

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Der Einfluss langjähriger Enzyersatztherapie  
auf die Morphologie und Funktion des linken  
Ventrikels bei Patienten mit Morbus Fabry**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Markus Niemann

aus Würzburg

Würzburg, Januar 2009

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Strotmann

Koreferent: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.04.2009

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 MORBUS FABRY .....	1
1.2 KARDIALE BETEILIGUNG BEI MORBUS FABRY (DIE FABRY-KARDIOMYOPATHIE) .....	3
1.3 ENZYMERSTZTHERAPIE .....	4
1.4 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT .....	5
<b>2 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE .....</b>	<b>7</b>
2.1 ULTRASCHALLWELLEN .....	7
2.2 ULTRASCHALLGERÄTE .....	8
2.3 KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE .....	9
2.3.1 <i>M-Mode</i> .....	9
2.3.2 <i>B-Mode</i> .....	9
2.4 DIE DOPPLER-TECHNOLOGIE .....	9
2.4.1 <i>Continuous-wave-Doppler</i> .....	10
2.4.2 <i>Pulsed-wave-Doppler</i> .....	11
2.4.3 <i>Farbdoppler</i> .....	11
2.5 GEWEBEDOPPLER .....	11
2.5.1 <i>Allgemeines</i> .....	11
2.5.2 <i>Myokardgeschwindigkeiten</i> .....	12
2.5.3 <i>Strain</i> .....	12
2.5.4 <i>Strain Rate</i> .....	14
<b>3 METHODEN .....</b>	<b>18</b>
3.1 STUDIENPOPULATION .....	18
3.1.1 <i>Klinische Untersuchungen in der Studienpopulation</i> .....	19
3.2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE .....	19
3.3 ECHOKARDIOGRAPHIE .....	20
3.3.1 <i>Standardechokardiographie</i> .....	20
3.3.2 <i>Gewebedoppler</i> .....	21
3.3.2.1 <i>Form der Kurve</i> .....	21
3.3.2.2 <i>Quantitative Auswertungen</i> .....	23
3.3.4 <i>Echokardiographie-Einteilungen</i> .....	25
3.4 STATISTIK .....	25
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
4.1 AUSWERTUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS .....	26
4.1.1 <i>Studienkollektiv</i> .....	26
4.1.2 <i>Magnetresonanztomographie</i> .....	27
4.1.3 <i>Echokardiographie</i> .....	28
4.1.3.1 <i>Standardechokardiographie</i> .....	28
4.1.3.2 <i>Gewebedoppler</i> .....	30
4.1.3.2.1 <i>Form der Kurve</i> .....	30
4.1.3.2.2 <i>Quantitative Analyse</i> .....	32
4.2 ERGEBNISSE EINTEILUNGSKRITERIUM HYPERTROPHIE .....	33
4.2.1 <i>Magnetresonanztomographie</i> .....	33

4.2.2 <i>Klinisches Outcome</i> .....	34
4.2.3 <i>Echokardiographie</i> .....	34
4.2.3.1 <i>Standardechokardiographie</i> .....	34
4.2.3.2 <i>Gewebedoppler</i> .....	35
4.2.4 <i>Tabellen und Schaubild der Hypertrophieeinteilung</i> .....	36
4.3 ERGEBNISSE EINTEILUNGSKRITERIUM LATE ENHANCEMENT.....	39
4.3.1 <i>Magnetresonanztomographie</i> .....	39
4.3.2 <i>Klinisches Outcome</i> .....	39
4.3.3 <i>Echokardiographie</i> .....	39
4.3.3.1 <i>Standardechokardiographie</i> .....	39
4.3.3.2 <i>Gewebedoppler</i> .....	40
4.3.4 <i>Mittelwertplots und Schaubild der Late Enhancement-Einteilung</i> .....	41
<b>5 DISKUSSION.....</b>	<b>45</b>
5.1 GESAMTKOLLEKTIV .....	45
5.1.1 <i>Magnetresonanztomographie</i> .....	46
5.1.2 <i>Double Peak</i> .....	46
5.1.3 <i>Standardechokardiographie</i> .....	47
5.1.4 <i>Gewebedoppler</i> .....	48
5.2 EINTEILUNGEN .....	49
5.2.1 <i>Einteilungskriterium Hypertrophie</i> .....	49
5.2.2 <i>Einteilungskriterium Late Enhancement</i> .....	50
5.3 LIMITATIONEN DER STUDIE.....	53
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>54</b>
<b>7 ANHANG .....</b>	<b>56</b>
7.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	56
7.2 LITERATURANGABEN .....	58

## **DANKSAGUNG**

## **LEBENS LAUF**

# 1 Einleitung

## 1.1 Morbus Fabry

Der Morbus Fabry ist eine lysosomale Speicherkrankheit. Er wird X-chromosomal-rezessiv vererbt<sup>1</sup>. Die zugrunde liegende Mutation, lokalisiert auf dem langen Arm des Chromosoms Xq22, führt zu einer geminderten Aktivität des Enzyms alpha-Galaktosidase A im Blut<sup>2</sup>. Die Spaltung von alpha-Galaktosyl-Bindungen der Glykosphingolipide, die wichtige Membranbestandteile in einer Vielzahl von Zellen darstellen, ist dadurch nicht mehr möglich. Dies führt zu einer Akkumulation dieser Glykosphingolipide, vor allem von Globotriaosylceramiden (Gb3), in den Lysosomen verschiedener Organsysteme<sup>3</sup>. Demzufolge manifestiert sich der Morbus Fabry als Multisystemerkrankung, betroffen sind unter anderem das Herz, die Nieren, die Haut, die Augen und das Nervensystem<sup>4,5</sup>. Eine detaillierte Symptomaufzählung zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Symptome des Morbus Fabry. Eine Übersicht.

Allgemeinbefinden	An-/Hypohidrosis, verminderte Belastbarkeit
Niere	Proteinurie, progrediente Niereninsuffizienz
Herz	Linksventrikuläre (LV) Hypertrophie, progrediente Herzinsuffizienz, Arrhythmien
Nervensystem	Akroparästhesien, TIAs, zerebrale Ischämien, Hörstürze, Tinnitus
Haut	Angiokeratome
Auge	Cornea verticillata
Gastrointestinaltrakt	Diarrhoen, abdominale Schmerzen

Der Morbus Fabry wurde zum ersten Mal 1898 von Johannes Fabry und William Anderson unabhängig voneinander beschrieben<sup>1,6,7</sup>. Sie beobachteten bei Patienten so genannte "Angiokeratomata corporis diffusa", rötlich-fleckige makulopapuläre Hautläsionen. Hashimoto entdeckte 1965 mit Hilfe eines Elektronenmikroskops Einschlusskörperchen bei Patienten mit Morbus Fabry, die er als Lysosomen charakterisierte<sup>8</sup>. Er schloss als erster, dass der Krankheit ein Defekt eines lysosomalen Enzyms zugrunde liegen könnte. Im gleichen Jahr entdeckte Opitz den Defekt auf dem X-Chromosom und 2 Jahre später (1967) identifizierten Bradz et al. eine Verminderung der alpha-Galaktosidase A und eine daraus resultierende Substratakkumulation als die zugrunde liegende Krankheitsätiologie<sup>1,9</sup>.

Daten zur Epidemiologie sind in der Literatur stark differierend. Man gibt die Inzidenz der männlichen Patienten mit 1:40.000 an<sup>3</sup>. Obwohl der Morbus Fabry eine X-chromosomale Erbkrankheit ist, und somit fast alle männlichen Genträger auch die Symptome der Krankheit ausbilden, können Frauen, trotz Heterozygotie und meist nur subnormalem Enzymspiegel der alpha-Galaktosidase, ebenfalls betroffen sein<sup>1,10</sup>. Meist manifestiert sich die Erkrankung bei ihnen später und verläuft nicht so rasch progredient wie bei männlichen Betroffenen, deren Enzymaktivität häufig gar nicht mehr nachweisbar ist<sup>1,10</sup>.

Die ersten Symptome der Erkrankung treten schon im Alter von 4 bis 8 Jahren auf. Zu ihnen gehören brennende Schmerzen und Kribbeln in den Händen und Füßen, scheinbar unerklärbare Fieberschübe, die verminderte Fähigkeit zu Schwitzen und gastrointestinale Beschwerden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden in zunehmenden Maße Nieren-, Herz- und die Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) relevant<sup>3</sup>. Unbehandelt liegt die Lebenserwartung erwachsener Männer mit Morbus Fabry bei ca. 50 und bei Frauen bei ca. 70 Jahren<sup>10,11</sup>.



## **1.2 Kardiale Beteiligung bei Morbus Fabry (Die Fabry-Kardiomyopathie)**

Eine Herzbeteiligung ist bei Morbus Fabry eine der am häufigsten zu findenden Organbeteiligungen und auch der häufigste Grund für einen krankheitsbezogenen Tod der Patienten<sup>12,13</sup>. Bei Männern beginnt die Herzbeteiligung im Schnitt mit 28 Jahren und schreitet dann kontinuierlich fort, bei Frauen beginnt sie rund 10 Jahre später<sup>1</sup>. Im Vordergrund der kardialen Symptomatik stehen als Zeichen einer zunehmenden Herzinsuffizienz Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Luftnot unter Belastung<sup>1</sup>. Ferner entwickeln die Patienten mitunter Palpitationen und Angina pectoris; eine koronare Herzkrankheit durch Endotheleinlagerungen in den Herzkranzgefäßen ist beschrieben<sup>1,14</sup>. Zusätzlich findet sich eine geringgradige Mitbeteiligung der Klappen. In der Literatur wird der Morbus Fabry meist als restriktive Kardiomyopathie beschrieben<sup>14</sup>. EKG-Veränderungen sind bei Patienten mit Morbus Fabry häufig, insbesondere Arrhythmien und Überleitungsstörungen<sup>1,11</sup>.

Die Patienten entwickeln eine progrediente linksventrikuläre Hypertrophie, die zum Großteil eine „echte“ Hypertrophie zu sein scheint, und nur zu einem geringen Anteil (1-3%) auf die Einlagerungen der Globotriaosylceramide zurückzuführen ist<sup>15</sup>. Die Hypertrophie ist die auffälligste Veränderung in der Standard-Echokardiographie der Fabry-Kardiomyopathie. Es kann eine konzentrische, jedoch auch in geringerem Maße eine exzentrische oder asymmetrische Hypertrophie gefunden werden<sup>15</sup>. Es zeigt sich ferner gehäuft eine Hypertrophie der Papillarmuskeln<sup>1</sup>. Obwohl die Ejektionsfraktion (EF) typischerweise auch im fortgeschrittenen Stadium noch normal ist, konnte mittels des für die Deformationsfähigkeit des Herzens sensitiveren Gewebedopplers im Verlauf der Erkrankung eine Einschränkung der regionalen linksventrikulären Funktion gezeigt werden<sup>16</sup>. Diese Messungen basieren auf der Technik des Gewebedopplers und auf der Methode des Strain und Strain Rate Imaging. Sowohl das Ausmaß (Strain) als auch die Geschwindigkeit (Strain Rate) der Deformation ist bei fortgeschrittener Erkrankung herabgesetzt<sup>17</sup>.

Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien häufig ein Late Enhancement (LE) als Marker für Fibrose im Herzen zu finden<sup>18</sup>. Dem scheint die Hypertrophie mit später einsetzendem Funktionsverlust des Herzens vorauszugehen<sup>17</sup>. Deshalb ist die morphologische und vor allem die funktionelle Untersuchung und Beurteilung des Herzens bei Patienten mit Morbus Fabry von zentraler Bedeutung.

### **1.3 Enzyersatztherapie**

Wie einleitend beschrieben liegt dem Morbus Fabry ein Enzymdefekt der alpha-Galaktosidase A zugrunde. Eine mögliche kausale Therapie wäre eine Produktion des Enzyms außerhalb des Körpers und anschließende Infusion, um eine ausreichende Enzymaktivität in den Zellen zu erreichen und eventuell vorhandene Ablagerungen zu beseitigen bzw. die Anhäufung weiterer Globotriaosylceramide zu verhindern (vgl.<sup>1</sup>). Bereits in den 70er Jahren wurden erste Studien durchgeführt, die den erfolgreichen Einsatz von alpha-Galaktosidase A Enzymtherapie zeigten<sup>19</sup>. Zuvor konnte gezeigt werden, dass der Mannose-6-Phosphat-Rezeptor bei lysosomalen Speicherkrankheiten eine wichtige Rolle spielt<sup>20,21</sup>. Über diesen Weg wird exogen zugeführtes Enzym in die Zellen aufgenommen und kann so die angehäuften Substrate abbauen. Den anfänglichen Problemen einer nicht ausreichenden Konzentration von exogen zugeführtem Enzym konnte durch die rekombinante Herstellung begegnet werden. Es folgten erfolgreiche Studien an Mäusen<sup>22,23,24</sup>. In einer der ersten Studien mit Patienten konnten Schiffmann et. al zeigen, dass es zu einer Substratreduktion in Leber und Niere bei Gabe von alpha-Galaktosidase A kommt<sup>25</sup>. Auch eine Reduktion der Schmerzen und eine Verbesserung der Fähigkeit zu Schwitzen wurde beobachtet<sup>26</sup>. In einer weiteren Studie von Schiffmann et al. konnte dann zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Enzyersatztherapie (ERT) einen positiven Effekt auf das Herz bei Morbus Fabry hat. Es kam zu einer signifikanten Verkürzung der häufig pathologisch verlängerten QRS-Komplex-Dauer im Elektrokardiogramm<sup>27</sup>. In einer weiteren randomisierten Placebo-kontrollierten Studie erhielten 58 Patienten alpha-Galaktosidase A. Den

Patienten wurden vor und nach Therapiebeginn Biopsien aus dem Herzen entnommen. Bei 20 von 29 untersuchten Patienten, die alpha-Galaktosidase A für 20 Wochen erhalten hatten, wurde eine Reduktion der Ablagerungen im Herzen festgestellt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die pathologischen Veränderungen prinzipiell reversibel sind, jedoch konnte nicht geklärt werden, ob auch eine klinische Verbesserung bei bereits eingetretenen organischen Schäden möglich ist<sup>28</sup>. Eine weitere wichtige Arbeit in Hinblick auf die Effekte der Enzyersatztherapie bei Fabry-Kardiomyopathie stellt eine Veröffentlichung von Weidemann et al. dar<sup>29</sup>. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass ein Jahr nach Therapie bei vielen der 16 Patienten, behandelt mit Agalsidase beta, eine echokardiographisch erfasste Verbesserung der kardialen Funktion - verbunden mit einem Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie - eintrat. Ferner zeigte sich unter Therapie eine Reduktion der linksventrikulären Masse um ca. 10%. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten bei der Baseline-Untersuchung bereits eine kardiale (Hypertrophie), renale oder zerebrale Beteiligung des Morbus Fabry<sup>29</sup>. Spinelli et al. konnten zusätzlich zeigen, dass sich die erniedrigte diastolische Füllung, Ausdruck verminderter Wandsteifigkeit des Ventrikels, unter ERT bessert<sup>30</sup>.

### **1.4 Fragestellung der Arbeit**

Es liegen bisher für die Wirkung einer Langzeitenzyersatztherapie (3 Jahre) bei Morbus Fabry nur wenige Daten vor. Insbesondere für die Wirkungen und Veränderungen am Herzen fehlen entsprechende Daten. Bisher gibt es keine Studie, die in einer relativ großen Patientenkohorte und einem mehrjährigen prospektiven Verlauf sowohl morphologische als auch funktionelle Daten der ERT-Wirkung auf das Herz untersucht hat. Dies geschieht zum ersten Mal im Rahmen dieser Arbeit. Welche Veränderungen am Herz kann die ERT rückgängig machen? Was vermag sie zu leisten?

Neben der Aussage über den Langzeitverlauf in funktioneller und morphologischer Sicht soll weiterhin die Frage erörtert werden, welcher der erhobenen Parameter (Fibrosemarker, Hypertrophie) die beste prognostische

Aussagekraft aus kardiologischer Sicht aufweist. Weitere wichtige Fragen sind: Von welchem Zeitpunkt an sollte man therapieren, ab wann muss man therapieren? Ist es sinnvoll schon bei geringer kardialer Beteiligung zu therapieren oder kann man abwarten? Diese Fragen kamen schon bei der oben erwähnten Studie mit 16 über ein Jahr therapierten Patienten auf, da in dieser relativ kleinen Kohorte zum Teil divergierende Therapieeffekte beobachtet wurden (Weidemann et al. <sup>29</sup>).

Zusammenfassend soll die kardiale Wirkung einer dreijährigen Enzymersatztherapie bei Patienten mit Morbus Fabry mittels Echokardiographie und MRT in funktioneller und morphologischer Hinsicht untersucht werden.

## 2 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

### 2.1 Ultraschallwellen

Ultraschallwellen werden wie andere physikalische Wellen beschrieben durch

- 1) ihre Frequenz, gemessen in Herz bzw. 1/s
- 2) ihre Wellenlänge, gemessen in Metern
- 3) ihre Amplitude, gemessen in Dezibel
- 4) und die Geschwindigkeit ihrer Ausbreitung, gemessen in Metern pro Sekunde<sup>31</sup>.

Allgemein gilt die Beziehung:

$$c = f \times \lambda$$

c: Geschwindigkeit, f: Frequenz,  $\lambda$ : Wellenlänge

Ultraschallwellen zeichnen sich bezüglich ihrer Frequenz dadurch aus, dass sie in einem Frequenzspektrum über 20 kHz bis hin zu einem GHz liegen und damit für das menschliche Gehör nicht wahrnehmbar sind<sup>32,33,34</sup>.

Ultraschallwellen breiten sich als Longitudinalwellen in Medien aus, das heißt sie schwingen in Ausbreitungsrichtung<sup>34</sup>. Die Fortleitung und Interaktion der Wellen in bzw. mit dem entsprechenden Medium wird durch die akustische Impedanz des Mediums bestimmt, durch das der Schall sich fortpflanzt<sup>35</sup>. Als Hilfskonstrukt zum Verständnis akustischer Impedanz kann man sie sich als Dichte (und Komprimierbarkeit) eines Mediums vorstellen. Tritt nun der Schall in ein Medium ein, so werden in Ausbreitungsrichtung einige Partikel des Mediums verschoben und zwar dahingehend, dass Orte höherer und Orte geringerer Dichte entstehen. Dies erfolgt periodisch, so dass sich die Welle sinusförmig ausbreitet<sup>36</sup>.

Die nun stattfindende Interaktion der Schallwelle mit dem Gewebe kann durch folgende vier Vorgänge beschrieben werden: Reflexion, Streuung, Refraktion und Abschwächung<sup>31</sup>.

Die Reflexion ist die Basis der Ultraschallbildgebung. Der Ultraschall wird an Gewebegrenzen reflektiert und nach dem Grad der Reflexion lässt sich auf eine relative Veränderung der akustischen Impedanz zwischen zwei Gewebearten schließen.

Die Streuung des Ultraschalls tritt vor allem bei kleinen Objekten auf (z.B. Blutzellen) und ist durch ein „Senden“ der Energie des Schalls in alle Richtungen charakterisiert.

Durch Ablenken aus ihrer geraden Richtung können Ultraschallwellen refraktiert werden. Dies kann man sich zur Verbesserung der Bildqualität zu Nutze machen<sup>31</sup>.

Die Abschwächung des Ultraschallstrahls im Medium ist im Prinzip die Konsequenz der zuvor beschriebenen Vorgänge und einer Umwandlung der Energie des Ultraschalls im Körper in Wärme. Sie ist abhängig von der Laufzeit der Schallwelle und dem Einfallswinkel. Die Abschwächung ist umso höher, je höher die Ultraschallfrequenz ist<sup>31,34,37</sup>.

## **2.2 Ultraschallgeräte**

Ultraschallgeräte arbeiten mit piezoelektrischen Kristallen, sowohl um die Ultraschallwellen zu erzeugen, als auch die reflektierten zu detektieren<sup>38</sup>. Durch einen elektrischen Strom werden die Piezoelemente zum Schwingen angeregt und erzeugen auf diese Weise eine Ultraschallwelle<sup>39</sup>. Umgekehrt werden durch eine eintreffende Ultraschallwelle die Piezokristalle in Schwingung versetzt, und so können die Wellen über eine Änderung des Stromflusses detektiert werden<sup>34</sup>. Die generierten Schallwellen breiten sich in dem mit dem Ultraschallkopf in Verbindung gebrachten Körper mit einer Geschwindigkeit von 1540 m/s aus<sup>40</sup>. Das detektierende Piezoelement ermittelt Amplitude und Laufzeit der eingehenden Ultraschallwelle. Abhängig von der Amplitude werden die einzelnen Impulse als Graustufen dargestellt. Ein Ultraschallbild ist also ein Spiegel der Impedanzänderungen an Grenzflächen.

In der Echokardiographie sind Frequenzen zwischen 1 und 40 MHz üblich. Dabei ist zu beachten, dass eine hohe Frequenz mit guter räumlicher Auflösung, jedoch geringer Eindringtiefe einhergeht - und umgekehrt<sup>41,42</sup>.

## **2.3 Konventionelle Echokardiographie**

### **2.3.1 M-Mode**

Die Erfassung des Gewebes bzw. seiner Bewegung erfolgt entlang eines gedachten Strahls<sup>43</sup>. Das heißt, dass der M-Mode eine eindimensionale Abbildung der Amplitude (y-Achse), aufgetragen gegen die Zeit (x-Achse) darstellt<sup>41,43</sup>. Die Amplitudenhöhe wird in Grautöne umgerechnet. Ein parallel aufgezeichnetes Elektrokardiogramm dient als zeitlicher Orientierungsmaßstab<sup>40,42</sup>.

### **2.3.2 B-Mode**

Durch eine zweidimensionale Erfassung der Amplituden erhält man einen so genannten B-Mode. Hierbei werden, je nach eingesetztem Schallkopf, in einem bestimmten Winkelbereich (Sektor) Schallwellen ausgesandt und detektiert, so dass durch die eingehenden Impulse nach der Umwandlung in Graupunkte ein zweidimensionales Bild entsteht<sup>34,41</sup>.

Die konventionelle Echokardiographie bildet demnach durch Amplitudenmessungen und dazu korrespondierenden Grauwerten bewegte und unbewegte Objekte ab.

## **2.4 Die Doppler-Technologie**

Das Prinzip ist von einem sich nähernden oder sich entfernenden Krankenwagen bekannt. Ändert sich der Abstand des angeschallten Objekts vom Schallkopf (respektive der Schall aussendende Krankenwagen vom Zuhörer), so unterscheiden sich die Frequenzen der ausgesandten und der reflektierten Schallwelle. Bewegt sich das Objekt auf den Schallkopf zu, so muss die Welle einen kürzeren Weg zurücklegen, und dies führt zu einer Erhöhung der Frequenz. Eine Entfernung des Objekts vom Schallkopf führt zu

einer Frequenzerniedrigung<sup>41</sup>. Mathematisch ausgedrückt wird dieses Phänomen des Phasenshifts in der Doppler Gleichung (erläutert anhand des Blutflusses)<sup>41</sup>:

$$f_x = f_0 * \frac{2 * v * \cos \alpha}{c}$$

$f_x$  = Frequenzänderung (Doppler-Shift)

$f_0$  = Ausgesandte Frequenz (Schallkopffrequenz)

$v$  = Blutströmungsgeschwindigkeit

$\alpha$  = Winkel zwischen Schallstrahl und Blutfluss (Anschallwinkel)

$c$  = Schallgeschwindigkeit im Gewebe

Da sowohl die Sendefrequenz eines Ultraschallkopfes ( $f_0$ ) konstant als auch die Schallgeschwindigkeit ( $c$ ) im Körper mit 1540 m/s relativ konstant ist, gilt vereinfacht:

$$f_x = 2 * v * \cos \alpha$$

Daher kann man bei Berücksichtigung des Winkels bei bekanntem Doppler-Shift auf die Geschwindigkeit des jeweiligen Objekts schließen.

Nach der Analyse der Frequenzen können die Geschwindigkeiten in Grautöne, akustisch oder mittels Farbkodierung dargestellt werden<sup>40</sup>.

Pulsed-wave-Doppler, Continuous-wave-Doppler und Farbdoppler stellen die drei Modi der Geschwindigkeitsmessung mittels Ultraschall dar.

#### 2.4.1 Continuous-wave-Doppler

Ein piezoelektrischer Kristall emittiert und ein weiterer empfängt kontinuierlich und zeitgleich die Ultraschallwellen<sup>34,41</sup>. Die Geschwindigkeiten werden in Bezug zur Zeit gesetzt, und sich auf den Schallkopf zu bewegendes Schallwellen werden oberhalb und sich entfernende unterhalb der Nulllinie



aufgetragen<sup>41</sup>. Da alle Signale entlang eines gedachten Strahls detektiert werden, wird über die Entstehungstiefe des detektierten Signals keine Aussage getroffen. Der Continuous-wave-Doppler (CW-Doppler) ist sehr gut geeignet für die exakte Richtungsdiskriminierung und die Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit<sup>34</sup>.

### **2.4.2 Pulsed-wave-Doppler**

Der Pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler) ist entgegen dem CW-Doppler für die Tiefenlokalisierung des detektierten Signals sehr gut geeignet, da einzelne, gepulste Ultraschallwellen unter Berücksichtigung ihrer Rücklaufzeit analysiert werden<sup>44</sup>. Hierbei wird für das Senden und Empfangen eine einzige piezoelektrische Einheit verwendet. Es werden wie beim CW-Doppler ebenfalls Maximalwerte gemessen, jedoch idealisiert an einem Ort<sup>31</sup>.

### **2.4.3 Farbdoppler**

Dieses Verfahren bildet keine Maximal-, sondern über Autokorrelation mittlere Geschwindigkeiten ab. Dabei wird die entsprechende Geschwindigkeit dem Graustufenbild überlagert. Die Phasenverschiebung von 3 bis 7 nacheinander eintreffenden Signalen wird gemittelt und so eine Geschwindigkeit berechnet<sup>36</sup>. Der farbkodierte Doppler kann sowohl in einer flächenhaften PW-Analyse als auch im Color-M-Mode dargestellt werden. Flüsse/Bewegungen auf den Schallkopf zu werden rot, vom Schallkopf weg blau dargestellt<sup>43</sup>. Turbulenzen bedeuten ein breites Farbspektrum, meist durch grüne Farbe dargestellt<sup>43</sup>.

## **2.5 Gewebedoppler**

### **2.5.1 Allgemeines**

Zur Gewebedoppler-Analyse wird ein anderer Filter als bei der Standarddopplerechokardiographie verwendet, da man so Objekte mit hoher Geschwindigkeit, aber geringer Reflexion (insbesondere Blutbestandteile) herausfiltern kann. Das Myokard ist im Gegensatz zu Blut wesentlich stärker

reflektierend, langsamer in der Bewegung und zeigt eine höhere Amplitude<sup>45</sup>. Die Verwendung eines geeigneten Filters verhindert jedoch nicht die Darstellung von Thromben oder eines sehr langsamen Blutflusses, z.B. im Ventrikel<sup>46</sup>. Der Farbgewebedoppler ermöglicht sowohl eine hohe zeitliche, als auch räumliche Auflösung. Es kann sowohl eine Darstellung im M-Mode als auch im zweidimensionalen Ultraschallbild gewählt werden. Zusätzlich kann man, entgegen den konventionellen Daten, die Analyse an jedem beliebigen Ort des Myokards auch nach der Erhebung der Daten vornehmen<sup>40</sup>.

Wichtig ist, dass die Parameter der Gewebedoppler-Echokardiographie immer parallel zum Schallstrahl gemessen werden; demzufolge werden radiale Messungen von parasternal und longitudinale Messungen von apikal vorgenommen<sup>40</sup>.

### **2.5.2 Myokardgeschwindigkeiten**

In einer so genannten Region of Interest (ROI) wird die Geschwindigkeit des Myokards gemessen. Dies beinhaltet jedoch einige Nachteile: Es lässt sich nur eine bedingte Aussage über die Eigenbewegung des Myokards treffen, da unter anderem die Atemverschieblichkeit und die Fixierung an benachbarten Strukturen die Gesamtbewegung des Herzens beeinflussen (so genannte tethering effects)<sup>47</sup>. Auch eine verdrehte Herzachse oder ein falscher Anschallwinkel können zu irrtümlichen Ergebnissen führen<sup>48</sup>. Die Unterscheidung zwischen Bewegung und regionaler Deformation ist daher von entscheidender Bedeutung<sup>46</sup>. Zwei dieser Parameter, die regionale Deformation messen, heißen Strain und Strain Rate<sup>47,49,50</sup>.

### **2.5.3 Strain**

Verformt sich ein Objekt und setzt man die resultierende Endlänge ins Verhältnis zu seiner Ausgangsgröße, so erhält man den so genannten Strain. Mathematisch kann diese Verformung folgendermaßen beschrieben werden:

$$\varepsilon = \frac{L_x - L_1}{L_1} = \frac{\Delta L}{L_1}$$

$L_x$  als Länge am Ende der Verformung

$L_1$  als Länge zum Zeitpunkt  $t_1$  bzw. als Ausgangslänge

$\varepsilon$  = Strain

Der Strain ist eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben wird. Ein positiver Strain bezeichnet dabei eine Verlängerung in eine bestimmte Richtung, ein negativer Strain eine Verkürzung um einen gewissen Prozentsatz<sup>47</sup>.

Da sich das Myokard in alle Richtungen verkürzen und ausdehnen kann, wird jeweils nur eine Richtung betrachtet und als Strain beschrieben.

Es gibt hauptsächlich zwei Messmethoden den Strain zu erfassen: Den Lagrangian Strain und den Natural Strain. Die oben gegebene Definition entspricht dem Lagrangian Strain, das heißt der Strain wird abhängig von einer gewissen Ausgangslage gemessen. Der Natural Strain ist folgendermaßen definiert:

$$\varepsilon_N = \int_{t_0}^t SR dt$$

$\varepsilon_N$  = Natural Strain

$t$  = Zeitpunkt bei Messung

$t_0$  = Referenzzeitpunkt

SR = Strain Rate (Erklärung siehe unten)

dt = unendlich kleines Zeitintervall

Beim Natural Strain ist die Referenzlänge nicht konstant gleich lang, da er alle unendlich kleinen Deformationen zu unendlich kleinen Zeitpunkten addiert. Die Unabhängigkeit von der Ausgangsgröße bedingt seine häufigere Anwendung im Gegensatz zum Lagrangian Strain im Gewebedoppler. Beide

stehen jedoch in einem nicht-linearen Verhältnis zueinander und können ineinander umgerechnet werden. Erst bei höheren Verformungsgraden ergeben sie signifikante Unterschiede.

Es werden radiale (senkrecht zum Epikard), longitudinale (tangential zum Epikard, senkrecht auf der radialen Achse und in Richtung Herzbasis zeigend) und circumferentielle Deformationen (zur longitudinalen und radialen Achse senkrecht) unterschieden<sup>51</sup>.

#### 2.5.4 Strain Rate

Die Strain Rate (SR) ist eine Geschwindigkeit und wird in  $s^{-1}$  angegeben. Sie bezeichnet die Verformung pro Zeiteinheit. Sie ist also die erste Ableitung des Strains.

Somit folgt für die mathematische "Durchschnitts-"Strain Rate:

$$SR = \frac{\Delta\varepsilon}{dt}$$

SR = Strain Rate

$\Delta\varepsilon$  = Strain Differenz

$dt$  = Zeitdifferenz

Eine Wandverdickung ergibt in radialer Richtung eine positive Strain Rate, eine Wandverdünnung eine negative.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Kontraktionsfähigkeit des Herzens und der Strain Rate besteht<sup>52,53</sup>. Hierbei scheint die Strain Rate weniger von der Herzfrequenz abhängig zu sein als der Strain<sup>53</sup>.

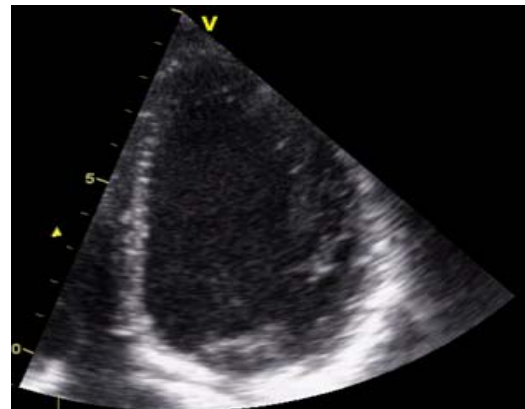
Die Anschallpositionen und einen typischen Kurvenverlauf sowohl der Strain Rate als auch des Strains aufgetragen gegen die Zeit in radialer und longitudinaler Richtung zeigen die Abbildungen 1a-c.



**Abbildung 1a**

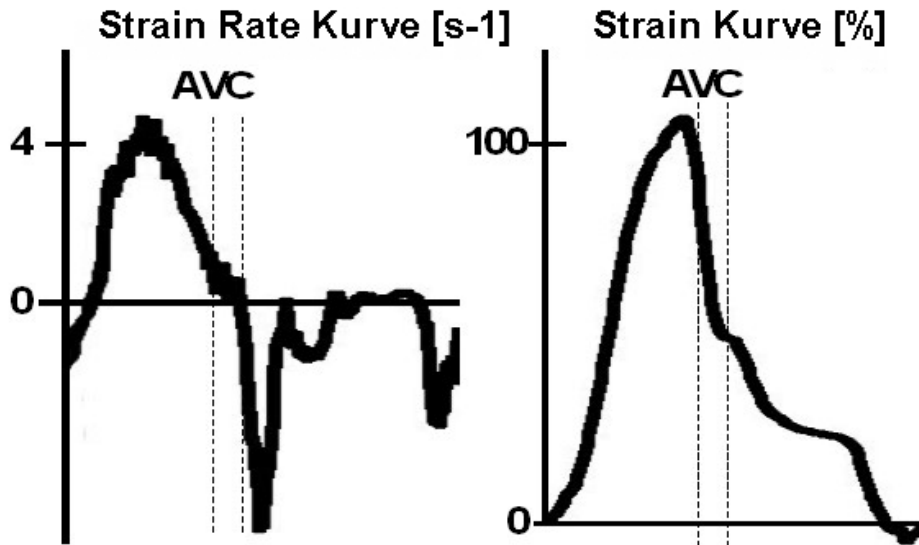
Anschallposition a)

Schnittbild einer parasternalen langen Achse, aufgesetzt im 3. Interkostalraum links parasternal. Verlauf der Schallebene auf einer Verbindungslinie von der rechten Schulter zur linken Hüfte. Man erkennt im oberen Bereich das Septum, das linken und rechten Ventrikel trennt, sowie im unteren Bildbereich die Hinterwand des linken Ventrikels mit eingezeichneter Region of Interest (ROI) für die Strain und Strain Rate Messungen.

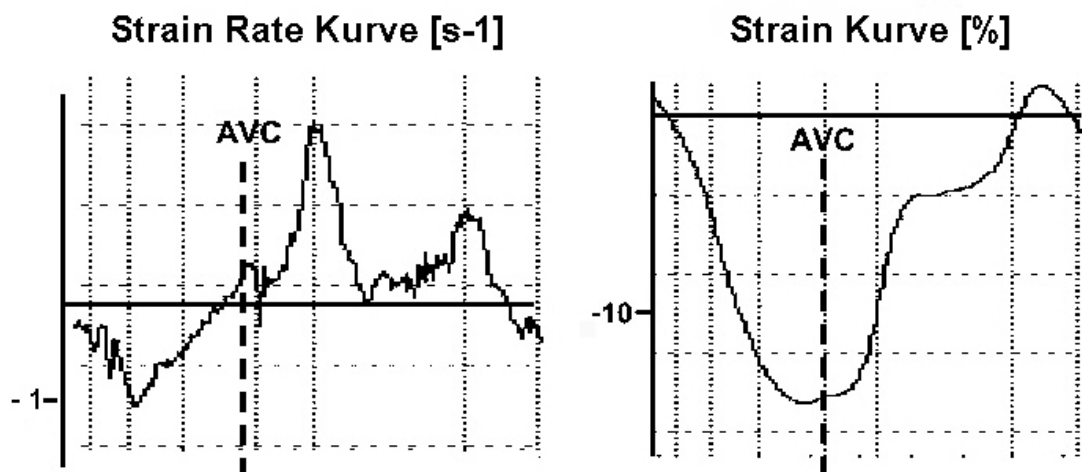


Anschallposition b)

Gezeigt ist ein Schnittbild des linken Ventrikels von apikal analog eines tangentialen Aufsetzens des Schallkopfs im Bereich des Herzspitzenstoßes (5. ICR zwischen Medioklavicular- und vorderer Axillarlinie) wie es für den 2-,3-,4- und 5-Kammerblick erforderlich ist. Auf der linken Seite ist das Septum, auf der rechten Seite die freie laterale Wand zu sehen. Die Region of Interest (ROI) für Strain und Strain Rate Messungen kann sowohl septal als auch lateral platziert werden (Wählen des Bildausschnitts unter Beachtung des Winkels).



**Abbildung 1b:** Ein gewöhnlicher Verlauf einer Strain Rate und Strain Kurve in radialer Richtung aus Anschallposition a) extrahiert, aufgezeichnet über einen Herzzyklus und graphisch vereinfacht dargestellt und aufbereitet. Auf der x-Achse ist die Zeit aufgetragen, auf der Y-Achse der abhängige Parameter (Strain, Strain Rate). Mit AVC ist der Aortenklappenschluss bezeichnet), AVC entspricht der ersten senkrechten Markierung unter „AVC“. Die zweite Linie markiert die Öffnung der Mitralklappe. Man erkennt in der Strain Rate Kurve eine systolisch positive Deformationsgeschwindigkeit und diastolisch zwei negative Geschwindigkeitsgipfel. In der Strain Kurve zeigt sich eine Verdickung des Myokards um über 100% in der Systole mit anschließender Verkürzung auf den Ausgangswert in der Diastole.



**Abbildung 1c:** Longitudinale Strain und Strain Rate Kurven über einen Herzzyklus aus einem lateralen Segment des linken Ventrikels einer herzgesunden Person wie sie sich auf dem Auswertungsbildschirm darstellen. Anschallposition b). Mit AVC ist der Aortenklappenschluss

bezeichnet. Auf der x-Achse ist die Zeit aufgetragen, auf der Y-Achse der abhängige Parameter (Strain, Strain Rate). Man erkennt eine negative Verkürzungsgeschwindigkeit in der Systole bei annähernd runder Kurvenform in der Strain Rate Darstellung und zwei Diastolische Gipfel. In der Strain Kurve stellt sich die Deformation als Verkürzung dar (negativer Spitzenwert endsystolisch). vgl. 57

## 3 Methoden

### **3.1 Studienpopulation**

Es wurden 30 Patienten ( $42 \pm 7$  Jahre, Altersrange: 30 bis 59 Jahre) mit genetisch gesichertem Morbus Fabry untersucht. Die Untersuchungen erfolgten in der Universitätsklinik Würzburg, die als Referenzzentrum für den Morbus Fabry fungiert. In der untersuchten Kohorte befanden sich 24 Männer und 6 Frauen. Keiner der Fabry-Patienten erhielt vor Einschluss in die Studie eine Enzymersatztherapie. Nach Einschluss in die Studie erhielten alle 30 Patienten über 3 Jahre eine Enzymersatztherapie. Es wurden Baseline, 1 Jahres-, 2 Jahres- und 3-Jahres Follow Up Untersuchungen mittels Echokardiographie und Magnetresonanztomographie durchgeführt. Ferner wurden bei allen Patienten die unter 3.1.1 aufgeführten klinischen Daten erhoben. Alle Patienten erhielten über 3 Jahre alle 2 Wochen 1mg agalsidase-beta (Fabrazyme<sup>®</sup>, Genzyme, Cambridge, Mass.) pro kg Körpergewicht infundiert. Die gewonnenen Daten der Fabry-Patienten wurden mit 20 herzgesunden Kontrollpersonen ( $43 \pm 13$  Jahre, Altersrange von 23 Jahren bis 66 Jahre) verglichen. Das Kollektiv der Kontrollpersonen wurde bezüglich Alter und Geschlecht auf das Fabry-Kollektiv angepasst („gematcht“). Die Kontrollpersonen durften unter keinerlei kardiologischen oder chronischen Erkrankungen leiden und keine Medikamente einnehmen. Die Kontrollpersonen wurden einmalig mittels Echokardiographie (Standardechokardiographie und Gewebedoppler) untersucht und diese Werte in Beziehung zu den Baseline-Untersuchungen der Fabry-Patienten gesetzt. Alle Patienten und Kontrollpersonen gaben ihr Einverständnis für die klinischen, echokardiographischen und gegebenenfalls magnetresonanztomographischen Untersuchungen, die Datenspeicherung und spätere Analyse der Daten. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.



### **3.1.1 Klinische Untersuchungen in der Studienpopulation**

Von allen Patienten wurden zu allen vier Untersuchungszeitpunkten und von dem Kontrollkollektiv zum einmaligen Untersuchungszeitpunkt die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck und anamnestisch das Vorliegen einer Hypertonie ermittelt. Angaben über einen eventuell vorliegenden Nikotinabusus, die (Un-)Fähigkeit zu Schwitzen (Hypo-/Anhidrosis), Akroparästhesien, und kardiale Beschwerden, insbesondere Dyspnoe und Angina pectoris (Ermittlung des NYHA-Stadiums) wurden erfragt. Zusätzlich wurden die Patienten und die Kontrollen auf das Vorhandensein von Ödemen hin befragt und untersucht. Eventuelle Nierentransplantationen oder Dialysebehandlungen vor Therapiebeginn wurden erfragt. Pathologische Befunde oder anamnestische Angaben, die pathologische Befunde bei den Kontrollen nahe gelegt hätten, führten zum Ausschluss aus der Kontrollgruppe.

Ferner wurde bei den Morbus Fabry Patienten auf eine eventuell vorliegende Proteinurie getestet und eine ergometrische Belastung durchgeführt. Hierbei wurde bei einem Ausgangswert von 25 Watt die Belastung alle 3 min um 25 Watt erhöht.

### **3.2 Magnetresonanztomographie**

Das Erheben von Late Enhancement mittels MRT als Anhaltspunkt für Fibrose im Myokard gilt zur Zeit als nicht invasiver Goldstandard zur Detektion fibrotischen Gewebes<sup>54,55,56</sup>. Bei 28 der 30 Patienten wurde zum Baseline-Zeitpunkt eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, um ein eventuell vorliegendes Late Enhancement zu detektieren. Die Gründe für die beiden nicht durchgeführten Untersuchungen waren eine Metallimplantation nach Sturz und eine Nicht-Einwilligung in die Untersuchung. Bei 25 dieser 28 Patienten konnte bei jeder Folgeuntersuchung (ein, zwei und drei Jahre) eine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. Zwei Patienten verstarben unter Therapie, ein weiterer willigte nicht in eine erneute Untersuchung ein. Die Magnetresonanztomographie wurde auf einem Siemens Sonata-Avanto (Erlangen, Deutschland) oder einem Philips Gyroscan ACS-NT (Best,

Niederlande) 1,5 T Ganz-Körper-Scanner mit eingebauten Herz-Erkennungsspulen durchgeführt. In mehreren Kurzachsen- und drei Langachsenschnitten wurden die Aufnahmen unter Atemanhalten angefertigt. Das räumliche Abdecken des ganzen Ventrikels war durch 10 mm dicke bzw. 7 mm dicke (2-3 mm Lücke) Aufnahmen gewährleistet. Die Aufnahmen zur Detektion des Late Enhancements wurden 15 Minuten nach der Injektion von Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist; Schering; Berlin, Deutschland; 0,2 mmol pro Kilogramm Körpergewicht) unter Atemanhalten in den gleichen Schnitten gewonnen. Die Aufnahmen erfolgten durch die Technik der so genannten „inversion-recovery sequence“ (Inversionszeit: 240 bis 300 ms).

### **3.3 Echokardiographie**

#### **3.3.1 Standardechokardiographie**

Die Untersuchung der Patienten und Kontrollpersonen erfolgte in Linksseitenlage. Zur Aufnahme der Echokardiographiedaten wurden zwei GE Vingmed Vivid 5 und 7 (Horten, Norwegen; 3.5 Mhz) verwendet. Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde das Workstation basierte Programm EchoPac Version 5.0 und folgende verwendet. Mittels M-Mode wurde aus dem parasternalen Langachsenschnitt des linken Ventrikels in Höhe des 2. Interkostalraums links die enddiastolische und endsystolische Dicke der Hinterwand und des Septums gemessen. Aus der diastolischen Septum- (IVSD) und Hinterwanddicke (LVPWD) wurde eine gemittelte Wandstärke berechnet  $((LVPWD+IVSD)/2)$ . Ferner wurde der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVSD), sowie der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser (LVDD) bestimmt. Hieraus wurde die Verkürzungsfraction (Fractional Shortening (FS)) berechnet  $(FS=(LVDD-LVSD)/LVDD)$ . Ferner wurde die Ejektionsfraction (EF) nach Simpson bestimmt. Die frühe diastolische Füllung (E-Welle) wurde ins Verhältnis zur späten diastolischen Füllung (A-Welle) gesetzt, indem mit einem Pulsdoppler der Einstrom über der Mitralklappe zu den entsprechenden Zeitpunkten gemessen wurde (E/A). Außerdem erfolgte die Ermittlung der

Dezelerationszeit (DT). Zusätzlich wurde die Dauer des Blutflusses in den linken Ventrikel nach der Vorhofkontraktion bestimmt (MVa). Danach wurde mittels PW-Doppler die Dauer des retrograd gerichteten Blutflusses in die Pulmonalvenen nach der Vorhofkontraktion ermittelt (PVa). Bei den Patienten, bei denen die Bestimmung von E/A und die Dezelerationszeit keinen Aufschluss über die diastolische Funktion gaben, diente eine Differenz von PVa und MVa  $>30\text{ms}$  als Indiz für erhöhten Füllungsdruck, wie es üblicherweise bei Pseudonormalisation oder Restriktion gesehen wird. Aus dem Vierkammerblick wurde die septale und laterale Mitralanulusbewegung mittels Doppler ermittelt. Die Frühdiastolische Geschwindigkeit ( $E'$ ) wurde gemessen und so  $E/E'$  errechnet. All diese diastolischen Parameter nutzend, wurde gemäß der europäischen Richtlinien für die Evaluation der diastolischen Funktion diese entweder eingestuft als normal, Relaxationsstörung, pseudonormales Füllungsmuster oder restriktiv.

### **3.3.2 Gewebedoppler**

#### 3.3.2.1 Form der Kurve

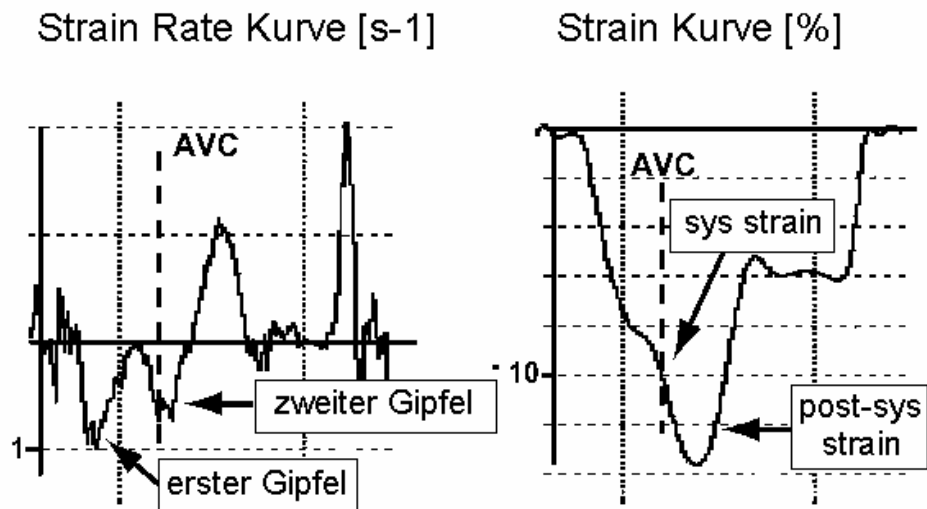
Die Detektion mittels Magnetresonanztomographie auf fibrotische Bereiche im Herzmuskel mit Hilfe der Technik des Late Enhancements wurde oben dargelegt. Parallel zur Magnetresonanztomographie untersuchten wir mittels eines innerhalb der Studie als Marker für Fibrose entwickelten Kriteriums des myokardialen Strain Rate Kurvenverlaufs (welcher im Folgenden beschrieben wird) alle LV-Segmente der Patienten.

Ein gewöhnlicher Kurvenverlauf der Strain Rate und des Strains in longitudinaler Richtung ist im Grundlagenkapitel „2.5.4 Strain Rate“ in Abbildung 1c gezeigt.

In den Segmenten, in denen sich in der Baseline-Untersuchung ein LE fand, zeigte sich jedoch stets ein von der Norm (Abbildung 1c, Kapitel 2.5.4) stark abweichender Kurvenverlauf der Strain Rate Kurve, dargestellt exemplarisch für die longitudinale laterale Wand in Abbildung 2. Diese Technik der echokardiographischen Charakterisierung von myokardialer Fibrose verschiedenster Ätiologie wurde bereits erfolgreich angewandt (Weidemann,

Niemann et al.<sup>57</sup>). Dieser Kurvenverlauf ist durch ein frühes erstes Maximum in der Systole (negativ für die longitudinale und positiv für die radiale Funktion), gefolgt von einem schnellen Abfall der Strain Rate nahe der Nulllinie und einem zweiten Maximum in der isovolumetrischen Relaxationszeit gekennzeichnet. Hierbei ist die Orientierung des zweiten Maximums in die gleiche Richtung wie die des ersten Maximums und beträgt mindestens 50% des ersten. Dieser typische Verlauf wurde mit dem Namen „Double Peak“ (DP) belegt.

Die regionale Deformation in einem myokardialen Segment hängt von verschiedenen Einflussgrößen ab: Der Kontraktion(skraft) der Myozyten in der beobachteten Region (ROI), der Interaktion mit den sich kontrahierenden Segmenten um diese Region herum, der Steifheit der Region und dem Druck im linken Ventrikel, erzeugt durch das Füllungsvolumen. Tritt nun Fibrose in einer ROI auf, so ist die Kontraktionskraft der Myozyten verringert und somit auch der erste, systolische Peak der Strain Rate Kurve. Der Druck im linken Ventrikel erzeugt einen Gegendruck zu dem Druck, der von den sich kontrahierenden Myozyten aufgebaut wird. Eine weitere Deformation wird verhindert. Dies bewirkt den Abfall der Kurve gegen Null. Fällt nun nach dem Aortenschluss der Druck im linken Ventrikel schlagartig ab, so entsteht ein Ungleichgewicht zwischen den Kräften, die auf die ROI einwirken (Kontraktionskraft, Druck und elastische Interaktionen). Dies führt zu einer post-systolischen Verdickung in diesen Segmenten, während die umliegenden Segmente sich verdünnen. Durch diesen Vorgang entsteht der zweite, post-systolische Gipfel der Strain Rate Kurve.



**Abbildung 2:** Der Kurvenverlauf einer Strain Rate (SR) und einer Strain Kurve in longitudinaler Messrichtung in einem fibrotischen Segment. Die abhängigen Parameter sind auf der y-Achse gegen die Zeit auf der x-Achse aufgetragen. Deutlich ist der in einer „Normalkurve“ nicht vorhandene zweite Gipfel der Strain Rate Kurve nach dem Aortenklappenschluss (AVC) zu sehen. Im Strain stellt sich dieser zweite Peak als post-systolische Verdickung dar (sys strain = systolischer Strain, post-sys Strain= post-systolischer Strain). vgl. 57

### 3.3.2.2 Quantitative Auswertungen

Das Setzen von Zeitmarkern erfolgte in konventionellen Blutfluss-Diagrammen für die Aorten- und Mitralklappe, so dass auf diese Weise die Mitralföffnung, der Mitralchluss, die Aortenöffnung und der Aortenschluss bestimmt werden konnten.

Um die regionalen Deformationseigenschaften einer definierten Myokardregion zu ermitteln wurden mittels Gewebedoppler der maximale systolische Strain ( $S_{ps}$ , Peak Systolic Strain) und die maximale systolische Strain Rate ( $SR_{ps}$ , Peak Systolic Strain Rate) für die einzelnen Segmente folgendermaßen ermittelt:

Aus dem parasternalen Langachsenschnitt wurden die Kurven für den posterioren Strain und die posteriore Strain Rate des linken Ventrikels bestimmt. Diesen Kurven konnte jeweils der maximale systolische Werte entnommen werden. Ferner wurden im apikalen Vierkammerblick das Septum und die laterale Wand mittels Gewebedoppler untersucht und auch hier die

Kurven für Strain und Strain Rate ermittelt. Die maximalen systolischen Strain und Strain Rate Werte wurden bestimmt und anschließend septale und laterale Strain bzw. Strain Rate Werte gemittelt. Ebenfalls im Vierkammerblick erfolgte mittventrikulär-basal in longitudinaler Richtung die Untersuchung des rechten Ventrikels (Extraktion von  $SR_{ps}$  und  $S_{ps}$ ). Analog den M-Mode-Daten erfolgte die Datenaufnahme, -speicherung und -auswertung jeweils zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, zum 1-Jahres Follow Up, 2-Jahres Follow Up und 3-Jahres Follow Up.

Die Größe des zu untersuchenden Bezirks, die Region of Interest, wurde der Größe des Myokards angepasst, und zwar so, dass keine epi- oder endokardialen Anteile miterfasst wurden. Die Messung erfolgte im Verlauf des Myokards. Ferner wurde die Ausrichtung der ROI in Richtung des Schallkopfes vorgenommen, um den Winkelfehler so gering wie möglich zu halten. Radial wurde meist im mittventrikulären Bereich gemessen, septal longitudinal meist im mitt-apikalen und longitudinal lateral im basalen Segment. Es wurde insbesondere darauf geachtet, dass die ROI nicht in den Papillarmuskel reichte oder sogar ganz in ihm lokalisiert war. Durch manuelles Anpassen der ROI (tracken) wurde gewährleistet, dass die ROI zu allen Zeiten des Herzzyklus exakt im Myokard lag. Die Strain und Strain Rate Werte wurden über drei Herzzyklen gemittelt, um eventuelle Artefakte in einem Herzzyklus zu eliminieren. Es wurde streng darauf geachtet bei Follow Up Untersuchungen desselben Patienten die ROI in die gleiche Region zu legen.

### 3.3.4 Echokardiographie-Einteilungen

Um eine differenziertere Betrachtung der Therapieeffekte bei einzelnen Untergruppen der Patienten mit Morbus Fabry zu erzielen, wurden die Patienten bei Eintritt in die Studie nach zwei Ordnungskriterien eingeteilt:

#### 1.) Einteilungskriterium Hypertrophie

1. Gruppe: gemittelte Wanddicke von Hinterwand und Septum < 12 mm
2. Gruppe:  $12 \text{ mm} \leq \text{Wanddicke} \leq 13,5 \text{ mm}$
3. Gruppe: Wanddicke >13,5 mm

#### 2.) Einteilungskriterium Late Enhancement

1. Gruppe: kein LE
2. Gruppe: LE in einer Region
3. Gruppe: LE in mindestens zwei Regionen

### 3.4 Statistik

Wenn nicht anders vermerkt, sind die Daten als Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung angegeben. Für den Vergleich zwischen Fabry-Patienten und Kontrollkollektiv wurde ein ungepaarter t-test verwendet. Für den Vergleich der Fabry-Untergruppen wurde ein ANOVA-Test für unabhängige Stichproben mit Duncan's post hoc-Test verwendet. Ein ANOVA-Test mit Messwiederholungen (beim Vergleich von mehr als zwei Untersuchungszeitpunkten) bzw. ein gepaarter t-test (beim Vergleich zweier Untersuchungszeitpunkte) wurde für die Follow Up Untersuchungen innerhalb der Gruppen verwendet. Für den Vergleich zwischen LE im MRT und dem Double Peak im Echo wurde ein dichromatischer Test anhand von Kontingenztabellen mit resultierendem Phi-Wert verwendet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Auswertung des Gesamtkollektivs**

#### **4.1.1 Studienkollektiv**

Die allgemeinen Daten der Fabry-Patienten vor Einschluss in die Enzyersatztherapie, sowie des Kontrollkollektivs zeigt Tabelle 2. Wenn im Folgenden von Patienten die Rede ist, sind immer die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Morbus Fabry gemeint.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck. Es fand sich ein höherer Anteil an Rauchern in der Gruppe mit Morbus Fabry.

29 der 30 Fabry-Patienten zeigten bei Einschluss Fabry-typische Beschwerden, häufig klagten die Fabry-Patienten über Schmerzen in den Akren und verminderte Schwitzfähigkeit. Die Ergometrie wurde häufig vor Ausbelastung aufgrund von Schmerzen abgebrochen, die auf den Morbus Fabry zurückzuführen waren. Aufgrund dessen war auch die Erhebung eines exakten NYHA-Stadiums der Patienten nicht möglich. Bei den Kontrollpersonen wurde keine Ergometrie durchgeführt. Anamnestisch konnten bei allen Kontrollpersonen Herzbeschwerden ausgeschlossen werden; insbesondere Brustschmerzen oder Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung wurden verneint. Ein Patient erschien nicht zum 1-Jahres- und drei Patienten nicht zum 2-Jahres Follow Up. Es verstarben zwei Patienten unter Therapie. 19 Fabry-Patienten zeigten Baseline eine signifikante Proteinurie von über 30mg/d. Acht zeigten keine signifikante Proteinurie, drei Patienten wurden bei Therapieeintritt dialysiert. Vier Patienten hatten sich im Vorfeld einer Nierentransplantation unterzogen.



**Tabelle 2:** Allgemeine Daten der Fabry-Patienten und des Kontrollkollektivs zum Baseline-Zeitpunkt

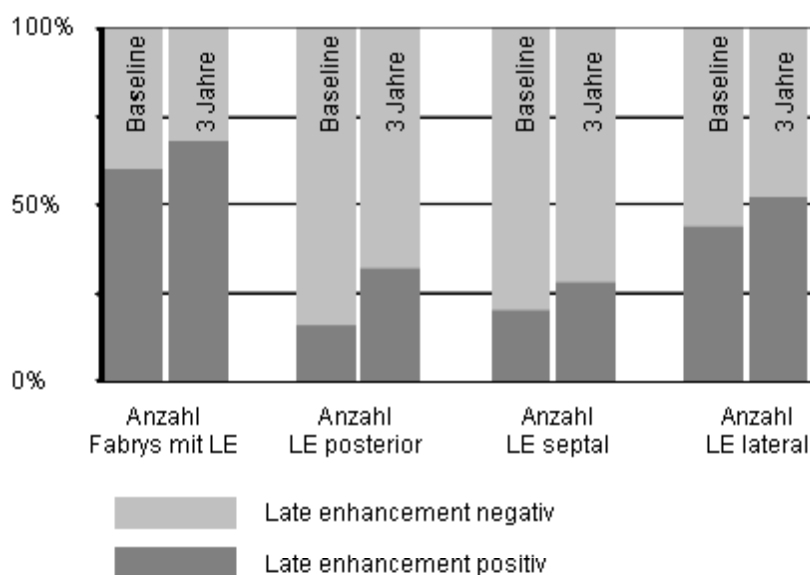
	Fabry-Patienten	Kontrollkollektiv
Anzahl (n)	30	20
Anzahl Frauen (n)	6	5
Alter (in Jahren)	42 ± 7	43 ± 13
HF (s <sup>-1</sup> )	69 ± 10	65 ± 11
RR systolisch (mmHg)	125 ± 15	127 ± 13
RR diastolisch (mmHg)	77 ± 10	84 ± 11
Raucher (n)	7	1
Ergometrieleistung (Watt)	95	Nicht geprüft
Proteinurie (n)	19	Nicht geprüft
Anamnestisch Hypertonie (n)	10	0
Hypo-/Anhidrosis (n)	24	0
Akroparästhesien (n)	25	0
Ödeme (n)	15	0
Verstorben (n)	2	0

#### 4.1.2 Magnetresonanztomographie

Insgesamt konnten 28 von 30 Patienten mittels MRT untersucht werden. Bei 16 von diesen 28 im MRT untersuchten Patienten zeigte sich ein Late Enhancement zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Bei 13 von diesen 16 Patienten zeigte sich ein LE in der lateralen Wand, bei 7 eine Beteiligung des Septums und bei 5 konnte eine Beteiligung im posterioren Segment ausgemacht werden. Es fand sich kein LE im rechten Ventrikel. Alle Segmente zeigten eine mittmyokardiale Verteilung des Late Enhancements. Alle bei der Baseline-Untersuchung vorliegenden LE-Regionen fanden sich auch jeweils in den 1-,2- und 3-Jahres Follow Up Untersuchungen.

Einer von den beiden im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten zeigte LE sowohl im lateralen, septalen als auch im posterioren Segment. Der andere Patient sowohl lateral als auch septal.

Für ein 3-Jahres Follow Up mittels MRT standen 25 der 28 MRT-Baseline-Patienten zur Verfügung (zwei verstorben, eine Nicht-Einwilligung in eine erneute Untersuchung). Sechs Patienten entwickelten in insgesamt acht Segmenten zusätzliche LE-Regionen innerhalb des Follow Up. Von diesen sechs Patienten hatten zwei Patienten vorher noch kein sichtbares Late Enhancement im MRT. Die Verteilung der einzelnen LE-Regionen im Verlauf zeigt Abbildung 3.



**Abbildung 3:** Anteil und Verteilung der Regionen mit Late Enhancement (LE) im Fabrykollektiv im Verlauf, angegeben in Prozent. Ermittelt in radial posterioren, in longitudinal septalen und in longitudinal lateralen Segmenten des linken Ventrikels. Im rechten Ventrikel fand sich kein LE.

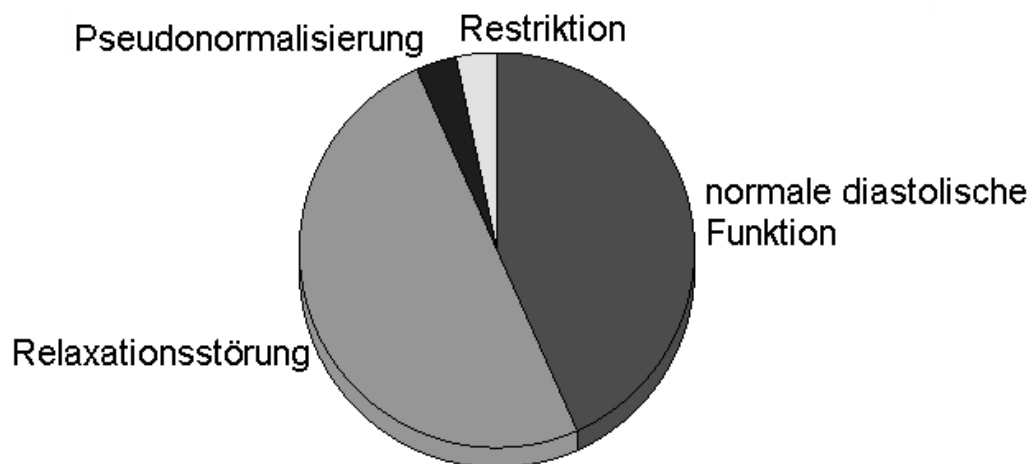
### 4.1.3 Echokardiographie

#### 4.1.3.1 Standardechokardiographie

Zunächst erfolgt ein Vergleich der Baseline-Werte des Fabry-Kollektivs und des Normalkollektivs. Bei Gegenüberstellungen sind immer zuerst die Werte

der Patienten mit Morbus Fabry angegeben und dann die Werte des Vergleichskollektivs.

Bei den diastolischen Werten ergab sich folgendes Bild: E/A differierte nicht signifikant zwischen Fabry-Patienten und Kontrollkollektiv. Die Dezelerationszeit unterschied sich signifikant und war mit im Durchschnitt  $246 \pm 60$  ms bei den Patienten verlängert. Unter Berücksichtigung aller im Methodikteil unter 3.3.1 erwähnten Parameter zeigten alle Personen des Kontrollkollektivs eine normale diastolische Funktion. Dagegen zeigten nur 13 Patienten eine normale diastolische Funktion. 15 Patienten zeigten eine Relaxationsstörung und ein Patient eine Pseudonormalisierung. Ferner fand sich bei einem Fabry-Patienten der Hinweis auf eine restriktive diastolische Funktionsstörung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.



**Abbildung 4:** Diastolische Funktion: Häufigkeiten im Patientenkollektiv Baseline.

Kein signifikanter Unterschied fand sich bezüglich der EF (Simpson) zwischen Fabry-Patienten und Kontrollkollektiv. Beide zeigten Werte im Normbereich ( $EF > 50\%$ ). Lediglich ein Patient zeigte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine erniedrigte EF (33%).

Der enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Diameter unterschied sich zwischen den Fabry-Patienten und der Kontrollgruppe nicht

signifikant (siehe Tabelle 3) und lag in beiden Gruppen im Normbereich, genauso das Fractional Shortening.

Bezüglich der Hinterwandstärke, Septumstärke und gemittelter Wandstärke aus Septum und Hinterwand unterschieden sich Fabry-Patienten und Kontrollkollektiv signifikant (Tabelle 3). Die Fabry-Patienten wiesen eine starke myokardiale Hypertrophie auf.

**Tabelle 3:** Standardechokardiographiewerte zum Baseline-Zeitpunkt, Unterschiede Fabry-Patienten und Kontrollkollektiv

	Fabry-Patienten	Kontrollkollektiv	Signifikanz
Anzahl (n)	30	20	
E/A (mm/s)	1,47 ± 0,53	1,36 ± 0,45	n.s.
DT (ms)	246 ± 60	198 ± 37	p < 0,05
EF (Simpson) (%)	61 ± 8	63 ± 6	n.s.
LVDD (mm)	48,7 ± 7,2	49,3 ± 8,1	n.s.
LVSD (mm)	33,1 ± 7,4	33,1 ± 3,7	n.s.
FS	0,3 ± 0,1	0,36 ± 0,07	n.s.
IVSd (mm)	14,2 ± 2,2	9,3 ± 1,9	p < 0,05
LVPWd (mm)	13,8 ± 2,2	8,5 ± 1,4	p < 0,05
(IVSd+LVPWd)/2 (mm)	14 ± 2	8,9 ± 1,5	p < 0,05

n.s. = nicht signifikant, restliche Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

#### 4.1.3.2 Gewebedoppler

##### 4.1.3.2.1 Form der Kurve

Alle 30 Patienten konnten mittels Double Peak-Technik untersucht werden. Dabei erfolgten die Messungen in den unter 3.3.2.2 angegebenen Regionen. Die beiden nicht im MRT untersuchten Patienten wiesen sowohl posterior, als auch septal und lateral Double Peaks auf. Bei den Fabry-Patienten fielen zusätzlich zu den oben erwähnten Double Peak positiven Regionen, die auch LE positiv waren, insgesamt 4 weitere Segmente auf; diese waren zum

Baseline-Zeitpunkt Double Peak positiv, jedoch nicht LE positiv im MRT. Bei 3 von diesen Segmenten war ein Follow Up bis zum Jahr 3 möglich. In den Follow UP MRTs zeigte sich bei 2 von diesen 3 Segmenten ein LE an den gleichen Stellen wie bei der Baseline Double Peak-Messung. Auch alle sonstigen im Verlauf im MRT sichtbaren LE-Regionen zeigten ein Double Peak-Zeichen. Ferner traten in den 3 Jahren 4 zusätzliche Double Peaks in Regionen auf, in denen das MRT keine neue LE-Entwicklung zeigte.

Es fand sich in keinem Segment der Kontrollpersonen ein Double-Peak.

Die folgende Tabelle zeigt die Kontingenztabelle für Late Enhancement und Double Peak für alle Segmente (radial, septal, radial und rechter Ventrikel) der 28 Patienten, die mittels MRT untersucht wurden zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (Tabelle 4). Von 112 sich rechnerisch ergebenden Regionen konnten 111 ausgewertet werden. Ein Segment eines Patienten war aufgrund des Anschallwinkels im Echo nicht verwertbar, da eine Messung im gleichen Segment wie im MRT so nicht gewährleistet werden konnte.

**Tabelle 4:** Late Enhancement (LE) -Double Peak (DP) Kontingenztabelle Baseline

Segmente	LE positiv Baseline	LE negativ Baseline	Summe
DP positiv Baseline	25	4	29
DP negativ Baseline	0	82	82
Summe	25	86	111

Der Phi-Wert beträgt für die Korrelation zwischen MRT-LE und Double Peak zum Baseline-Zeitpunkt für alle 111 untersuchten Regionen: 0,91.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Kontingenztabelle für Late Enhancement und Double Peak für alle Segmente der 25 untersuchten Patienten zum Zeitpunkt 3 Jahre wieder (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Late Enhancement (LE) -Double Peak (DP) Kontingenztabelle 3 Jahre

Segmente	LE positiv 3 Jahre	LE negativ 3 Jahre	Summe
DP positiv 3 Jahre	28	4	32
DP negativ 3 Jahre	0	67	67
Summe	28	71	99

Der Phi-Wert beträgt für die Korrelation zwischen MRT-LE und Double Peak zum 3 Jahres-Zeitpunkt für alle 99 untersuchten Regionen: 0,91.

#### 4.1.3.2.2 Quantitative Analyse

Bei Strain und Strain Rate Werten sind im gesamten Ergebnisteil jeweils die systolischen Spitzenwerte angegeben.

Es unterschied sich die radiale peak systolische Strain Rate ( $SR_{ps}$ ) der beiden Kohorten signifikant. Der  $S_{ps}$  radial war zwar niedriger in der Gruppe der Patienten, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Die systolische longitudinale Funktion der Fabry-Gruppe unterschied sich in den Messungen der einzelnen Wände ( $SR_{ps}$  septal,  $SR_{ps}$  lateral,  $S_{ps}$  lateral) bis auf die septalen  $S_{ps}$ -Werte signifikant von der Kontrollgruppe. Daraus ergaben sich für die mittlere longitudinale Funktion die in Tabelle 6 angegebenen Werte und Signifikanzen. Die rechtsventrikuläre (RV) Funktion unterschied sich in beiden Gruppen nicht (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Vergleich der Funktionswerte der Fabry- und Kontrollkohorte Baseline

	Fabry Baseline	Kontrollkollektiv
Anzahl (n)	30	20
radiale $SR_{ps}$ ( $s^{-1}$ )	2,1 ± 0,5*	2,8 ± 0,5
radialer $S_{ps}$ (%)	44,6 ± 16,4	52,9 ± 16,7
longitudinale $SR_{ps}$ ( $s^{-1}$ )	-0,98 ± 0,3*	-1,3 ± 0,2
longitudinaler $S_{ps}$ (%)	-13,5 ± 7,8	-18,8 ± 4,0
rv $SR_{ps}$ ( $s^{-1}$ )	-2,4 ± 0,6	-2,5 ± 0,7
rv $S_{ps}$ (%)	-36,2 ± 9,1	-33 ± 4,9

SR = Strain Rate, ps=maximale(r) systolische(r)

rv=rechtsventrikuläre(r)

\* signifikant gegenüber dem Normalkollektiv

## 4.2 Ergebnisse Einteilungskriterium Hypertrophie

Nach der unter 3.3.4. gegebenen Einteilung lag zum Baseline-Zeitpunkt bei 4 Patienten keine Hypertrophie (mittlere Wanddicke < 12mm), bei 13 Patienten eine leichte ( $12\text{mm} \leq \text{Wanddicke} \leq 13,5 \text{ mm}$ ) und bei 13 weiteren Patienten eine schwere Hypertrophie ( $>13,5 \text{ mm}$  gemittelte Wanddicke) vor.

### 4.2.1 Magnetresonanztomographie

In den einzelnen Hypertrophie-Unterklassen trat Late Enhancement in folgender Verteilung zum Baseline-Zeitpunkt auf: In der nicht hypertrophierten Gruppe wiesen 2 von 4 Patienten ein LE auf. Bei 12 von 13 leicht hypertrophierten Patienten konnte eine MRT durchgeführt werden. Es zeigten sich jeweils 6 Patienten mit und 6 Patienten ohne LE (bei dem 13. Patient wurde mittels Double Peak-Technik ebenfalls der Verdacht auf Fibrose gestellt). In der Gruppe der stark hypertrophierten Patienten zeigten 7 der 12 untersuchten Patienten ein Late Enhancement (anschließend wurde auch in dieser Gruppe bei einem nicht im MRT untersuchten Patient mittels Double Peak –Technik der Verdacht auf Fibrose gestellt).

## 4.2.2 Klinisches Outcome

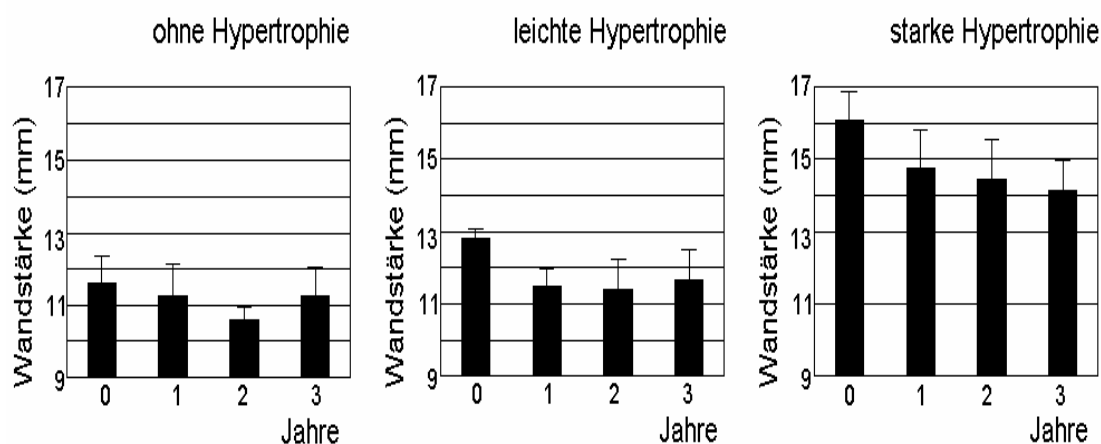
Bezüglich der NYHA-Stadien und der Ergometrieleistungen unterschieden sich diese Gruppen nicht signifikant und es zeigten sich auch keine signifikanten Veränderungen unter Therapie (siehe Tabelle 7).

## 4.2.3 Echokardiographie

### 4.2.3.1 Standardechokardiographie

Die zeitliche Entwicklung bezüglich der mittleren Wandstärken wird in Abbildung 4 gezeigt. Die zu Beginn der Studie nicht hypertrophierten Patienten entwickelten über die 3 Jahre keine Hypertrophie und undulierten um 11 mm. Die mild hypertrophierten Patienten normalisierten sich im Zeitraum von einem Jahr und blieben danach stabil bezüglich der mittleren Wandstärke. Die Abnahme war signifikant.

Bei den stark hypertrophierten Patienten zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Wandstärke. Hier war die Abnahme der Wandstärke von der Baseline Untersuchung bis zum Jahr 3 signifikant. In Bezug auf die oben genannte Einteilung blieben diese Patienten jedoch stark hypertrophiert.



**Abbildung 4:** Wandstärke der einzelnen Fabry-Untergruppen zum Baseline-Zeitpunkt, eingeteilt nach Hypertrophie. Auf der X-Achse sind die Untersuchungszeitpunkte, auf der Y-Achse die Wandstärken aufgetragen.



#### 4.2.3.2 Gewebedoppler

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ließen sich zwar sowohl für die radiale als auch für die longitudinale maximale systolische Strain Rate bessere Werte für die nicht hypertrophierte Gruppe erkennen, jedoch waren die Unterschiede im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 7). Auch im Verlauf ergaben sich zwar quantitative Veränderungen der Funktionswerte in den einzelnen Hypertrophiegruppen (insbesondere ein deutlicher Anstieg der SRps radial bei den mild hypertrophierten Patienten), jedoch keine dieser Veränderungen war statistisch signifikant.

Unterteilt man die jeweiligen Hypertrophiegruppen weiter in Hinblick auf das Vorliegen eines LEs so gelangt man zu sechs Untergruppen.

In allen Gruppen ohne LE zeigte sich eine gute Erholungsfunktion der oft nur leicht oder gar nicht erniedrigten radialen peak systolischen linksventrikulären Funktion (insbesondere der Strain Rate). Die Baseline leicht erniedrigte longitudinale SRps konnte im Verlauf unter ERT stabilisiert werden.

In allen Hypertrophiegruppen zeigten die Patienten mit LE erniedrigte Werte für die maximale radiale und longitudinale Strain Rate. In den Gruppen mit LE zeigte sich eine Abnahme bzw. lediglich eine Stabilisierung der radialen Funktion. Die longitudinale Funktion blieb in allen Gruppen stabil (siehe Abbildung 5).

Die Patienten mit Late Enhancement waren im Vergleich zu denen ohne LE in den entsprechenden Gruppen im Schnitt elf Jahre älter.

Signifikanzprüfungen im Verhältnis zum Normalkollektiv waren aufgrund der zum Teil sehr kleinen Gruppenstärken in den Untergruppen nicht möglich.

#### 4.2.4 Tabellen und Schaubild der Hypertrophieeinteilung

**Tabelle 7** Übersicht über die morphologischen und funktionellen Werte der einzelnen Hypertrophieuntergruppen

<b>Keine Hypertrophie</b>	<b>Baseline</b>	<b>3 Jahre</b>
gemittelte Wandstärke (mm)	11,6 ± 0,5*	11,3 ± 0,5
radiale $SR_{ps}$ ( $s^{-1}$ )	2,3 ± 0,4	2,6 ± 1,1
radialer $S_{ps}$ (%)	43,8 ± 14,5	51,4 ± 29,2
longitudinale $SR_{ps}$ ( $s^{-1}$ )	-1,1 ± 0,2	-1 ± 0,2
longitudinaler $S_{ps}$ (%)	-15,7 ± 3,9	- 14,9 ± 2,8
NYHA	2	2
Ergometrie-Belastung	93,8 ± 12,5	100 ± 0

<b>Milde Hypertrophie</b>	<b>Baseline</b>	<b>3 Jahre</b>
gemittelte Wandstärke	12,8 ± 0,5*	11,7 ± 1,2§
radiale $SR_{ps}$ ( $s^{-1}$ )	2,0 ± 0,6*	2,5 ± 0,8
radialer $S_{ps}$ (%)	44,4 ± 15,9	52,5 ± 26
longitudinale $SR_{ps}$ ( $s^{-1}$ )	-1 ± 0,3*	-1,1 ± 0,2
longitudinaler $S_{ps}$ (%)	-16,4 ± 5,9	-19,6 ± 5,6
NYHA (Median)	2	2
Ergometrie-Belastung	97,9 ± 27,1	111,4 ± 37,7

<b>Schwere Hypertrophie</b>	<b>Baseline</b>	<b>3 Jahre</b>
gemittelte Wandstärke	16,1 ± 1,2*	14,2 ± 1,4§
radiale SR <sub>ps</sub> (s <sup>-1</sup> )	2,0 ± 0,5*	1,9 ± 0,8
radialer S <sub>ps</sub> (%)	44,6 ± 18,6	35,5 ± 17,2
longitudinale SR <sub>ps</sub> (s <sup>-1</sup> )	-0,9 ± 0,3*	-0,9 ± 0,3
longitudinaler S <sub>ps</sub> (%)	-15,2 ± 5,9	-14,5 ± 5,7
NYHA	2	2
Ergometrie-Belastung	93,2 ± 31,8	92,5 ± 33,4

\* signifikant gegenüber Normalkollektiv, § signifikant zu Jahr 0

SR = Strain Rate, ps=maximale(r) systolische(r)

Einen Überblick über die einzelnen Funktionswerte, sowie das zugehörige mittlere Alter und den Frauenanteil in den Untergruppen geben die Abbildungen 5a-c:

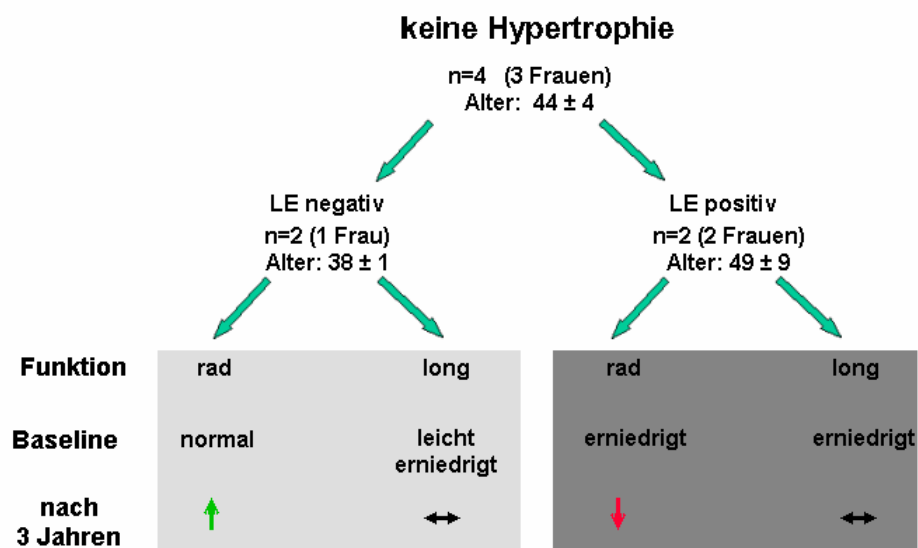


Abbildung 5a

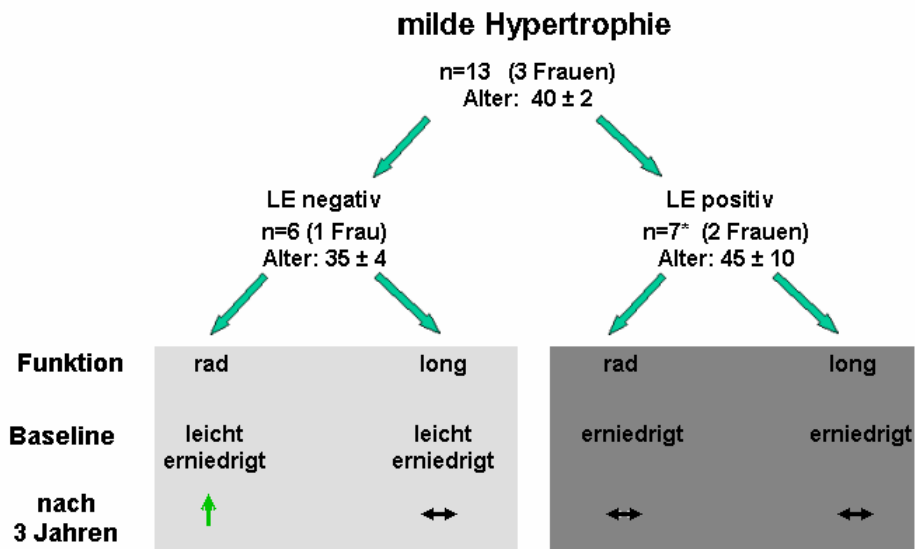


Abbildung 5b

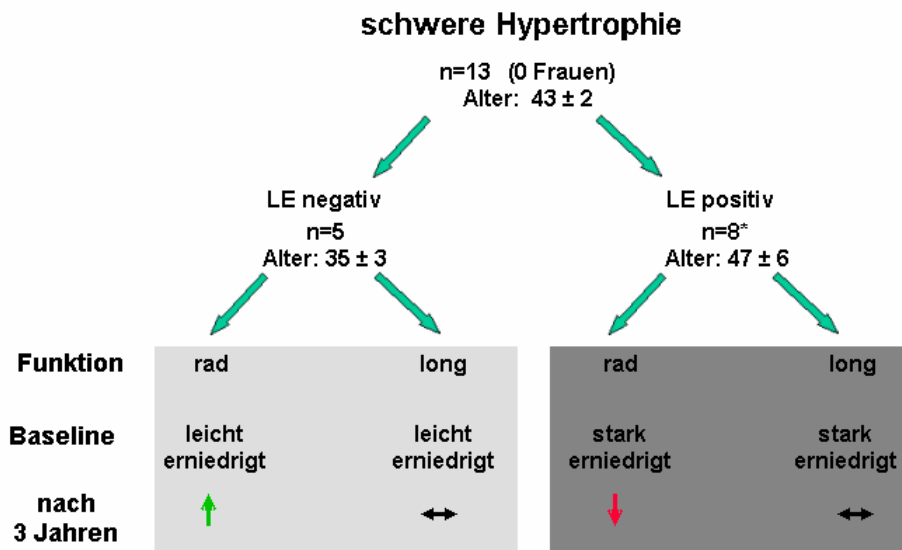


Abbildung 5c

**Abbildung 5**

Funktionswerte der einzelnen Hypertrophiegruppen, weiter unterteilt nach Vorliegen eines Late Enhancements im MRT. Es sind die radiale (rad) und die longitudinale (long) Funktion im Verlauf (Baseline und drei Jahre) angegeben.

\*: 1 Patient anhand der Double Peak-Einteilung zugeordnet, kein MR vorliegend  
LE= Late Enhancement, rad = radial, long = longitudinal, n = Anzahl der Patienten

### **4.3 Ergebnisse Einteilungskriterium Late Enhancement**

#### **4.3.1 Magnetresonanztomographie**

12 Patienten zeigten zu Beginn der Studie im MRT kein LE, 9 Patienten LE in einer Region und weitere 7 Patienten zeigten LE in mehr als einer Region. Die zwei Patienten mit fehlenden MRT-Untersuchungen wurden mittels Double Peak-Technik der Gruppe mit Late Enhancement in mehreren Regionen zugeordnet, da sich jeweils in mehreren Segmenten ein Double Peak fand.

#### **4.3.2 Klinisches Outcome**

Die Gruppe ohne LE wies NYHA-Klasse I-II, die Gruppe mit LE in einer Region NYHA-Klasse II und die Gruppe mit LE in zwei oder mehr Regionen NYHA-Klasse II-III auf. Unter Therapie veränderte sich die NYHA-Klasse in den einzelnen Gruppen im Mittel nicht signifikant.

Die ergometrische Belastbarkeit unterschied sich Baseline zwischen der Gruppe mit schwerer LE-Beteiligung und den anderen beiden Gruppen (Gruppe schwere LE-Beteiligung:  $77\pm 29$  Watt vs. Gruppe mit milder LE-Beteiligung:  $106\pm 29$  Watt vs. Gruppe ohne LE:  $102\pm 14$  Watt). Lediglich die Gruppe ohne LE im MRT Baseline zeigte nach 3-jähriger ERT einen deutlichen, nicht signifikanten Anstieg auf  $120\pm 31$  Watt, die Gruppe mit geringer LE-Beteiligung blieb stabil ( $108\pm 35$  Watt). Die Gruppe mit schwerer LE-Beteiligung zeigte einen nicht signifikanten Abfall auf  $68\pm 23$  Watt.

#### **4.3.3 Echokardiographie**

##### 4.3.3.1 Standardechokardiographie

In der Hypertrophiestärke zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (kein LE, LE in einer Region, LE in mehreren Regionen), alle waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung als hypertrophiert zu charakterisieren, der Unterschied zum Normalkollektiv war jeweils signifikant. Tendenziell war die Gruppe mit LE in mehreren Regionen am stärksten hypertrophiert, gefolgt von der Gruppe mit LE in einer Region.

Im Verlauf ließ sich Folgendes beobachten: In der Gruppe ohne LE normalisierte sich die Wandstärke im ersten Jahr, die Abnahme war signifikant. Ferner war in der Gruppe mit LE in mehreren Regionen eine kontinuierliche Abnahme bis zum Jahr 3 zu beobachten, diese Abnahme war ebenfalls signifikant. Die Wandstärke der Gruppe mit wenig LE im MRT zeigte im Verlauf eine nicht signifikante Abnahme (Abbildung 6).

#### 4.3.3.2 Gewebedoppler

Alle linksventrikulären Funktionsdaten der drei Untergruppen, ausgenommen die longitudinale Strain Rate der Patienten ohne LE im MRT, waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant erniedrigt (Abbildung 6, vgl. Tabelle 6)<sup>†</sup>.

Im Gruppenvergleich war Baseline zu bemerken: Die leicht erniedrigte radiale  $SR_{ps}$  der Gruppe ohne und der mit LE in einer Region unterschied sich signifikant von der Gruppe mit LE in mehreren Regionen, die deutlich erniedrigte Werte im Vergleich zum Kontrollkollektiv zeigte (Abbildung 6). Genauso verhielt es sich mit dem radialen  $S_{ps}$ . (ohne LE:  $52 \pm 8,3$  vs. LE in einer Region:  $46,9 \pm 16,7$  vs. LE in mehreren Regionen:  $31,8 \pm 18,2$ ).

Auch die longitudinale systolische Strain Rate der Gruppen ohne und der mit LE in einer Region unterschied sich signifikant von der Gruppe mit LE in mehreren Regionen. Die höchsten Werte mit  $-1,2 \text{ s}^{-1}$  zeigte die Gruppe ohne Late Enhancement. Diese leichte Erniedrigung des systolischen Spitzenwerts war im Vergleich zum Kontrollkollektiv nicht signifikant. Die schlechtesten Werte zeigte die Gruppe mit starkem LE-Befall (Abbildung 6). Der systolische longitudinale Strain war unter allen 3 Gruppen signifikant verschieden (ohne LE:  $19,7 \pm 4,25$ ; LE in einer Region:  $15,7 \pm 4,7$ ; LE in mehreren Regionen:  $10,6 \pm 3,5$ ).

Unter 3-jähriger Enzyersatztherapie zeigten sich folgende Veränderungen: Ein signifikanter Anstieg der radialen  $SR_{ps}$  war bei der Gruppe ohne LE zu beobachten (radiale  $SR_{ps}$ : Baseline:  $2,3 \pm 0,4 \text{ s}^{-1}$ , Jahr 3:  $2,9 \pm 0,7 \text{ s}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ;

---

<sup>†</sup> Zur besseren Lesbarkeit sind in diesem Abschnitt nur die nicht in der Abbildung 6 oder Tabelle 6 aufgeführten Werte wiedergegeben.

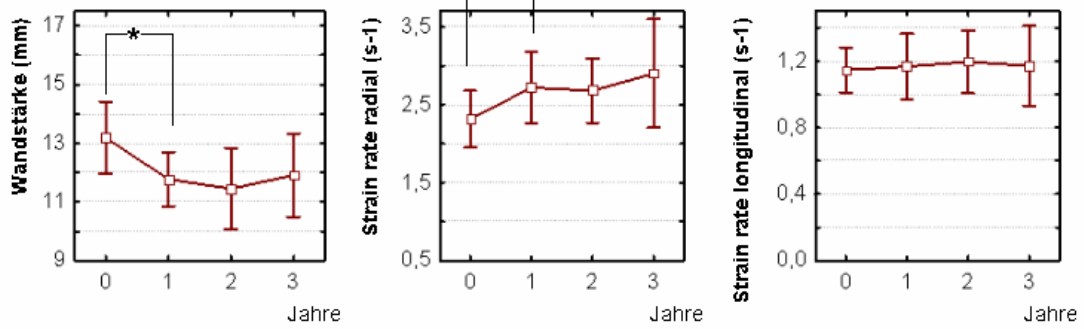
Vergleichskollektiv:  $2,8 \pm 0,5 s^{-1}$ ). Dahingegen blieb die  $SR_{ps}$  der Gruppe mit LE in einer Region radial stabil und eine signifikante Abnahme war bei der Gruppe mit LE in mehreren Regionen zu beobachten. Der radiale  $S_{ps}$  zeigte innerhalb der einzelnen Gruppen keine signifikanten Veränderung über die Zeit, nach 3 Jahren Therapie zeigte sich jedoch unter den Gruppen jeweils ein signifikanter Unterschied (ohne LE:  $61,4 \pm 21$  vs. LE in einer Region:  $41 \pm 14$  vs. LE in mehreren Regionen:  $19,8 \pm 8,6$ ).

Die longitudinale  $SR_{ps}$  veränderte sich über die Jahre in allen 3 Gruppen nicht. Der longitudinale  $S_{ps}$  zeigte keine signifikanten Veränderungen in den einzelnen Gruppen über die Zeit, jedoch war nach 3 Jahren Therapie der longitudinale Strain der Gruppe ohne LE signifikant verschieden von den beiden Gruppen mit LE (ohne LE:  $20,5 \pm 5,2$  vs. LE in einer Region:  $15,4 \pm 3,3$  vs. LE in mehreren Regionen:  $11,4 \pm 4,4$ ).

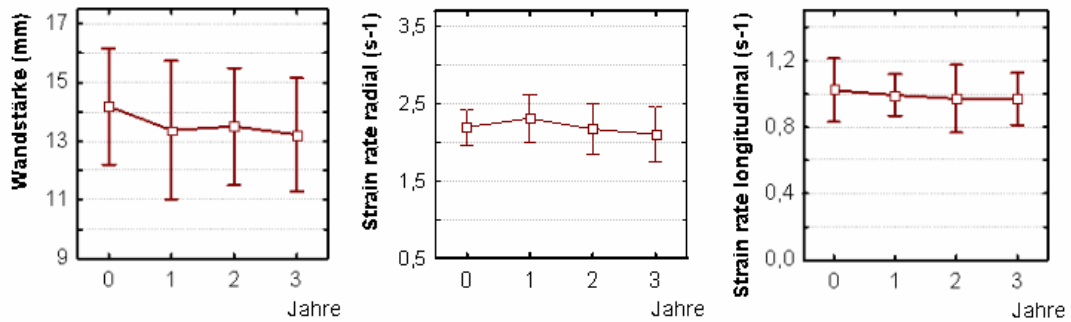
#### **4.3.4 Mittelwertplots und Schaubild der Late Enhancement-Einteilung**

Eine Übersicht über die zeitliche Entwicklung der wichtigsten Parameter und die signifikanten Abweichungen vom Normalkollektiv zum Baseline-Zeitpunkt zeigen die Abbildungen 6 und 7. In Abbildung 7 wird auch deutlich, dass die Gruppe ohne LE deutlich jünger war als die Gruppe mit leichter LE-Beteiligung und auch diese noch einmal deutlich jünger als die Gruppe mit schwerer LE-Beteiligung.

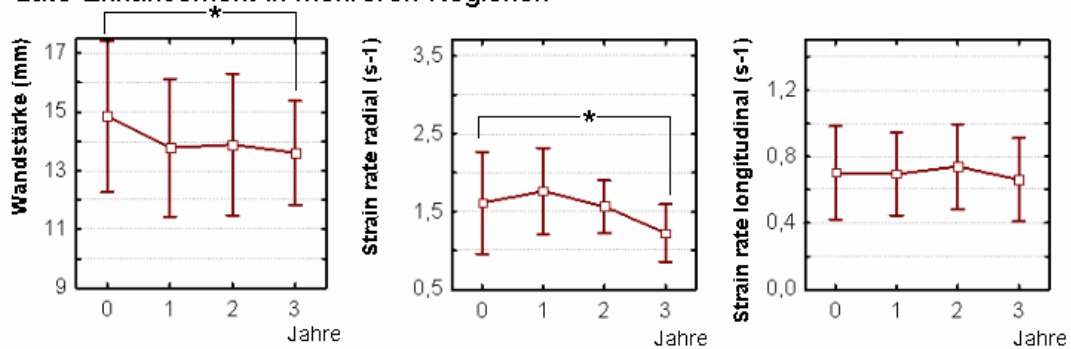
kein Late Enhancement



Late Enhancement in einer Region



Late Enhancement in mehreren Regionen



**Abbildung 6:** Die zeitliche Entwicklung der wichtigsten linksventrikulären Parameter in den einzelnen LE-Untergruppen unter Therapie. Für Strain und Strain Rate sind jeweils die systolischen Maximalwerte angegeben. Angegeben sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.  
\* markiert Signifikanzen



**kein Late Enhancement**  
n = 12 (2 Frauen)  
Alter: 35 ± 3

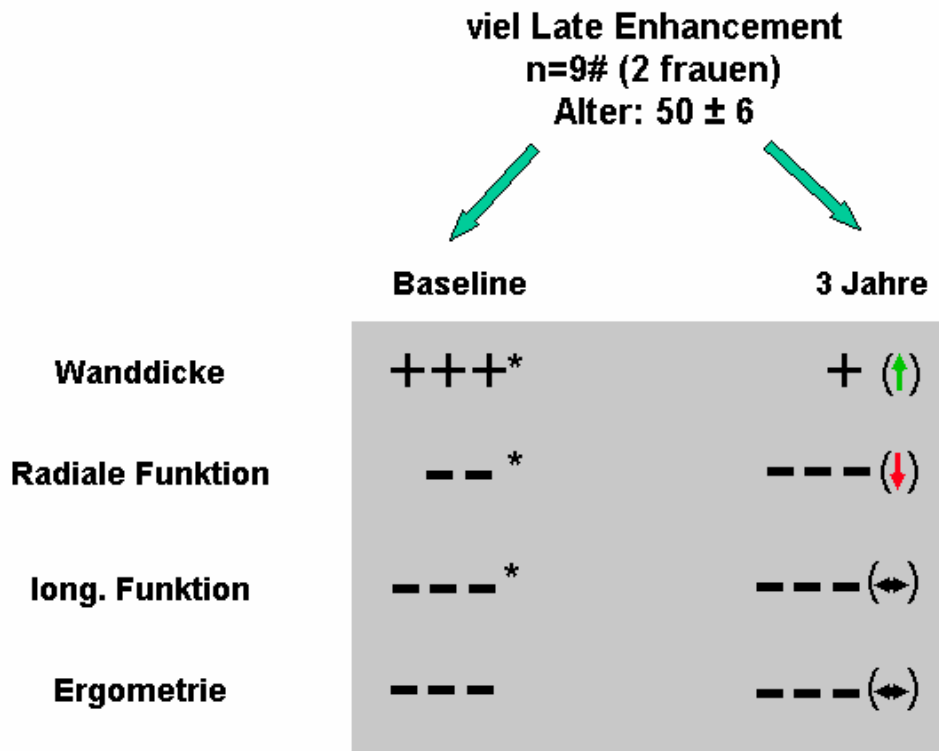
↙ ↘

	Baseline	3 Jahre
<b>Wanddicke</b>	+*	✓ (↑)
<b>Radiale Funktion</b>	-*	✓ (↑)
<b>long. Funktion</b>	-	- (↔)
<b>Ergometrie</b>	--	- (↑)

**wenig Late Enhancement**  
n = 9 (2 Frauen)  
Alter: 42 ± 7

↙ ↘

	Baseline	3 Jahre
<b>Wanddicke</b>	++*	+ (↑)
<b>Radiale Funktion</b>	-*	- (→)
<b>long. Funktion</b>	--*	-- (↔)
<b>Ergometrie</b>	--	-- (↔)



**Abbildung 7**

Eine Übersicht der wichtigsten Therapieauswirkungen auf die Untergruppen, eingeteilt nach LE.

Hinterwand: + hypertrophiert, ++ stärker hypertrophiert, +++ stark hypertrophiert, ✓ nicht hypertrophiert

Funktion, Ergometrie: - erniedrigt, -- stärker erniedrigt, --- stark erniedrigt, ✓ Funktion normal  
 \*: signifikant gegenüber Normalkollektiv, keine Ergometrie bei Kontrollkollektiv durchgeführt, Altersnormwerte für Ergometrie im Vergleich zu Grunde gelegt

#: 2 Patienten anhand der Double Peak-Einteilung eingeordnet, Erläuterung siehe 4.3.1  
 long. = longitudinal, n= Anzahl

## 5 Diskussion

Durch den Defekt der alpha-Galaktosidase A kommt es beim Morbus Fabry zu einer Beteiligung des Herzens. Für die Behandlung des Defekts steht eine Enzyersatztherapie (ERT) zur Verfügung.

Die Effektivität und die Sicherheit der ERT bei Patienten mit Morbus Fabry wurde durch Schiffmann und auch Eng in einer präklinischen Studie gezeigt<sup>26,27</sup>. Dass das Endothel der Koronarien durch die ERT eine Bereinigung ihrer Globotriaosylceramide aufwies, konnte in einer Placebo-kontrollierten, doppelt geblindeten Studie gezeigt werden<sup>27</sup>. Eine morphologische und funktionelle Besserung des Herzens bei einigen Patienten konnte nach 12 monatiger Therapie festgestellt werden<sup>28</sup>. Welche morphologischen und funktionellen Effekte eine Langzeitenzyersatztherapie von drei Jahren am Herzen von Fabry-Patienten bewirkt ist Gegenstand dieser Arbeit.

### 5.1 Gesamtkollektiv

Bis auf einen Patienten wiesen alle Patienten bei Studieneintritt Fabry-typische Beschwerden auf. Dieser quantitativ höhere Anteil an symptomatischen Patienten und der höhere Anteil an Patienten mit einer Beteiligung des Herzens bei Eintritt in die Studie (28 von 30) als dies zum Beispiel vom Mehta und Widmerner<sup>58</sup> für das Fabry-Outcome-Survey berichtet wird, ist durch Folgendes zu begründen: Alle Patienten hatten bei Eintritt in die Studie eine Indikation zur Enzyersatztherapie, die sich in einer bereits stattgehabten schwerwiegenden Organmanifestation (Herz, Niere, ZNS) begründete. Aufgrund dieser Selektion lag das Durchschnittsalter der Patienten Baseline über dem von Mehta und Widmerner angegeben durchschnittlichen Manifestationsalter für eine Herzbeteiligung bei Morbus Fabry.

Um die klinische Ausprägung der Symptome hervorgerufen durch die Herzbeteiligung zu quantifizieren, wird bei verschiedenen das Herz involvierenden Erkrankungen häufig die NYHA-Klassifikation herangezogen<sup>59</sup>.

Diese ist jedoch nicht uneingeschränkt auf die Fabry-Patienten anzuwenden, da sie häufig vor Erreichen der subjektiven Ausbelastung aufgrund von Fabry-typischen Beschwerden (Parästhesien) im Oberschenkel die Ergometrie abbrechen<sup>60</sup> oder sich im Alltag nicht stärker belasten, weil sie durch krankheitstypische Beschwerden, die nicht kardiologischer Natur sind, daran gehindert werden.

### **5.1.1 Magnetresonanztomographie**

Über die Hälfte unserer Patienten zeigte bei Eintritt in die Studie bereits ein LE (vgl.<sup>29</sup>). LE gilt als ein wichtiger Indikator für ein fortgeschrittenes Stadium der Fabry-Erkrankung bzw. der Fabry-Kardiomyopathie<sup>17,18,55</sup>. Dies ist mit der Beobachtung vereinbar, dass die beiden während unseres Therapiezeitraums von drei Jahren verstorbenen Patienten unter den am schwersten von Late Enhancement betroffenen Patienten waren. Wie von Moon et. al. beschrieben, war in unserer Kohorte ein LE zumeist im basolateralen Segment lokalisiert<sup>55</sup>. Von Kampmann et. al<sup>61</sup> wird in der Literatur eine Mitbeteiligung des rechten Ventrikels im Rahmen der Fabry-Kardiomyopathie beschrieben. Auch bioptisch lassen sich GI3-Ablagerungen im rechten und linken Ventrikel finden. Der rechte Ventrikel zeigte jedoch bei keinem unserer Patienten ein LE; dies könnte mit dem dort geringeren Druck und dem damit verbundenen geringeren Wandstress zusammenhängen. Dass im Verlauf der Studie bei einigen Patienten noch weitere Segmente des linken Ventrikels ein Late Enhancement entwickelten, wenn auch in geringer Zahl, spricht für einen mutmaßlich bereits vor der Therapie begonnen Umbauprozess bei den betroffenen Patienten. Dieser Prozess wird durch die Therapie vermutlich verlangsamt, jedoch kann er wahrscheinlich nicht gänzlich aufgehalten werden.

### **5.1.2 Double Peak**

Da ein MRT nicht immer verfügbar ist und mitunter die Untersuchung für die Patienten eine starke Belastung darstellt, wäre es wünschenswert auch

mittels Echokardiographie einen Hinweis auf Fibrose erhalten zu können. Dies ist mit der so genannten Double Peak-Technik visuell möglich<sup>57</sup>.

In Übereinstimmung mit dieser Veröffentlichung von Weidemann et al. konnte in allen Segmenten, die Baseline LE positiv waren, auch ein Double Peak-Zeichen identifiziert werden. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Double Peak und LE, so dass das Double Peak-Zeichen in Zukunft zur Fibrosedetektion bei Morbus Fabry beitragen könnte. Dass einige der erst in Follow Up Untersuchungen LE positiv gewordenen Segmente bereits bei Therapiebeginn Double Peak positiv waren, spricht für eine gute und frühzeitige Erkennung betroffener Regionen im Echo mit Hilfe der Double Peak-Technik. Dies könnte durch frühere funktionelle Einbußen und erst dann resultierende morphologische Veränderungen im Sinne einer Fibrose bedingt sein. Unsere Ergebnisse suggerieren, dass bei vielen Patienten der Ablauf der Erkrankung aus einer Abfolge von Hypertrophie, folgenden funktionellen Einbußen und abschließend Fibrose besteht (vgl.<sup>17</sup>). Ferner erscheint es wahrscheinlich, dass erst ein gewisses Maß an Fibrose vorliegen muss, damit das MRT ein LE in den nicht beliebig klein wählbaren Schnitten „erkennen“ kann.

### **5.1.3 Standardechokardiographie**

Wie Pieroni et al. zeigen konnten, ist die konventionelle Bestimmung der linksventrikulären Funktion mittels EF bei Fabry Patienten unzulänglich<sup>62</sup>. Dies stimmt mit unserer Beobachtung überein, dass bis auf einen Patienten alle bei Eintritt in die Studie eine normale EF zeigten, obwohl nachweislich viele End-Stage-Patienten in unserer Kohorte waren (s. 5.1). So zeigte sich kein signifikanter Unterschied der EF zwischen den Untergruppen in den beiden von uns vorgenommenen Einteilungen (Wandstärke oder LE).

In der Literatur wird der Morbus Fabry häufig als restriktive Kardiomyopathie beschrieben<sup>63</sup>. Diese Beschreibung ist mit unseren Daten nicht vereinbar, da lediglich ein Patient ein restriktives Füllungsmuster zeigte, wohingegen der überwiegende Teil ein von einer Compliancestörung geprägtes Füllungsmuster hatte. Dies ist auch mit der verlängerten Dezelerationszeit im

Gesamtkollektiv vereinbar. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Weidemann et al. 2008<sup>64</sup>.

#### **5.1.4 Gewebedoppler**

Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass myokardiale Geschwindigkeiten in hypertrophierten und teilweise sogar in nicht hypertrophierten Regionen bei Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie herabgesetzt sind<sup>65</sup>. Wir verwendeten bei unserer Auswertung die Exploration mittels Strain und Strain Rate Imaging<sup>47</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass Strain und Strain Rate Imaging als Maß für die Deformation des Myokards im Vergleich zu der Bestimmung der Bewegung des Myokards weniger von der Bewegung des gesamten Herzens und von so genannten „tethering effects“ (Wechselwirkung mit umliegendem Gewebe) beeinflusst wird<sup>47</sup>. Die Strain Rate ist dabei weniger abhängig von der Herzfrequenz als der Strain (vgl.<sup>53</sup>) und wird daher in der Diskussion als Grundlage zur Beurteilung der Funktion herangezogen.

Die Auswertung der funktionellen Daten des Gesamtkollektivs bestätigt ältere Ergebnisse, nach denen die radiale und longitudinale linksventrikuläre systolische Funktion bei Patienten mit Morbus Fabry häufig herabgesetzt ist. In einer 2003 veröffentlichten Arbeit konnten Weidemann et. al zeigen, dass Fabry-Patienten sowohl in Hinblick auf morphologische Gesichtspunkte (Hypertrophie, linksventrikuläre Masse), als auch funktionelle Parameter (Strain, Strain Rate) von einer ERT über 12 Monate profitieren. Spinelli et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen<sup>66</sup>. Schon in diesen Arbeiten zeigte sich jedoch, dass nicht jeder Patient gleich gut auf die Enzymersatztherapie anspricht. Weitere Arbeiten ließen vermuten, dass nicht bei allen Patienten eine Besserung der morphologischen Situation des Herzens unter ERT zu erwarten ist<sup>67</sup>. Ein wichtiger Schritt zur Beschreibung der Krankheitsprogression bei einzelnen Patienten war die von Weidemann et al. 2005 vorgestellte Einteilung einer großen Kohorte von 51 Patienten anhand ihrer Wandstärke<sup>17</sup>. Diesen Untergruppen wurden die entsprechenden Funktionswerte und ein eventuelles Vorliegen eines LEs zugeordnet. Diese

Arbeit zeigte zum ersten Mal, dass es wichtig ist verschiedene „Startbedingungen“ vor einer ERT zu bedenken, die eventuell zu unterschiedlichen Therapieergebnissen führen könnten.

## **5.2 Einteilungen**

### **5.2.1 Einteilungskriterium Hypertrophie**

Da die linksventrikuläre Hypertrophie das Key-Finding in der konventionellen Echokardiographie bei Patienten mit Morbus Fabry ist - das am leichtesten zu detektierende Merkmal<sup>1</sup> - teilten wir unsere Patienten zunächst anhand der Hypertrophiestärke ein. Wir bildeten drei Gruppen: Patienten ohne, mit milder und starker Hypertrophie. Gemeinhin wird nur die Hinterwand bei der Hypertrophie betrachtet, doch konnte Kawano zeigen, dass eine Ausdünnung der Ventrikelwände am Ende der Erkrankung bedingt durch Fibrose auftreten kann<sup>68</sup>. Zu unserer Kohorte (nach Betrachtung der LE Daten, s. 5.1.) gehörten viele End-Stage-Patienten. Ein fibrotischer Umbau in einem Bereich des Ventrikels und eine daraus resultierende Ausdünnung der Wand hätte zu einer fälschlich zu niedrig gemessenen Wandstärke führen können. Daher mittelten wir Septum- und Hinterwandstärke. Jedoch konnte dadurch nicht verhindert werden, dass sich unter den nicht-hypertrophierten Patienten, von denen hätte angenommen werden können, dass sie am Anfang der Erkrankung ständen, Patienten mit zum Teil sehr ausgeprägtem LE fanden. Dies ist entweder auf eine übermäßig starke Fibrosebildung in einem Segment, oder auf eine gleichzeitige LE-Beteiligung des posterioren und septalen Bereichs zurückzuführen.

Ferner zeigten sich in jeder Hypertrophiegruppe Patienten mit LE. Die Patienten mit LE waren im Vergleich zu ihren Mitpatienten aus der gleichen Hypertrophiegruppe im Schnitt 11 Jahre älter. Es zeigte sich jeweils eine signifikante Abnahme der Wandstärke unter ERT in den einzelnen Gruppen. Die mild hypertrophierte Gruppe konnte sich bezüglich der Wandstärken normalisieren.

Jedoch bestanden in Hinsicht auf die funktionellen Daten (Strain und Strain rate radial und longitudinal) keine signifikanten Unterschiede zwischen den stark, mild und nicht Hypertrophierten zum Baseline-Zeitpunkt. Auch unter Therapie zeigten sich keinerlei signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppen oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der funktionellen Daten. Da jedoch bei Betrachtung der Einzelmesswerte in den einzelnen Gruppen durchaus sehr starke Veränderungen zu beobachten waren, zeugt dies von der Inhomogenität innerhalb der einzelnen Gruppen bezüglich des Krankheitsprogresses.

Zusätzlich ist die Wandstärkenabnahme in der Gruppe der stark Hypertrophierten zumindest zum Teil auch auf den oben beschriebenen fibrotischen Umbau und nicht allein auf einen Therapieeffekt durch die ERT zurückzuführen. Auch nimmt im Verlauf der Erkrankung die Wahrscheinlichkeit für kardiale Infarkte zu und auch diese können über infarzierte Narben zu einer Ausdünnung der Ventrikelwände führen<sup>17,68</sup>. Dies spricht dafür, dass an einem bestimmten Punkt der Erkrankung nach einem langsamen kontinuierlichen Anstieg ein Wendepunkt in Hinblick auf die Hypertrophie erreicht wird und dann ein schneller Abfall der Wanddicke zu beobachten ist. Die alleinige Quantifizierung der Wandstärke als Einteilungskriterium ohne eine Zusammenschau mit funktionellen Daten oder morphologischen Daten zur Verteilung von Fibrose erscheint demnach nicht sinnvoll; dies gilt insbesondere, da zu unserer Kohorte viele End Stage-Patienten gehörten (siehe 5.1.1).

### **5.2.2 Einteilungskriterium Late Enhancement**

Als zweites Einteilungskriterium wurde das Ausmaß eines Late Enhancements im MRT bei Eintritt in die Studie gewählt. Die MRT gilt als Goldstandard für die Detektion von Late Enhancement und dieses als ein Marker für das Vorliegen von Fibrose und somit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung. Wir wählten wiederum drei Gruppen: eine Gruppe ohne Late Enhancement, eine mit beginnendem (leichtem) Late Enhancement, definiert



als ein Late Enhancement in einem Segment und eine Gruppe mit ausgedehntem Enhancement, definiert als LE in mehreren Segmenten.

Bezüglich der ergometrischen Testung zeigte sich bei den Patienten ohne LE eine Steigerung der ergometrischen Belastbarkeit unter Therapie im Gegensatz zu den anderen Gruppen. Zwar war dieser Unterschied nicht signifikant, doch kann dies zumindest ein Hinweis darauf sein, dass die funktionell messbaren, echokardiographischen Werte auch ihren Niederschlag im klinischen Outcome finden, wenn auch bei Patienten mit Morbus Fabry aus dargelegten Gründen (s. 5.1) die Ergometrie häufig keine sichere Einschätzung der Leistungsfähigkeit erlaubt. Beim Einteilungskriterium Hypertrophie zeigte sich dagegen kein Unterschied der ergometrischen Belastbarkeit.

Da kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in der Stärke der linksventrikulären Hypertrophie auszumachen war, spricht dies wie oben dargelegt dafür, dass es keine feste Hypertrophiestärke gibt unterhalb der man sicher ein LE ausschließen kann.

Den größten Nutzen von der ERT scheinen Patienten zu haben, die noch kein LE im MRT zeigen. Dafür spricht die Normalisierung der Wandstärke, genauso wie die Erholung der radialen Funktion auf Normalniveau. Lediglich die zum Baseline-Zeitpunkt nur leicht subnormale und nicht signifikant erniedrigte longitudinale Funktion zeigte keine Veränderung unter ERT. Aufgrund dieser Ergebnisse besteht die Hoffnung, dass Patienten, die bereits zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung behandelt werden, eine fast normale Herzfunktion über einen langen Zeitraum behalten, bzw. die bereits bestehenden Veränderungen rückgängig zu machen sind. Hierfür spricht auch, dass die Funktionsdaten nach Normalisierung über die Jahre stabil bleiben, auch wenn hier größere Beobachtungszeiträume von fünf oder mehr Jahren wünschenswert wären, um die Langzeitauswirkungen besser abschätzen zu können.

Patienten mit einem leichten LE zeigten unter ERT eine tendenzielle Abnahme der Wandstärke (wenn auch nicht signifikant) und konnten hinsichtlich ihrer funktionellen Werte stabilisiert werden.

Ein Teil der Hypertrophieabnahme in der stark von LE befallenen Gruppe könnte, wie oben bereits mehrfach erwähnt, ein durch fibrotischen Umbau bedingter, therapieunabhängiger Effekt sein. Auch in dieser Gruppe ist in Hinblick auf die funktionellen Werte vornehmlich eine Stabilisierung des status quo zu erreichen. Jedoch zeigen die beiden unter Therapie verstorbenen Patienten, die beide in dieser Gruppe waren, sowie die signifikante Reduktion der radialen systolischen Strain Rate von Baseline auf Jahr drei, dass offensichtlich nicht alle strukturellen Schäden und Veränderungen durch eine Enzyersatztherapie rückgängig gemacht werden können.

Der Therapieerfolg (die Normalisierung der Werte) in der nicht von LE befallenen Gruppe und die lediglich mögliche Stabilisierung in der stark betroffenen Gruppe sprechen für eine frühe Indikationsstellung zur Enzyersatztherapie. Hierfür muss das möglichst frühe Erkennen einer Beteiligung des Herzens gewährleistet sein. Eine Beurteilung der Wandstärke muss immer in Zusammenschau mit den Funktionswerten erfolgen, alleine für sich ist sie nicht aussagekräftig.

Vor allem die Erholung der radialen Funktion unter Therapie und der Absolutwert der longitudinalen Funktion bei Eintritt in die Therapie geben über den Funktionszustand des Herzens Auskunft. Dass die funktionellen Daten gut geeignet sind, den Zustand des Herzens bei Morbus Fabry zu beschreiben, wird dadurch unterstrichen, dass die beiden verstorbenen Patienten die schlechtesten Funktionswerte aller Patienten aufwiesen. Bestimmend für die Funktion und den „Zustand“ des Herzens ist letztendlich sicherlich das Vorliegen oder Fehlen von Fibrose. Diese könnte in Zukunft nicht nur mittels LE-Technik im MRT, sondern auch mittels Double Peak-Technik zuverlässig detektiert werden.

End Stage-Patienten weisen ein LE, eine häufig nicht hypertrophierte Hinterwand (oder besser: nicht mehr hypertrophierte Wand) und schlechte Funktionswerte auf. Diesen Zustand gilt es mittels rechtzeitiger Diagnostik und frühzeitiger Enzyersatztherapie zu verhindern.

### **5.3 Limitationen der Studie**

Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sind für die Langzeit-ERT des Herzens bei Morbus Fabry von großer Bedeutung. Es lässt sich über einen 5-jährigen oder längeren Verlauf jedoch nur spekulieren, hier sind weitere Studien mit längeren Therapiedauern und Beobachtungszeiträumen nötig. Ferner sollten die Daten an einer größeren Kohorte bestätigt werden. Auch konnte aufgrund der geringen Anzahl an Frauen in dieser Studie nicht geklärt werden, ob ein unterschiedliches Ansprechen in Bezug auf die ERT bei Frauen vorliegt. Ferner ist nicht völlig klar, ob Frauen nicht bereits im leicht hypertrophierten Zustand stärkere LE-Beteiligung zeigen als Männer. Dies war in unserer Kohorte der Fall, die geringe Fallzahl lässt statistisch sichere Auswertungen bezüglich dieser Frage jedoch nicht zu.

Ferner bleibt zu klären, wie sich die diastolische Funktion unter Therapie verhält, eine dahingehende Untersuchung erfolgte in unserer Studie nicht.

Natürlich muss ebenfalls bedacht werden, dass diese Studie nur die Therapieauswirkungen auf ein Organ erfasst und keine Aussage über die Veränderungen der Gesamtleistungsfähigkeit und das Befinden der Patienten treffen kann.

Der Einsatz des Gewebedopplers als technisches Verfahren beinhaltet per se einige Limitationen, denen die Studie unterliegt. Es besteht eine vom Anschallwinkel abhängige Messungengenauigkeit, die nicht beliebig minimiert werden kann. Um möglichst exakte Werte für Strain und Strain Rate zu ermitteln wäre eine vollkommen parallele Anlotung des Myokards erstrebenswert. Dies ist aufgrund der oft starken Hypertrophie bei Patienten mit Morbus Fabry nicht immer möglich.

Ferner beeinflusst das Phänomen des Aliasings eine genaue Auswertung der Daten und auch eine eventuelle Herzrotation oder Translation bedingt durch die Atemtätigkeit kann einen Einfluss auf die Funktionswerte haben. Diese Probleme sind bei Strain und Strain Rate Messungen wie oben erwähnt jedoch weniger bedeutend (Kapitel 5.1.4). Durch die Wahl geeigneter Geschwindigkeitsfilter und einer angemessenen Frame Rate lassen sich die Messfehler bei der Strain und Strain Rate Bestimmung weiter limitieren.

## 6 Zusammenfassung

Der Morbus Fabry ist eine X-chromosomal rezessive lysosomale Speicherkrankheit, es resultiert eine verminderte Aktivität des Enzyms alpha-Galaktosidase-A. Diese führt zu einer Einlagerung von Globotriaosylceramiden in verschiedenen Organsystemen. Neben Niere und Nervensystem ist das Herz einer der Hauptmanifestationsorte der Erkrankung. Der Morbus Fabry führt unbehandelt zu einer ventrikulären Hypertrophie, verminderten linksventrikulären Funktion und schließlich zu einer myokardialen Fibrosierung. Viele Patienten sterben aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz. Seit 2001 steht mit der Enzymersatztherapie (ERT), die alpha-Galaktosidase substituiert, eine kausale Behandlung des Enzymdefekts zur Verfügung. Erste, auf einen kurzen Zeitraum (bis zu 12 Monate) angelegte, klinische Studien bei Patienten mit Morbus Fabry haben positive Effekte in Hinblick auf die Funktion und Morphologie des Herzens bei Fabry-Patienten gezeigt. Jedoch zeigten die untersuchten Patienten untereinander oft deutlich unterschiedliche Therapieeffekte. Die Langzeiteffekte einer Enzymersatztherapie, insbesondere in Hinblick auf eine zunehmende Fibrosierung des Herzens als Prognose-Parameter im Laufe der Erkrankung, wurden bisher nicht untersucht. Auch fehlen Daten für eine Aussage über den frühestnötigen Therapiezeitpunkt. Diese Untersuchungen erfolgen zum ersten Mal im Rahmen dieser Studie.

Es wurden 30 Patienten ( $42 \pm 7$  Jahre) mit genetisch gesichertem Morbus Fabry vor Therapie und nach 1, 2 und 3 Jahren unter Enzymersatztherapie untersucht. Behandelt wurde mit 1.0 mg/kg Körpergewicht rekombinanter alpha-Galaktosidase A (agalsidase  $\beta$ , Fabrazyme®). Es erfolgten Magnetresonanztomographie- und echokardiographische Untersuchungen. Die echokardiographischen Untersuchungsergebnisse wurden mit einer Kohorte von 20 Herzgesunden verglichen. Neben der Bestimmung echokardiographischer Standardwerte wie der Septum- und Hinterwandstärke und der diastolischen Funktion erfolgte eine Evaluierung der regionalen myokardialen Funktion mittels Gewebedoppler (Strain und Strain Rate

Imaging sowie Double Peak-Technik). Im Magnetresonanztomographen (MRT) erfolgte die Detektion eines eventuellen Late Enhancements als Marker für myokardiale Fibrose.

Die Patienten wurden anhand des Late Enhancements im MRT in drei Gruppen eingeteilt: Keine Fibrose (n=12), Fibrose in einer (n=9) und Fibrose in mehreren Regionen (n=9). Nur die Gruppe, die Baseline keine Fibrose aufwies zeigte unter dreijähriger ERT eine Normalisierung der Wanddicke und eine funktionelle Normalisierung der regionalen Herzfunktion (Strain Rate radial: von  $2,3\pm 0,4\text{s}^{-1}$  auf  $2,9\pm 0,7\text{s}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ; Vergleichskollektiv:  $2,8\pm 0,5\text{s}^{-1}$ ).

Die anderen beiden Gruppen zeigten zwar einen Rückgang der Hypertrophie, hinsichtlich der Herzfunktion konnten sie jedoch bei bereits deutlich erniedrigten Funktionswerten zum Baseline-Zeitpunkt lediglich stabilisiert werden.

Bei rechtzeitigem Therapiebeginn scheint die Enzyersatztherapie eine effektive Behandlung des Herzens bei Morbus Fabry zu ermöglichen. Diese Langzeitstudie zur Enzyersatztherapie bei Morbus Fabry über 3 Jahre zeigt jedoch deutlich, dass dies nur bei noch nicht fibrotisch verändertem Herzen gilt.

Die Indikation zur Enzyersatztherapie sollte daher aus kardiologischer Sicht frühzeitig gestellt werden.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
AVC	Aortic Valve Closure
CW	Continuous-Wave
DP	Double Peak
DT	Dezelerationszeit
E'	frühdiastolische Geschwindigkeit
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EHJ	European Heart Journal
ERT	Enzymersatztherapie
FS	Fractional Shortening, Verkürzungsfraction
GHz	Giga Hertz
GI3/Gb3	Globotriaosylceramide
HF	Herzfrequenz
IVSD	interventrikuläre Septumdicke diastolisch
kHz	Kilo Hertz
lat	lateral
LE	Late Enhancement
long	longitudinal
LV	linker Ventrikel
lv	linksventrikulär
LVDD	linksventrikuläre diastolische Durchmesser
LVPWD	linksventrikuläre Hinterwanddicke diastolisch
LVSD	linksventrikulärer systolischer Durchmesser
Mhz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomograph(ie)
MVa	Dauer des Blutflusses in den linken Ventrikel nach der Vorhofkontraktion

n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
rad	radial
RR	Blutdruck
RV	rechter Ventrikel
rv	rechtsventrikulär
PVa	rückwärtig gerichteter Blutflussdauer in die Pulmonalvenen nach der Vorhofkontraktion
PW	Pulsed-Wave
ROI	Region of Interest
s.	siehe
sept	septal
$S_{ps}$	maximaler (peak) systolischer Strain Wert
SR	Strain Rate
$SR_{ps}$	maximaler (peak) systolischer Strain Rate Wert
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil

## 7.2 Literaturangaben

- <sup>1</sup> Wanner, C., Strotmann, J., Weidemann, F., Breunig, F., Morbus Fabry, in Morbus Fabry: Klinik, Diagnostik und Therapie, C. Wanner, Editor. 2004, UNI-MED: Bremen.
- <sup>2</sup> Grzeschik, K.H., et al., X-linkage of human  $\alpha$ -galactosidase. *Nat New Biol*, 1972. 240(97): p. 48-50.
- <sup>3</sup> Desnick RJ, I.Y., Eng CM,  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease, in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, B.A. Scriver CR, Sly WAS, Valle D, Editor. 1995, Mac-Graw-Hill: New York. p. 2741-2784.
- <sup>4</sup> Sodi, A., et al., Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*, 2007. 91(2): p. 210-4.
- <sup>5</sup> Breunig, F., [www.morbus-fabry.de](http://www.morbus-fabry.de). 2007.
- <sup>6</sup> Fabry, J., Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Derm Syph*, 1898. 43(187-200).
- <sup>7</sup> Anderson, W., A case of "angio-keratoma". *Br J Dermatol*, 1898. 10: p. 113-117.
- <sup>8</sup> Hashimoto, K., B.G. Gross, and W.F. Lever, Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry). Histochemical and Electron Microscopic Studies of the Skin. *J Invest Dermatol*, 1965. 44: p. 119-28.
- <sup>9</sup> Brady, R.O., Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin Chem*, 1967. 13(7): p. 565-77.
- <sup>10</sup> MacDermot, K.D., A. Holmes, and A.H. Miners, Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*, 2001. 38(11): p. 769-75.
- <sup>11</sup> Kampmann, C., et al., The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol*, 2002. 91(10): p. 786-95.
- <sup>12</sup> Scriver, C.R., *The Metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed. 2001, New York: McGraw-Hill. 4 v. (xlvii, 6338, I-140 ).
- <sup>13</sup> MacDermot, K.D., A. Holmes, and A.H. Miners, Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis*, 2001. 24 Suppl 2: p. 13-4; discussion 11-2.
- <sup>14</sup> McGovern, M., Lysosomal storage disease, in *Harrison's principles of internal medicine*, T.R. Harrison and A.S. Fauci, Editors. 1998, McGraw-Hill Health Professions Division: New York. p. 2169-2176.
- <sup>15</sup> Linhart, A., et al., Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 2001. 24 Suppl 2: p. 75-83; discussion 65.
- <sup>16</sup> Pieroni, M., et al., Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*, 2003. 107(15): p. 1978-84.
- <sup>17</sup> Weidemann, F., et al., The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J*, 2005. 26(12): p. 1221-7.



- <sup>18</sup> Beer, M., et al., Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2006. 97(10): p. 1515-8.
- <sup>19</sup> Brady, R.O., et al., Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med*, 1974. 291(19): p. 989-93.
- <sup>20</sup> Kornfeld, S., Lysosomal enzyme targeting. *Biochem Soc Trans*, 1990. 18(3): p. 367-74.
- <sup>21</sup> Hickman, S. and E.F. Neufeld, A hypothesis for I-cell disease: defective hydrolases that do not enter lysosomes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1972. 49(4): p. 992-9.
- <sup>22</sup> Ioannou, Y.A., et al., Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet*, 2001. 68(1): p. 14-25.
- <sup>23</sup> Calhoun, D.H., et al., Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985. 82(21): p. 7364-8.
- <sup>24</sup> Bishop, D.F., et al., Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986. 83(13): p. 4859-63.
- <sup>25</sup> Schiffmann, R., et al., Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(1): p. 365-70.
- <sup>26</sup> Eng, C.M., et al., A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet*, 2001. 68(3): p. 711-22.
- <sup>27</sup> Schiffmann, R., et al., Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 2001. 285(21): p. 2743-9.
- <sup>28</sup> Eng, C.M., et al., Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*, 2001. 345(1): p. 9-16.
- <sup>29</sup> Weidemann, F., et al., Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*, 2003. 108(11): p. 1299-301.
- <sup>30</sup> Spinelli, L., et al., Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*, 2004. 66(2): p. 158-65.
- <sup>31</sup> Otto, C., *Textbook of clinical echocardiography*. 3 ed. 2004, Philadelphia: Saunders.
- <sup>32</sup> Kossoff, G., *Diagnostic applications of ultrasound in cardiology*. *Australas Radiol*, 1966. 10(2): p. 101-6.
- <sup>33</sup> Wells, P.N.T., *Biomedical Ultrasonics*. 1977, London: Academic Press.
- <sup>34</sup> Feigenbaum, H., *Echocardiography - A textbook*, ed. H. Feigenbaum. Vol. 5. 1993, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- <sup>35</sup> Gregg, E.C. and G.L. Palagallo, Acoustic impedance of tissue. *Invest Radiol*, 1969. 4(6): p. 357-63.

- <sup>36</sup> Sutherland GR, H.L., Rademakers FE, Claus P, D'Hooge J, Bijmens BH, Doppler Myocardial Imaging - A Textbook. 2002, Leuven, Belgien: Leuven University Press.
- <sup>37</sup> Fry, W.J., Mechanism of acoustic absorption in tissue. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1952. 24(412).
- <sup>38</sup> Mason, W.P., Piezoelectric crystals and their application to ultrasonics. Vol. 1. 1950, New York: D. Van Nostrand.
- <sup>39</sup> Wells, P.N., Review: absorption and dispersion of ultrasound in biological tissue. *Ultrasound Med Biol*, 1975. 1(4): p. 369-76.
- <sup>40</sup> Flachskampf, F., Praxis der Echokardiographie - Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. 2002, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
- <sup>41</sup> Boehmeke, T., Checkliste Echokardiographie. 2001, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
- <sup>42</sup> Köhler E, T.M., Klinische Echokardiographie - Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM). 2001, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
- <sup>43</sup> Chambers, J., Clinical Echocardiography. 1995, London: BMJ.
- <sup>44</sup> Baker, D.W., Pulsed Ultrasonic Doppler Blood-Flow Sensing. *Sonics and Ultrasonics, IEEE Transactions on*, 1970. 17(3): p. 170-184.
- <sup>45</sup> Miyatake, K., et al., New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(3): p. 717-24.
- <sup>46</sup> Støylen, A., <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/> - Eine Internet Einführung in Strain und Strain Rate. 2005, Asbjørn Støylen.
- <sup>47</sup> Urheim, S., et al., Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*, 2000. 102(10): p. 1158-64.
- <sup>48</sup> Sutherland, G.R., et al., Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. 17(7): p. 788-802.
- <sup>49</sup> Weidemann, F., et al., Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res Cardiol*, 2001. 96(6): p. 595-605.
- <sup>50</sup> Heimdal, A., Doppler based ultrasound imaging methods for noninvasive assessment of tissue viability. NTNU. 1999.
- <sup>51</sup> D'Hooge, J., et al., Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*, 2000. 1(3): p. 154-70.
- <sup>52</sup> Strotmann, J.M., et al., The effect of pacing-induced heart rate variation on longitudinal and circumferential regional myocardial function after acute beta-blockade--a cardiac ultrasound study. *Eur J Echocardiogr*, 2000. 1(3): p. 184-95.
- <sup>53</sup> Weidemann, F., et al., Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. 15(5): p. 416-24.

- <sup>54</sup> Moon, J.C., et al., Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I. *Heart*, 2005. 91(8): p. 1036-40.
- <sup>55</sup> Moon, J.C., et al., Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*, 2003. 24(23): p. 2151-5.
- <sup>56</sup> Debl, K., et al., Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis. *Heart*, 2006. 92(10): p. 1447-51.
- <sup>57</sup> Weidemann, F, Niemann, M, et al., A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J*, 2007 Dec;28(24):3020-6.
- <sup>58</sup> Mehta, Natural history of Fabry Disease, in *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*, M.B. Athul Metha, Gere Sunder-Plassmann, Editor. 2006, Oxford PharmaGenesis: Oxford.
- <sup>59</sup> Hoppe, U.C., et al., [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*, 2005. 94(8): p. 488-509.
- <sup>60</sup> Bierer, G., et al., Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 2006. 29(4): p. 572-9.
- <sup>61</sup> Kampmann, C., et al., The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*, 2005. 94(447): p. 15-8; discussion 9-10.
- <sup>62</sup> Pieroni, M., et al., Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*, 2003. 107(15): p. 1978-84.
- <sup>63</sup> Braunwald Heart Disease- A Textbook of Cardiovascular Medicine 5th Edition. Saunders.
- <sup>64</sup> Weidemann, F., et al., Misleading terms in Anderson-Fabry disease. *Eur J Clin Invest*. 2008 Mar; 38(3): p. 191-196
- <sup>65</sup> Pieroni, M., et al., Tissue Doppler imaging in Fabry disease. *Curr Opin Cardiol*, 2004. 19(5): p. 452-7.
- <sup>66</sup> Spinelli, L., et al., Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*, 2004. 66(2): p. 158-65.
- <sup>67</sup> Hasegawa, H., et al., Images in cardiovascular medicine. Transition from left ventricular hypertrophy to massive fibrosis in the cardiac variant of Fabry disease. *Circulation*, 2006. 113(16): p. e720-1.
- <sup>68</sup> Kawano, M., et al., Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol*, 2007. 99(2): p. 261-3.



## ***Danksagung***

Ich bedanke mich bei

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Strotmann

Für das Überlassen des Themas, die herzliche Unterstützung während der Arbeit, die vielen hilfreichen Anregungen und die schnelle Korrektur der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Weidemann

Für eine in jeder Hinsicht optimale Betreuung während der Doktorarbeit. Für die herzliche und ausdauernde Unterstützung während der Arbeit und die ständige Bereitschaft bei Problemen immer erreichbar zu sein.

Beiden möchte ich ebenfalls herzlich danken für die ständige wissenschaftliche und fachliche Förderung und die Möglichkeit an Kongressen teilnehmen zu dürfen.

Sebastian, Julia und den Damen der Echo-Ambulanz für das herzliche und nette Arbeitsklima.

Meinen Eltern, die mir nicht zuletzt durch ihre finanzielle Unterstützung diese Arbeit ermöglicht haben.

Meiner Frau Hanna insbesondere für ihre nicht ersetzbare moralische Unterstützung.



# Lebenslauf

## Zur Person

Name	Markus Niemann
Geboren	am 21.10.1982 in Winterberg
Familienstand	verheiratet, keine Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch
Religion	römisch-katholisch
Anschrift	Pfauengasse 6 97070 Würzburg

## Schulbildung

09/1993 – 06/2002	Gymnasium Alte-Landesschule Korbach
06/2002	Allgemeine Hochschulreife, Note: 1,0

## Hochschulbildung

10/2002 – 10/2008	Julius-Maximilians-Universität Würzburg Fachrichtung: Humanmedizin
10/2004	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: „gut“
11/2008	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: „sehr gut“

## Famulaturen

08/2005 – 09/2005	Dr. Schneider, Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Korbach
03/2006	Dr. Bockmeyer und Dr. Rühl, HNO-Heilkunde, Praxis Würzburg
08/2006 – 09/2006	Prof. Dr. Ertl, Kardiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg
03/2007	Dr. Cronin, Kinderheilkunde, Ysbyty Gwynedd Hospital, Bangor, Wales

## Praktisches Jahr

08/2007 – 12/2007

Prof. Dr. Scheppach, Prof. Dr. Meesmann, Innere Medizin, Juliusspital Würzburg

12/2007 – 03/2008

Prof. Dr. Schippers, Priv.-Doz. Dr. Beck, Chirurgie, Juliusspital Würzburg

03/2008 – 07/2008

Dr. Meyer-Spelbrink, Facharzt für Allgemeinmedizin, Reichenberg

## Doktorarbeit

06/2005-01/2008

Arbeitsgruppe Priv.-Doz. Dr. Strotmann, Priv.-Doz. Dr. Weidemann, Kardiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg

*„Der Einfluss langjähriger Enzyersatztherapie auf die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit Morbus Fabry.“*

## Kenntnisse

Fremdsprachen

Englisch verhandlungssicher  
Latein (großes Latinum, bis zur Klasse 13)  
Russisch (bis zur Klasse 11)

PC-Kenntnisse

gängige Office-Anwendungen, Bildverarbeitung, 10-Finger-Blindschreiben  
Statistische Datenanalyse mit Statistica

Würzburg, 1. Januar 2009