>	50
<i>Abbildung 11 - Supraventrikuläre Extrasystole (SVES)</i>	50

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 – Demographische Daten</i>	23
<i>Tabelle 2 – Ruhe-EKG/24-Stunden-EKG</i>	24
<i>Tabelle 3 - Komorbiditäten</i>	25
<i>Tabelle 4 - Genetik</i>	26
<i>Tabelle 5 – Medikation I</i>	28
<i>Tabelle 6 - Medikation IIa</i>	29
<i>Tabelle 7 - Medikation IIb</i>	30
<i>Tabelle 8 – Heterogenität der Symptome beim Morbus Fabry</i>	32
<i>Tabelle 9 – Echocardiographische Daten</i>	34
<i>Tabelle 10 – Magnetresonanztomographische Daten</i>	37
<i>Tabelle 11 – Lyso-Gb3-data und ein möglicher Zusammenhang mit sog. hard events (Stroke, Nierentransplantation)</i>	39
<i>Tabelle 12 - Events I</i>	41
<i>Tabelle 13 - Events II</i>	43
<i>Tabelle 14 – Ventrikuläre Tachykardie</i>	45
<i>Tabelle 15 – Vorhofflimmern</i>	47
<i>Tabelle 16 – Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen</i>	49

Literaturverzeichnis

1. Prasad R, Joshi S, et al. Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease) - A case report. *J Assoc Physicians India* 64:73. 2016.
2. Üçeyler N GS, Kramer D, et al. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain*. 2013.
3. Fabry H. Angiokeratoma corporis diffusum-Fabry disease: historical review from the original description to the introduction of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 91:3-5. 2002.
4. Ruiter M, Pompen, et al. Angiokeratoma corporis diffusum universale mit kardio-renalem Symptomenkomplex bei drei Brüdern. *Arch. Derm. Syph* 179. 1939.
5. Bokhari SR, Al Aboud A. Fabry Disease. In *StatPearls*. Treasure Island (FL). Number of. 2017.
6. Kornreich R, Bishop DF, et al. Alpha-galactosidase A gene rearrangements causing Fabry disease. Identification of short direct repeats at breakpoints in an Alu-rich gene. *J Biol Chem* 265:9319-26. 1990.
7. Ferreira S, Auray-Blais C, et al. Variations in the GLA gene correlate with globotriaosylceramide and globotriaosylsphingosine analog levels in urine and plasma. *Clin Chim Acta* 447:96-104. 2015.
8. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci* 90:e63-78. 2013.
9. GmbH SS. Morbus Fabry. <https://www.shireswitzerland.ch/patients/therapeutic-areas/fabry-disease>
10. Lanthier S, Saposnik G, et al. Prevalence of Fabry Disease and Outcomes in Young Canadian Patients With Cryptogenic Ischemic Cerebrovascular Events. *Stroke* 48:1766-72. 2017.
11. Kampmann C, Baehner F, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 40:1668-74. 2002.
12. Lidove O, Joly D, et al. Influence of blood group B or AB on phenotype in a population of homozygous patients with Fabry disease. *Acta Paediatr* 439:124. 2002.
13. Ledvinová J PH, Hanácková A, et al. Blood group B glycosphingolipids in alpha-galactosidase deficiency (Fabry disease): influence of secretor status. *Biochim Biophys Acta* 1345:180-7. 1997.
14. Mehta A, Beck M, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 103:641-59. 2010.
15. Kes VB, Cesarik M, et al. [Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease]. *Acta Med Croatica* 68:223-32. 2014.
16. Mauer M, Kopp JB, et al. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. *UpToDate*. 2017.
17. Savary AL, Morello R, et al. Enhancing the diagnosis of fabry disease in cardiology with a targeted information: a before-after control-impact study. *Open Heart* 4:e000567. 2017.
18. Reisin R, Perrin A, et al. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract* 71. 2017.
19. Weidemann F, Störk S, et al. Morbus Fabry. *Der Kardiologe CME-zertifizierte Fortbildung*. 2014.
20. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 5. 2010.
21. Yogasundaram H, Kim D, et al. Clinical Features, Diagnosis, and Management of Patients With Anderson-Fabry Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 33:883-97. 2017.

22. Elstein D, Schachamov E, et al. X-inactivation in Fabry disease. *Gene* 505:266-8. 2012.
23. Pastores GM. Agalsidase alfa (Replagal™) in the treatment of Anderson-Fabry disease. *Biologics* 1:291-300. 2007.
24. Yuasa T, Takenaka T, et al. Fabry disease. *J Echocardiogr.* 2017.
25. Bennett RL, Hart KA, et al. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 11:121-46. 2002.
26. Raymond Y Wang, Alicia Lelis, et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in Medicine* 9:34-45. 2007.
27. Lukas J, Torras J, et al. Broad spectrum of Fabry disease manifestation in an extended Spanish family with a new deletion in the GLA gene. *Clin Kidney J* 5:395-400. 2012.
28. Schiffmann R, Patterson MC, et al. Neurologic manifestations of Fabry disease. *UpToDate* July 2016. 2016.
29. Nagueh SF. Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Circulation* 130:1081-90. 2014.
30. Heinzl S. Morbus Fabry: Patienten durchlaufen Diagnosemarathon. *Deutsches Ärzteblatt* 105. 2008.
31. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr* 5:37-42. 2016.
32. Hopkin RJ, Jefferies JL, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 117:104-13. 2016.
33. Weidemann F, Breunig 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* 26:1221-7. 2005.
34. Strotmann J, Weidemann F, et al. Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Z Kardiol* 94:557-63. 2005.
35. Nicholls K. Increased arterial stiffness is associated with high cardiovascular mortality in male Fabry patients. *J Inherit Metab Dis* 35:885-9. 2012.
36. de Jong S, van Veen TA, et al. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 57:630-8. 2011.
37. Oder D, Stork S, et al. [The Fabry's Disease Cardiomyopathy as Differential Diagnosis of Acute Coronary Syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 142:442-9. 2017.
38. Siniscalchi A. Use of RS-fMRI in Fabry disease: Do we need it? *Neurology* 88:1784-5. 2017.
39. Wagner M, Kramer J, et al. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC Nephrol* 15:188. 2014.
40. Wilcox WR, Oliveira JP, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 93. 2008.
41. Wanner C, Oliveira JP, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 5. 2010.
42. Warnock DG, Ortiz A, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 27:1042-9. 2012.
43. Maloney MD, Lingwood CA. CD19 Has a Potential CD77 (Globotriaosyl Ceramide)-binding Site with Sequence Similarity to Verotoxin B-subunits- Implications of Molecular Mimicry for B Cell Adhesion and Enterohemorrhagic Escherichia coli. *The Journal of Experimental Medicine* 180:191-201. 1994.
44. Lingwood CA. Role of verotoxin receptors in pathogenesis. *Trends Microbiol.* 4:147-53. 1996.
45. Thomaidis T, Relle M, et al. Downregulation of alpha-galactosidase A upregulates CD77: functional impact for Fabry nephropathy. *Kidney Int* 75:399-407. 2009.

46. Lao LM, Kumakiri M, et al. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci* 18:109-17. 1998.
47. Onishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 31:120-7. 1974.
48. Blohm E. Lebensqualität bei Fabry-Patienten: Erhebung mit dem SF-36 Fragebogen. Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 42 pp. 2012.
49. Thurberg BL, Randolph Byers H, et al. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol* 122:900-8. 2004.
50. Politei JM, Bouhassira D, et al. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther* 22:568-76. 2016.
51. Haas S, Lampl C. Morbus Fabry-Neurologische Klinik und Möglichkeiten der Therapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 5:40-3. 2004.
52. Wanner C, Strotmann JM, et al. Morbus Fabry. *Morbus Fabry: Klinik, Diagnostik und Therapie (Uni-Med. Bremen)*. 2004.
53. Lidove O, Ramaswami U, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract*. 60:1053-9. 2006.
54. Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: an update. *Dermatology* 193:275-82. 1996.
55. Mohrenschlager M, Henkel V, et al. Fabry disease: more than angiokeratomas. *Arch Dermatol*. 140:1526-8. 2004.
56. Papaspyrou G, Hecker D, et al. Combined therapy for epistaxis by hereditary hemorrhagic teleangiectasia: A 3-year follow up study on 45 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017.
57. Bevin AA, Parlette EC, et al. Variable-pulse Nd:YAG laser in the treatment of facial telangiectasias. *Dermatol Surg* 32:7-12. 2006.
58. Vetter C. *Morbus Fabry - Repetitorium*. 2011.
59. Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *American Journal of Human Genetics* 75:65-74. 2004.
60. Pastores GM. Agalsidase alfa (Replagal™) in the treatment of Anderson-Fabry disease. *Biologics: Targets and Therapy* 1:291-300. 2007.
61. RoteListeServiceGmbH. Fachinfo Fabrazyme. In RoteListeServiceGmbH. Berlin. 2003.
62. Grunwald P. Carbohydrate-modifying biocatalysts. In *Carbohydrate-modifying biocatalysts*:424. Number of 424 pp. 2012.
63. Hossain MA, Higaki K, et al. Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations. *J Hum Genet* 60:539-45. 2015.
64. Yam GH, Zuber C, et al. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 19:12-8. 2005.
65. Basalla D. The patient's perspective of Fabry disease - a report from the German Fabry Patient Support Group. In *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, ed. A Mehta, M Beck, G Sunder-Plassmann. Oxford. 2006.
66. Waldek S. PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med* 348:1186-7. 2003.
67. Eng CM, Guffon N, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *The New England Journal of Medicine* Vol. 345:8. 2001.
68. Schiffmann R, Kopp JB, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:2743-9. 2001.
69. Thomaidis T, Relle M, et al. Wirkung der Enzyersatztherapie (ERT) auf die Nierenfunktion von Patienten mit Morbus Fabry. *Med Klin (Munich)* 104:699-703. 2009.

70. Young E, Mills K, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 94:51-4. 2005.
71. Kramer J, Weidemann F. Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease. *Curr Med Chem*. 2017.
72. Togawa T, Kodama T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 100:257-61. 2010.
73. Gold KF, Pastores GM, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res* 11:317-27. 2002.
74. Altarescu G, Moore DF, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke* 32:1559-62. 2001.
75. Chimenti C, Morgante E, et al. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* 1:161-9. 2008.
76. Arad M, Maron BJ, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 352:362-72. 2005.
77. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med* 3:7. 2016.
78. Weidemann F, Maier SKG, et al. Burden of Clinically-Relevant Arrhythmias in Patients with Advanced Fabry Cardiomyopathy, Detected with Implantable Loop Recorders. 2015.
79. Weidemann F, Sanchez-Nino MD, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 8:116. 2013.
80. Bouvagnet P, Millat G, et al. [Fabry disease among hypertrophic cardiomyopathy of genetic origin]. *Rev Med Interne* 31 Suppl 2:S233-7. 2010.
81. Palecek T, Honzikova J, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *J Inher Metab Dis* 37:455-60. 2014.
82. Choudhury M, Boyett MR, et al. Biology of the Sinus Node and its Disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 4:28-34. 2015.
83. Choy L, Yeo JM, et al. Cardiac disease and arrhythmogenesis: Mechanistic insights from mouse models. *Int J Cardiol Heart Vasc* 12:1-10. 2016.
84. Blaschke RJ, Hahurij ND, et al. Targeted mutation reveals essential functions of the homeodomain transcription factor *Shox2* in sinoatrial and pacemaking development. *Circulation* 115:1830-8. 2007.
85. Ogunsua AA, Shaikh AY, et al. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 11:228-34. 2015.
86. Okutucu S, Aytemir K, et al. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis* 5:2048004016639443. 2016.
87. Brignole M. Sick sinus syndrome. *Clin Geriatr Med* 18:211-27. 2002.
88. Semelka M, Gera J, et al. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician* 87:691-6. 2013.
89. Field ME, Wasmund SL, et al. Restoring Sinus Rhythm Improves Baroreflex Function in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 5. 2016.
90. Birnie D, Williams K, et al. Reasons for escalating pacemaker implants. *Am J Cardiol* 98:93-7. 2006.
91. Marengo FD, Marquez MT, et al. The heart extrasystole: an energetic approach. *Am J Physiol* 276:H309-16. 1999.
92. Carbone V, Calabro MP, et al. Atrioventricular junctional escape rhythm following a nonconducted atrial extrasystole: fact or fiction? *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:95-6. 2005.
93. Vieillard-Baron A, Leenhardt A. [Electrocardiographic study of atrio-ventricular block, bundle branch blocks, extrasystole and ventricular tachycardia]. *Rev Prat* 46:2001-7. 1996.

94. Inama G, Baldi N. [Management of the patient with ventricular extrasystole]. *G Ital Cardiol* 25:1653-8. 1995.
95. Touboul P. [What is a practical approach to atrial extrasystole?]. *Rev Prat* 43:1498-503. 1993.
96. Zoni-Berisso M, Lercari F, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 6:213-20. 2014.
97. Ito K, Abe Y, et al. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: A study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol*. 2017.
98. Kjerpeseth LJ, Ellekjaer H, et al. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017.
99. Fomin VV, Svistunov AA, et al. [Direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients aged 75 years or older: Efficacy and safety balance]. *Ter Arkh* 89:4-7. 2017.
100. Bikdeli B, Abou Ziki MD, et al. Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2017.
101. Carano N, Bo I, et al. Adams-Stokes attack as the first symptom of acute rheumatic fever: report of an adolescent case and review of the literature. *Ital J Pediatr* 38:61. 2012.
102. Curtis AB, Worley SJ, et al. Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing: The BLOCK HF Study. *J Am Coll Cardiol* 67:2148-57. 2016.
103. Auffret V, Webb JG, et al. Clinical Impact of Baseline Right Bundle Branch Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017.
104. Surkova E, Badano LP, et al. Left bundle branch block: from cardiac mechanics to clinical and diagnostic challenges. *Europace*. 2017.
105. Yildirim I, Ozer S, et al. Clinical and electrophysiological evaluation of pediatric Wolff-Parkinson-White patients. *Anatol J Cardiol* 15:485-90. 2015.
106. So CS. [Arrhythmias. Diagnosis and therapy. LGL (Lown-Ganong-Levine) syndrome]. *Med Klin* 74:preceding 387. 1979.
107. Undas A, Rys D, et al. [Atypical symptoms of Fabry's disease: sudden bilateral deafness, lymphoedema and Lown-Ganong-Levine syndrome]. *Pol Arch Med Wewn* 108:1085-90. 2002.
108. Rakovec P, Kranjec I, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome type B and left bundle-branch block: electrophysiologic and radionuclide study. *Clin Cardiol* 8:51-6. 1985.
109. Calkins H, Sousa J, et al. Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White Syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single electrophysiologic test. *The New England Journal of Medicine* Vol. 324:7. 1991.
110. Castellanos A, Zaman L, et al. The Lown-Ganong-Levine syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 5:715-40. 1982.
111. Rakovec P, Kranjec I, et al. Detection of electrocardiographically imperceptible ventricular pre-excitation by phase imaging. *Clin Cardiol* 9:475-8. 1986.
112. Jackman WM, Beckman KJ, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *The New England Journal of Medicine* Vol. 327:6. 1992.
113. Kumar DS, Dewland TA, et al. How to Approach Difficult Cases of AVNRT. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 19:34. 2017.
114. Pertsov AM, Jalife J. Three dimensional vortex-like reentry. *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*:403-10. 1995.
115. Wasmer K, Dechering DG, et al. Patients' and procedural characteristics of AV-block during slow pathway modulation for AVNRT-single center 10year experience. *Int J Cardiol*. 2017.

116. Suzuki C, Fujisaki K, et al. Effects of Valsalva Maneuver by Different Breath-holding Techniques to Detect Pulmonary Thromboembolism in a Contrast-enhanced Computed Tomography Examination. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 73:273-81. 2017.
117. Shah DC, Jais P, et al. Radiofrequency catheter ablation for AV nodal reentrant tachycardias (AVNRT). *Indian Heart J* 48:231-9. 1996.
118. Weidemann F, Maier SK, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients With Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 118:264-74. 2016.
119. Blättner KA. Quantifizierung myokardialer Fibrose in der Late Enhancement-MRT - manuell (Viewing) versus semiautomatisch (VPT 3.0). Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 107 pp. 2011.
120. Moon JC, Sheppard M, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 8:479-82. 2006.
121. Su FY, Li YH, et al. A comparison of Cornell and Sokolow-Lyon electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in a military male population in Taiwan: the Cardiorespiratory fitness and Hospitalization Events in armed Forces study. *Cardiovasc Diagn Ther* 7:244-51. 2017.
122. Rajvanshi S, Nath R, et al. Correlation of corrected QT interval with quantitative cardiac troponin-I levels and its prognostic role in Non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 240:55-9. 2017.
123. Robyns T, Willems R, et al. Individualized corrected QT interval is superior to QT interval corrected using the Bazett formula in predicting mutation carriage in families with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 14:376-82. 2017.
124. Sulke N, Sugihara C, et al. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. *Europace* 18:912-8. 2016.
125. Brignole M, Auricchio A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 34:2281-329. 2013.
126. Gupta N, Kiley ML, et al. Multi-Center, Community-Based Cardiac Implantable Electronic Devices Registry: Population, Device Utilization, and Outcomes. *J Am Heart Assoc* 5:e002798. 2016.
127. Hindricks G, Pokushalov E, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3:141-7. 2010.
128. Todd D, Hernandez-Madrid A, et al. How are arrhythmias detected by implanted cardiac devices managed in Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 17:1449-53. 2015.
129. Rosenfeld RG. Gender differences in height: an evolutionary perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17 Suppl 4:1267-71. 2004.
130. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, et al. The Quetelet index revisited in children and adults. *Endocrinol Nutr* 61:87-92. 2014.
131. Thomas A, Baker R, et al. The N215S mutation results in a distinct subtype of Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 114. 2015.
132. Lang RM, Badano LP, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28:1-39 e14. 2015.
133. Kawano M, Takenaka T, et al. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 99:261-3. 2007.
134. Khoury PR, Mitsnefes M, et al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 22:709-14. 2009.

135. Chinali M, Emma F, et al. Left Ventricular Mass Indexing in Infants, Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice. *J Pediatr* 170:193-8. 2016.
136. Armstrong AC, Gidding S, et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:837-48. 2012.
137. Shah JS, Hughes DA, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 96:842-6. 2005.
138. Kramer J, Niemann M, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 114:895-900. 2014.
139. Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naive Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol* 18:43. 2017.
140. Ellaway C. Diagnostic dilemma and delay in Fabry disease: insights from a case series of young female patients. *J Paediatr Child Health* 51:369-72. 2015.
141. Desnick RJ, Brady R, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 138:338-46. 2003.
142. Clarke JT, West ML, et al. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Genet Med* 9:504-9. 2007.
143. company D-SP. REPLAGAL - Japanese packaging insert. Version 5. 2015.
144. Nowak A, Mechtler TP, et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2017.
145. Kirchheiner J, Henckel HB, et al. Impact of the CYP2D6 ultra-rapid metabolizer genotype on doxepin pharmacokinetics and serotonin in platelets. *Pharmacogenet Genomics* 15:579-87. 2005.
146. Gerber WD, Diener HC, et al. Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. *Cephalalgia* 11:37-45. 1991.
147. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 45:156-62. 2005.
148. Kalkum G, Pitz S, et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol* 16:202. 2016.
149. Eng CM, Germain DP, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 8:539-48. 2006.
150. Galli A, Ambrosini F, et al. Holter Monitoring and Loop Recorders: From Research to Clinical Practice. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 5:136-43. 2016.
151. Rossano J, Bloemers B, et al. Efficacy of implantable loop recorders in establishing symptom-rhythm correlation in young patients with syncope and palpitations. *Pediatrics* 112:e228-33. 2003.
152. Mendes D, Alves C, et al. Number needed to treat (NNT) in clinical literature: an appraisal. *BMC Med* 15:112. 2017.
153. Oder D, Liu D, et al. α -Galactosidase A Genotype N215S Induces a Specific Cardiac Variant of Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Genet*. Oct;10(5). 2017.
154. Lee R, Mittal S. Utility and limitations of long-term monitoring of atrial fibrillation using an implantable loop recorder. *Heart Rhythm*. Feb;15(2):287-295. 2018.
155. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. Mar 30;10(4). 2018 .
156. Ning XH, Xu CS, et al. Mitochondrial protein and HSP70 signaling after ischemia in hypothermic-adapted hearts augmented with glucose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Jul 1;277(1):R11-R17. 1999.
157. Zhao LQ, Liu SW. Atrial fibrillation in essential hypertension: an issue of concern. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Feb;15(2):100-6. 2014.

158. Stringhini S, Carmeli C, et al. Socioeconomic status, non-communicable disease risk factors, and walking speed in older adults: multi-cohort population based study. *BMJ*. Mar 23;360:k1046. 2018.
159. Ortiz A, Germain DP, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. Feb 28. 2018.
160. Mehta A, Beck M, et al. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.Oxford: Oxford PharmaGenesis. 2006.

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle den Personen danken, ohne welche die Anfertigung und Vollendung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre:

Zuerst gilt mein Dank Priv.-Doz. Dr. P. Nordbeck, meinem Doktorvater, für die umfassende Betreuung, konstruktive Kritik sowie stets freundliche Hilfe bei jeglicher Art von Rückfrage.

Ferner danke ich Prof. Dr. K. Lorenz für die exzellente Betreuung als Ko-Referentin. Ich danke ebenfalls Dr. Daniel Oder für den intensiven Ideenaustausch sowie die umfangreiche Unterstützung in allen Stadien der Promotion.

Weiterhin danke ich der ganzen Abteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik I.

Mein großer Dank gilt zudem meiner Familie wie auch meiner Freundin Caroline, die mich während des Prozesses der Promotion und letztlich auch des Kolloquiums uneingeschränkt unterstützt haben.