

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I
Der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Lebensqualität bei Fabry-Patienten:
Erhebung mit dem SF-36 Fragebogen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Vorgelegt von
Elisabeth Blohm
aus Würzburg
Würzburg, Januar 2012

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Wanner

Koreferent: Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.06.2012

Die Promovendin ist Ärztin

FÜR ALEXIUS

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1. Morbus Fabry.....	4
1.2. Enzyersatztherapie	6
1.3. Short Form 36 Fragebogen.....	7
1.4. Definition und Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung	9
1.5. Das Fabry-Register und FAZIT	10
2. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	12
3. MATERIAL UND METHODEN.....	12
3.1. Studienteilnehmer	12
3.2. Methodik	12
3.2.1. Erhebung der HRQoL.....	12
3.2.2. Definitionen	12
3.2.3. Statistik.....	13
4. ERGEBNISSE.....	14
4.1. Studienpopulation	14
4.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).....	17
4.3. Risikofaktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität	19
5. DISKUSSION.....	25
5.1. Untersuchung von Einflussgrößen bzgl. der Lebensqualität	25
5.2. Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität	26
5.3. Einfluss der Nierenfunktion auf die Lebensqualität	26
5.4. Einfluss von kardiovaskulären Ereignissen und Alter auf die Lebensqualität.....	27
5.5. Einfluss von Schmerzen auf die Lebensqualität.....	28
5.6. Vergleich des Patientenkollektivs bzgl. der Lebensqualität mit anderen Bevölkerungsgruppen	29
5.6.1. Vergleich von Fabry-Patienten mit Allgemeinbevölkerung	29
5.6.2. Vergleich mit Ergebnissen von SF-36 zu anderen chronischen Erkrankungen.....	30

6.	LIMITATIONEN.....	32
7.	AUSBLICK.....	34
8.	ZUSAMMENFASSUNG.....	34
9.	ANHANG.....	36
9.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	36
9.2.	Literaturangaben.....	38

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1. EINLEITUNG

1.1. Morbus Fabry

Das Angiokeratoma corporis diffusum wurde von zwei Dermatologen, William Anderson in England und Johannes Fabry in Deutschland, 1898 erstmals beschrieben¹⁶. Im deutschen Sprachraum hat sich die Bezeichnung M. Fabry durchgesetzt, im angloamerikanischen Sprachraum wird auch häufig Anderson-Fabry disease verwendet. Es handelt sich hierbei um eine angeborene Stoffwechselerkrankung, die auf einer verminderten Aktivität des Enzyms alpha-Galaktosidase -A beruht. Infolge dessen können Glykosphingolipide, vor allem Globotriaosylceramide (Gb-3), die als Membranbestandteil der Zellwände vorkommen, nicht mehr ausreichend abgebaut werden und akkumulieren in den Lysosomen. Dieser Prozess führt zu einer Schädigung der Zellen verschiedener Organsysteme, sodass sich der Morbus Fabry als Multisystemerkrankung manifestiert^{8,13}. Betroffen sind hauptsächlich Endothelzellen und glatte Muskelzellen der Gefäße, aber auch Zellen anderer Organe. So kommt es zu Beteiligung von Herz und Nieren, zentralem und peripherem Nervensystem, Haut, Lunge, Endothel der peripheren Gefäße, Augen, Ohren und Gastrointestinaltrakt.¹⁶

Morbus Fabry wird X-chromosomal vererbt. Das betroffene Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 22 (Xq22)^{18,23}, wobei über 300 verschiedene Mutationen nachgewiesen werden konnten²³. Früher ging man davon aus, dass nur Männer betroffen seien, doch inzwischen weiß man, dass auch Frauen erkranken können¹⁴. Der Phänotyp ist bei Frauen allerdings oft weniger stark ausgeprägt, was auf die variable Aktivierung der X-Chromosomen zurückgeführt wird¹⁶. So treten die Symptome bei Frauen meist erst später und in milderer Form auf²³.

Die Angaben zur Epidemiologie variieren in der Literatur stark¹³. Die Inzidenz wird zwischen 1:40 000 und 1:117 000 für männliche Patienten angegeben¹⁶. Die Prävalenz dürfte jedoch deutlich höher sein, da das breite Spektrum an Symptomen, der uneinheitliche klinische Verlauf der Erkrankung, vor allem bei Frauen, und die daraus resultierende große Anzahl an Differenzialdiagnosen eine richtige und zeitnahe Diagnosestellung sehr schwierig machen^{8,16}.

Zu den Symptomen, die bereits im Kindesalter auftreten, zählen z. T. heftige Schmerzen an Händen und Füßen (Akroparästhesien), eine Hypo- bzw. Anhydrosis,

sowie gastrointestinale Beschwerden, wie Diarrhöen oder Obstipation. Die klassischen Angiokeratome treten nur bei ca. einem Drittel der Kinder auf, sind bei aber bei ca. zwei Dritteln der männlichen und einem Drittel der weiblichen erwachsenen Patienten zu finden⁸. Im Laufe der Jahre kommt es zu Schäden an vital wichtigen Organsystemen wie Nieren, Herz und Gefäßen, die zu progredienter Nieren- und Herzinsuffizienz, KHK, TIA's und zerebralen Ischämien führen können^{16,20}. Des Weiteren sind Sinnesorgane wie Augen und Ohren betroffen. Veränderungen der Hornhaut (Cornea verticillata) und der Netzhautgefäße (Tortuositas vasorum) führen zu Einschränkungen des Sehvermögens. Akute Hörverluste sind bei Patienten mit M.Fabry bis zu 60-mal häufiger, aber auch dauerhafte und progrediente Hörverluste, Tinnitus, sowie Störungen des Vestibularorganes treten gehäuft auf⁸. Besonders belastend für die Patienten sind jedoch die Schmerzen, die bereits in der frühen Kindheit einsetzen können¹². Sie entstehen durch Ablagerungen von Sphingolipiden in dermalen Axonen. Mehr als 70% der Patienten leiden an Schmerzempfindungen⁸, manche Patienten erleiden rezidivierende, schwere Episoden von neuropathischen Schmerzen, die mehrere Tage andauern können²⁰. Die Fülle an körperlichen Symptomen, besonders die chronischen Schmerzen, beeinflussen die Patienten stark in ihrem Alltag und schränken deren Lebensqualität verständlicherweise deutlich ein. Nicht selten verbringen die Betroffenen bis zur richtigen Diagnosestellung viele Jahre in Ungewissheit. Dies, und das Wissen um die verkürzte Lebenserwartung (für Männliche Patienten ohne ERT ca. 50 Jahre¹²) stellen eine enorme psychische Belastung dar, sodass auch ein erheblich erhöhtes Risiko für Depressionen besteht^{8,20}.

Die folgende Tabelle stellt die Symptome noch einmal übersichtlich dar:

Tabelle 1:

Symptome der verschiedenen Organsysteme beim Morbus Fabry

Niere	Proteinurie, glomeruläre Dysfunktion, progrediente Niereninsuffizienz
Herz	Arrhythmien, linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie, progrediente Herzinsuffizienz
Nervensystem	Akroparästhesien, TIAs, zerebrale Ischämien
Ohr	Tinnitus, Schwindel, Hörstürze, sensineuraler Hörverlust
Haut	Angiokeratome
Auge	Cornea verticillata, Tortuositas vasorum, Uveitis, Zentralarterienverschluss
GI-Trakt	Diarrhoen, abdominelle Schmerzen, Obstipation
Allgemein	An-/Hyohidrosis, verminderte Belastbarkeit, Lymphödem, Nausea, Depression

8,13

1.2. Enzyersatztherapie

Die Enzyersatztherapie (ERT) machte 2001 erstmals eine spezifische Therapie des Morbus Fabry möglich. Sie beruht auf der Verabreichung von rekombinanter humaner alpha-Galactosidase A²¹. Es stehen in Europa zwei verschiedene Präparate zur Verfügung, die in der Regel alle zwei Wochen als Infusion verabreicht werden: Agalsidase alfa (Replagal, Shire Human Genetic Therapies, Boston, MA, USA) und Agalsidase beta (Fabrazyme, Genzyme Corp., Cambridge, MA, USA) (7,8)^{14,18}.

Beide Stoffe werden gentechnisch hergestellt, Agalsidase alpha in humanen Fibroblastenzelllinien, Agalsidase beta in Ovarzellen des chinesischen Hamsters¹⁸. Ziel dieser Therapie ist es sowohl die zunehmende Akkumulation von GL-3 zu verhindern, als auch bereits akkumuliertes Substrat abzubauen¹³, und als Folge dessen die Symptome und Komplikationen zu verringern. So konnte in einer internationalen Multicenterstudie von Banikazemi et al. nachgewiesen werden, dass eine Agalsidase beta-Therapie über 35 Monate den Krankheitsprogress im Vergleich

zur Placebo-Behandlung aufhalten kann und das Risiko für renale, kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen um mehr als die Hälfte verringern kann¹⁴.

Eine Zusammenschau mehrerer Studien zur Wirkung der Enzyersatztherapie auf die Nierenfunktion zeigte insgesamt, dass die Enzyersatztherapie die Nierenfunktion stabilisieren kann. Dabei schien die Prognose bei milden bis mittelgradigen Nierenfunktionsstörungen (CKD-Stadien I und II) besser zu sein. War es bereits zu Proteinurie und Glomerulosklerose gekommen, schien die Verschlechterung der Nierenfunktion irreversibel zu sein¹⁸, was einen möglichst frühen Beginn der Enzyersatztherapie sinnvoll macht.

Auch Wilcox et al. untersuchten die Wirksamkeit von Agalsidase beta, wobei hier auch die Sicherheit der Therapie berücksichtigt wurde. Man kam zu dem Schluss, dass auch Patienten, die IgG-Antikörper gegen Agalsidase beta entwickelten, normale GL-3-Spiegel und eine 98-prozentige GL-3-Clearance im kapillären Endothel erreichen können. Die häufigsten Nebenwirkungen traten während der Infusionen auf und waren eher milder Natur²². Sie sind am ehesten durch Bildung von Antikörpern gegen das Fremdeiweiß zu bewerten. Auch hier zeigte sich, dass es wichtig ist, frühzeitig mit der ERT, d.h. schon vor einer Einschränkung Nierenfunktion und Myokardhypertrophie, zu beginnen, da durch die GL-3-Clearance der Krankheitsprozess nur verzögert, nicht aber rückgängig gemacht werden kann⁹. 2010 zeigten Watt et al., dass die Langzeitbehandlung mit Agalsidase beta die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Morbus Fabry erheblich verbessert. In dieser Studie wurden 71 Männer und 59 Frauen vor Therapiebeginn und nach mindestens zwei Jahren Therapie mit Agalsidase beta (1,0 mg/kg/zweiwöchentlich) mit dem SF36- Fragebogen befragt. Bei den männlichen Patienten verbesserten sich der körperliche Summenwert und alle acht Dimensionen des SF36 nach 12 und 24 Monaten, und der psychische Summenwert nach 12 Monaten. Bei den Frauen trat eine Verbesserung von sechs der acht Dimensionen nach 12 und 24 Monaten auf²⁰.

1.3. Short Form 36 Fragebogen

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Gesundheit in ihrer Verfassung (Stand Juni 2009, Übersetzung) als „Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und

sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“. Dies macht es notwendig, dass zur Bewertung einer Therapie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt wird. Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, oder subjektive Gesundheit, setzt sich aus vier Komponenten zusammen: psychisches Befinden, körperliche Verfassung, soziale Beziehungen und funktionale Alltagskompetenz. Um dies zu messen, hat sich der Short-Form-36 Health Survey (SF-36) als Standardinstrumentarium durchgesetzt².

Im Rahmen der „Medical Outcome Study“ (MOS) wurde der SF36 in den USA entwickelt und später von der IQOLA-Arbeitsgruppe (International Quality of Life Assesment Group) auch in andere Sprachen übersetzt und seitdem international für epidemiologische Studien und klinische Prüfungen eingesetzt².

Der SF-36 Health Survey besteht aus 36 Items bzw. Fragen, die der Patient, ab dem Alter von 14 Jahren, durch Ankreuzen beantwortet. Manche Fragen sind binär mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten, andere sind mehrstufig (max. sechsstufig)⁴.

Diese 36 Items werden zu Skalen und Subskalen zusammengefasst und ergeben schließlich 8 Dimensionen:

1. körperliche Funktionsfähigkeit/ Physical Functioning (PF)
2. körperliche Rollenfunktion/ Role-Physikal (RP)
3. körperliche Schmerzen/ Bodily Pain (BP)
4. allgemeine Gesundheitswahrnehmung/ General Health (GH)
5. Vitalität/ Vitality (VT)
6. soziale Funktionsfähigkeit/ Social Functioning (SF)
7. emotionale Rollenfunktion/ Role Emotional (RE)
8. psychisches Wohlbefinden/ Mental Health (MH)

Diese Dimensionen werden anschließend noch einmal zusammengefasst in einen körperlichen und psychischen Summenwert (Physical und Mental Component Summary, PCS und MCS). Abbildung 1 verdeutlicht noch einmal den Aufbau des SF-36.

Abb.1 nach <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml> (20.01.2011)



Wenn weniger als 25 % der Items fehlen, ist eine Auswertung mit einem computerisierten Auswertungsprogramm (SAS&SPSS) möglich. Das Programm ermittelt durch Addition, teilweise mit spezieller Gewichtung, die Skalen und transformiert diese in Skalenwerte zwischen 0 und 100 (je höher, desto besser). Ein Unterscheid von ≥ 7 Punkten wird als klinisch aussagekräftig angesehen¹.

1.4. Definition und Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung (CKD)

Die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease/ CKD) ist definiert als Nierenschaden oder reduzierte Nierenfunktion (Reduktion der glomerulären Filtrationsrate/GFR) für drei oder mehr Monate.

Das beste Maß für die Nierenfunktion ist die GFR. Diese ist abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergröße und liegt bei einem gesunden jungen Erwachsenen zwischen 120 und 130 ml/min/1,73m². Mit zunehmendem Alter nimmt die GFR ab. Bei einer GFR unter 60 ml/min/1,73m² ist die Nierenfunktion bereits um mehr als die Hälfte reduziert. In diesem Bereich steigt die Prävalenz der Komplikationen der chronischen Nierenerkrankung.

Ab einer GFR unter 15 ml/min/1,73m² besteht ein chronisches Nierenversagen, das in den meisten Fällen mit Symptomen einer Urämie einhergeht und eine Nierenersatztherapie, d.h. Dialyse oder Nierentransplantation, notwendig macht. Erhält ein Patient eine Nierenersatztherapie, so spricht man bei ihm von terminaler Niereninsuffizienz (End-stage renal disease/ERSD).

Anhand der GFR wird die chronische Nierenerkrankung in Stadien eingeteilt:

- Stadium I: GFR \geq 90 ml/min/1,73m², Nierenschaden mit normaler oder verringerter GFR
- Stadium II: GFR 60-89 ml/min/1,73m², Nierenschaden mit wenig verringerter GFR
- Stadium III: GFR 30-59 ml/min/1,73m²; moderat verringerte GFR
- Stadium IV: GFR 15-29 ml/min/1,73m²; stark verringerte GFR
- Stadium V: GFR $<$ 15 ml/min/1,73m² Nierenversagen oder Dialyse;¹⁰

1.5. Das Fabry-Register und FAZiT

Das Patientenkollektiv wurde im Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie, kurz FAZiT, des Universitätsklinikums Würzburg rekrutiert. FAZiT wurde im Juni 2001 gegründet und ist ein national und international anerkanntes Kompetenzzentrum, das derzeit 170 Patienten mit Morbus Fabry betreut (Stand April 2011). Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs, sowie zur Optimierung der Therapie stellen sich die Patienten regelmäßig zu verschiedensten Kontrolluntersuchungen vor. Die klinischen Untersuchungen, die genaue Evaluation der Krankengeschichte und der Medikation werden von einer ausgebildeten Krankenpflegerin und einem Arzt durchgeführt. Die Daten werden dabei, das Einverständnis der Patienten vorausgesetzt, im

internationalen Fabry Register fortlaufend dokumentiert. Das Fabry Register (Fabry Registry) wurde 2004 von der Genzyme Corporation ins Leben gerufen. Es handelt sich hierbei um eine fortlaufende Datenbank, die die Krankengeschichte und den klinischen Verlauf bei Patienten mit Morbus Fabry aufzeigt, unabhängig davon, ob sie eine Enzyersatztherapie erhalten oder nicht. Ziel ist es, Morbus Fabry besser zu verstehen und durch Empfehlungen zum Patientenmonitoring und durch Patientenberichte eine Optimierung der Versorgung zu ermöglichen. Des Weiteren soll die Fabry-Population als Ganzes charakterisiert und beschrieben werden, sowie die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Enzyersatztherapie überprüft werden.

In die Datenbank können alle Patienten mit nachgewiesenem Morbus Fabry aufgenommen werden. Die Teilnahme am Fabry-Register ist freiwillig (www.fabryregistry.com).

https://www.lsdregistry.net/fabryregistry/hcp/understd/freg_hc_u_aboutreg.asp

(20.01.2011)

2. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe des SF-36-Fragebogens die gesundheitsbezogene Lebensqualität einer großen Kohorte von Fabry-Patienten zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung in einem spezialisierten Fabry Zentrum zu ermitteln. Gleichzeitig sollten begleitende Faktoren identifiziert werden, die mit den verschiedenen Dimensionen der psychischen und physischen Funktionsfähigkeit assoziiert sind. Dabei legten wir einen Schwerpunkt auf die Nierenfunktion.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Studienteilnehmer

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit gesichertem Morbus Fabry, die in der Zeit vom 21. Juni 2001 bis 3. August 2009 erstmalig im FAZiT gesehen wurden, wenn sie älter als 16 Jahre alt waren und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) binnen drei Monaten vor oder nach dem ersten Besuch verfügbar waren. Wir analysierten die Daten des ersten Besuches im FAZiT, unabhängig davon, wie viel Zeit seit der Diagnosestellung des Morbus Fabry vergangen war und ob die Patienten eine Enzymersatztherapie erhielten.

3.2. Methodik

3.2.1. Erhebung der HRQoL

Im Rahmen der Teilnahme am Fabry-Register wurden die Patienten gebeten, Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erstellen, indem sie den SF36-Fragebogen bei ihrem ersten Besuch im FaZiT und anschließend alle sechs Monate ausfüllten.

3.2.2. Definitionen

Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mit Hilfe der der MDRD- Formel (Modification of Diet in Renal Disease) errechnet¹⁵. Die Stadien der chronischen Nierenerkrankung (CKD) wurden eingeteilt in $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $eGFR < 60$

ml/min/1,73m² und Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapy, RRT). Die RRT wurde definiert als Dialyse (≥ 40 Tage) oder Nierentransplantation.

Vaskuläre Ereignisse (vascular events) wurden unterteilt in kleine (minor) und große (major). Zu den kleinen vaskulären Ereignissen zählten kardiale Arrhythmie, Angina pectoris, kardiale Therapiemaßnahme ohne koronare Stentimplantation (d.h. Koronarangiographie, Klappenersatz, Schrittmacheranlage) und transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Vorgeschichte. Große vaskuläre Ereignisse wurden definiert als Myokardinfarkt, Koronarstent-Implantation, koronare Bypass-Operation, ischämischer Insult (Apoplex) und Implantation eines ICD (implantable cardioverter-defibrillator) in der Vorgeschichte.

Schmerzen wurden mit einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst, die von „keine Schmerzen“ (Wert 0) bis „maximal vorstellbarer Schmerz“ (Wert 10) reicht. Ein Wert ≤ 2 wurde als „kein Schmerz“ gewertet.

3.2.3. Statistik

Die Analysen wurden unter der Verwendung von SAS 9.1. durchgeführt. Die Eigenschaften der Studienteilnehmer und die unterschiedlichen Skalen der HRQoL wurden über die Stadien der CKD verglichen. Dabei wurden ANOVA, der Kruskal-Wallis Test, der χ^2 -Test und der „Fisher's exact“-Test verwendet, soweit jeweils anwendbar.

Faktoren, die mit den verschiedenen Dimensionen der HRQoL assoziiert waren, wurden mittels linearer Regressionsanalyse untersucht. Um eine lineare Beziehung mit der abhängigen Variablen sicher zu stellen, wurde für die Variable „Zeit seit Diagnosestellung Fabry“ die logarithmische Form verwendet.

In der multivariaten Analyse wurden die folgenden Variablen in das Modell eingeschlossen: Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, vaskuläres Ereignis, Schmerzen und Schmerztherapie.

Die Variable „Enzymersatztherapie“ beschreibt, ob innerhalb von 3 Monaten nach dem ersten Besuch im Fazit eine ERT begonnen wurde, sie ist somit Ausdruck des Schweregrads der Fabry-Erkrankung und stellt nicht den Effekt der ERT dar, weshalb sie nicht als Risikofaktor für die HRQoL in den Regressionsanalysen verwendet wurde.

Die Zuverlässigkeit (Robustheit) der Ergebnisse wurde mehrfach überprüft. Erstens, indem nur vier Variablen in das multivariante Modell eingeschlossen wurden, um so das Risiko für zufällig auftretende Zusammenhänge aufgrund der großen Anzahl der Variablen zu minimieren („overfitting“). Zweitens wurden auch Fabry-Patienten, von denen Daten innerhalb von neun Monaten vor oder nach dem ersten Besuch verfügbar waren, eingeschlossen (n=3). Und drittens wurden die Patienten mit Nierentransplantation (n=2) nicht in der Kategorie „RRT“ zugeteilt, sondern nach eGFR in die entsprechende Kategorie der Nierenfunktion.

4. ERGEBNISSE

4.1. Studienpopulation

Zwischen Juni 2001 und August 2009 wurden 99 Patienten mit Morbus Fabry aus 52 Familien im FaZiT behandelt. Davon waren drei Patienten jünger als 16 Jahre und wurden daher in den Analysen nicht berücksichtigt.

Bei ihrem ersten Besuch zu Studienzwecken erhielt keiner der Patienten eine Enzymersatztherapie, obwohl dies keine Voraussetzung zur Studienteilnahme war. Das Durchschnittsalter der Kohorte lag bei 40 Jahren, 47% der Teilnehmer waren männlich und die Diagnose Morbus Fabry wurde im Median neun Monate vor dem ersten Besuch im FAZiT gestellt.

Tabelle 2 zeigt die Eigenschaften der Studienteilnehmer unterteilt nach Nierenfunktion.

Bei den meisten Patienten, im Besonderen den meisten Frauen, war die Nierenfunktion erhalten. Patienten mit moderat oder stark beeinträchtigter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) waren mit höherer Wahrscheinlichkeit männlich. Alle Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten, waren männlich (n=9). Davon erhielten zwei Patienten eine Nierentransplantation und sieben Patienten wurden dialysiert.

Vaskuläre Ereignisse traten bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung gehäuft auf.

Des Weiteren wurde bei Patienten mit moderat oder stark eingeschränkter Nierenfunktion, besonders jene unter Nierenersatztherapie, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Enzymersatztherapie innerhalb von drei Monaten nach dem ersten Besuch eingeleitet.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in Bezug auf Nierenfunktion

	eGFR ≥60 ml/min/1,73m ² n=77	eGFR <60 ml/min/1,73m ² n=10
Alter, Jahre	38,8 ± 13,1	53,0 ± 11,3
Männliches Geschlecht	39,1 %	60,0 %
Diagnose M. Fabry, Monate	9 (6; 14)	12 (8; 22)
Enzymersatztherapie ¹	37,7 %	60,0 %
BMI, kg/m ²	22,4 (20,8; 24,9)	23,6 (20,9; 30,8)
Systolischer Blutdruck, mmHg	118 ± 15	133 ± 21
Diastolischer Blutdruck, mmHg	75 ± 10	81 ± 14
eGFR, ml/min/1,73m ²	96 (83; 110)	37 (25; 45)
Vaskuläres Ereignis		
klein ²	13,2 %	40,0 %
groß ³	4,0 %	10,0 %
Schmerzen	44,3 %	77,8 %
Schmerztherapie	18,8 %	60,0 %
VAS ⁴	2 (1; 3)	2 (0; 3)

Daten sind Durchschnittswerte (± SD), Mediane (IQR) oder Anteile; Vergleich über die CKD-Stadien unter Verwendung von ANOVA, Kruskal-Wallis test, χ^2 -test oder Fisher's exact test, soweit jeweils anwendbar;
Abkürzungen: eGFR, estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate erhoben nach der MDRD-Formel; RRT, Nierenersatztherapie (Dialyse, oder Nierentransplantation [KTx]); BMI, body mass index; VAS, visuelle Analogskala

¹ Beginn der Enzymersatztherapie binnen der ersten drei Monate nach erstem Besuch

² Z.n. Transitorischer ischämischer Attacke, Angina pectoris, erheblichem kardialen Eingriff ohne Implantation eines Koronarstents, Arrhythmie

³ Z.n. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Koronarstentimplantation, koronare Bypass-Operation, ICD-Implantation

⁴ Mediane Schmerzen nach visueller Analogskala während der drei Monate vor dem ersten Besuch bei Patienten, die von Schmerzen berichteten.

	RRT (Dialyse oder KTx) n=9	p-Wert
Alter, Jahre	37,0 ± 8,6	0,004
Männliches Geschlecht	100,0 %	0,002
Diagnose M. Fabry, Monate	14 (7; 94)	0,31
Enzymersatztherapie ⁵	88,9 %	0,01
BMI, kg/m ²	21,9 (19,9; 24,4)	0,36
Systolischer Blutdruck, mmHg	131 ± 25	0,01
Diastolischer Blutdruck, mmHg	81 ± 9	0,07
eGFR, ml/min/1,73m ²	Dialyse 7 (5; 13) KTx 37 (19; 54)	<0,001
Vaskuläres Ereignis		0,05
klein ⁶	22,2 %	
groß ⁷	0 %	
Schmerzen	71,4 %	0,08
Schmerztherapie	62,5 %	0,002
VAS ⁸	2 (2; 3)	0,46

Daten sind Durchschnittswerte (± SD), Mediane (IQR) oder Anteile; Vergleich über die CKD-Stadien unter Verwendung von ANOVA, Kruskal-Wallis test, χ^2 -test oder Fisher's exact test, soweit jeweils anwendbar; Abkürzungen: eGFR, estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate erhoben nach der MDRD-Formel; RRT, Nierenersatztherapie (Dialyse, oder Nierentransplantation [KTx]); BMI, body mass index; VAS, visuelle Analogskala

⁵ Beginn der Enzymersatztherapie binnen der ersten drei Monate nach erstem Besuch

⁶ Z.n. Transitorischer ischämischer Attacke, Angina pectoris, erheblichem kardialen Eingriff ohne Implantation eines Koronarstents, Arrhythmie

⁷ Z.n. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Koronarstentimplantation, koronare Bypass-Operation, ICD-Implantation

⁸ Mediane Schmerzen nach visueller Analogskala während der drei Monate vor dem ersten Besuch bei Patienten, die von Schmerzen berichteten.

4.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Von den beschriebenen 96 Patienten gab es bei sechs Patienten keine Daten zur HRQoL und bei drei weiteren Patienten wurden die SF-36 Fragebögen nicht innerhalb von drei Monaten vor oder nach dem ersten Besuch ausgefüllt, so dass für die weitere Auswertung 85 Patienten verblieben (siehe Tabelle 3).

Interessanterweise hatten alle zehn Patienten, bei denen Daten zur HRQoL fehlten, eine erhaltene Nierenfunktion (eGFR>60 ml/min).

Eine chronische Nierenerkrankung war generell mit einer verringerten HRQoL assoziiert. Niedrigere Werte wurden vor allem in den Dimensionen für psychische Gesundheit bei Patienten, die auf eine RRT angewiesen waren, beobachtet, diese waren „soziale Funktionsfähigkeit“(SF), „emotionale Rollenfunktion“(RE), „psychisches Wohlbefinden“(MH) und der „psychische Summenwert“ (MCS).

Im Gegensatz dazu wurden die physischen Aspekte wie „körperliche Funktionsfähigkeit“(PF), „körperliche Rollenfunktion“(RP), „körperliche Schmerzen“(BP), und der „körperliche Summenwert“(PCS), gerade bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (eGFR<60 ml/min) beeinflusst.

Tabelle 3: HRQoL in Bezug auf die Nierenfunktion

	eGFR >60 ml/min/1,73m ² n=66	eGFR <60 ml/min/1,73m ² n=10
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	85 (65; 100)	52,5 (25; 75)
Körperliche Rollenfunktion (RP)	100 (25; 100)	37,5 (0; 100)
Körperliche Schmerzen (BP)	68 (51; 100)	41 (41; 64)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH)	57 (46; 79,5)	45 (35; 52)
Vitalität (VT)	52,5 (32,5; 65)	40 (30; 50)
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	87,5 (62,5; 100)	75 (50; 100)
Emotionale Rollenfunktion (RE)	100 (66,7; 100)	100 (0; 100)
Psychisches Wohlbefinden (MH)	66 (52; 80)	64 (52; 76)
Körperlicher Summenwert (PCS)	49,8 (37,7; 54,7)	35,9 (24,8; 44,4)
Psychischer Summenwert (MCS)	47,1 (41,5; 54,5)	49,8 (35,4; 56,3)

	RRT (Dialyse oder KTx) n=9	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	50 (30; 55)	<0,001
Körperliche Rollenfunktion (RP)	0 (0; 37,5)	0,004
Körperliche Schmerzen (BP)	22 (12; 51)	0,004
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH)	25 (17; 40)	<0,001
Vitalität (VT)	30 (5; 30)	0,01
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	25 (25; 50)	<0,001
Emotionale Rollenfunktion (RE)	33,3 (0; 33,3)	0,008
Psychisches Wohlbefinden (MH)	44 (28; 60)	0,08
Körperlicher Summenwert (PCS)	29,4 (25,0; 35,5)	<0,001
Psychischer Summenwert (MCS)	30,1 (24,5; 34,9)	0,01

Daten sind Durchschnittswerte (\pm SD), Mediane (IQR); Vergleich über die CKD-Stadien unter Verwendung von Kruskal-Wallis test; Abkürzungen: eGFR, estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate entsprechend MDRD-Formel RRT, renal replacement therapy/Nierenersatztherapie (Dialyse, oder Nierentransplantation [KTx])

4.3. Risikofaktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ebenso wie in den eben beschriebenen kategorischen Analysen, war eine moderate oder starke Beeinträchtigung der Nierenfunktion, besonders mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, auch in der univariante linearen Regressionsanalyse in allen Dimensionen mit einer deutlichen Reduktion der HRQoL assoziiert (Tabelle 4a und 4b).

Des Weiteren waren männliches „Geschlecht“, „Schmerzen“ und „Schmerztherapie“ signifikant und bedeutend mit niedrigeren Werten aller Skalen des SF-36 assoziiert,

ausgenommen „generelle Gesundheitswahrnehmung“ und „psychisches Wohlbefinden“.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Alter oder vaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte, weder „kleinen“ noch „großen“, und HRQoL nachgewiesen werden. Im multivariaten Modell stellten sich eine beeinträchtigte Nierenfunktion und Schmerzen als die Hauptfaktoren heraus, die mit niedrigeren Werten im SF36 assoziiert waren. Dies betraf vor allem die körperlichen Aspekte, wie „körperliche Funktionsfähigkeit“(PF), „körperliche Rollenfunktion“(RP), „körperliche Schmerzen“(BP), „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“(GH) und den „körperlichen Summenwert“(PCS).

Für die Faktoren „Geschlecht“, „vaskuläres Ereignis“ und „Schmerztherapie“ konnte dies nicht nachgewiesen werden. Nur bei der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zeigte sich ein Zusammenhang mit reduzierter HRQoL in psychischen und sozialen Dimensionen.

Unter Einschluss des betreffenden Interaktionsterms (interaction term) testeten wir, ob die Beziehung zwischen Schmerzen und HRQoL durch eine Schmerztherapie beeinflusst wurde. Weiterhin Schmerzen zu haben, trotz Schmerztherapie, war assoziiert mit besonders niedrigeren Werten von „körperlicher Rollenfunktion“(RP) ($p=0,001$), aber dieses Ergebnis war auch in „körperliche Schmerzen“(BP) ($p=0,06$), „emotionaler Rollenfunktion“(RE) ($p=0,08$), und dem PCS ($p=0,07$) grenzwertig signifikant.

Wir prüften unsere Ergebnisse mittels einiger Sensitivitätsanalysen. Zunächst wurden nur vier Variablen in das multivariate lineare Regressionsmodell aufgenommen. Der Ausschluss des vaskulären Events, welches die am wenigsten signifikante Variable darstellte, hatte keine ausschlaggebenden Änderungen der Ergebnisse zufolge, weder in Bezug auf die Größenordnung der Richtung der Assoziation, noch auf das Signifikanzniveau der betreffenden Variablen.

Auch der Einschluss der drei Patienten, die zu Beginn ausgeschlossen wurden, weil die SF-36 Fragebögen innerhalb von neun statt drei Monaten vor oder nach Beginn der Studie vervollständigt wurden, brachte keine signifikanten Änderungen der Ergebnisse im multivariaten Modell. Allerdings wurde das Konfidenzintervall für die Variable „Schmerz-Therapie“ in der Skala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ enger, somit wurde die Signifikanzschwelle ($p<0,05$) erreicht. Abschließend wurden die

beiden Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten hatten, aus der RRT-Kategorie ausgeschlossen und nach ihrer eGFR in die entsprechende Kategorie neu zugeteilt. Dabei zeigten sich keine größeren Änderungen der vorherigen Ergebnisse, außer in der Variablen, die die Nierenfunktion beschreibt. Die Konfidenzintervalle zeigte sich hauptsächlich in den physischen Gesichtspunkten verringert, wie „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „emotionale Rollenfunktion“ und „körperlicher Summenwert“. Bei den psychischen Parametern konnte keine Änderung festgestellt werden.

Tabelle 4a: Risikofaktoren für HRQoL, Lineares Regressionsmodell⁹

	Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)		Körperliche Rollenfunktion (RP)	
	univariat	multivariat	univariat	multivariat
Alter (Jahre)	-0,1 (-0,5;0,4)	--	-0,2 (-1,0;0,6)	--
Geschlecht (männlich)	-14,8 (-25,6;-4,0)	-1,7 (-12,1;8,6)	-33,2 (-51,6;-14,9)	-17,1 (-37,1;2,9)
Diagnose (Monate)¹⁰	-2,4 (-6,8;1,9)	--	0,1 (-7,6;7,8)	--
Nierenfunktion¹¹				
<60 ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-25,6 (-39,8;-11,4)	-16,3 (-29,9;-2,7)	-25,1 (-52,6;2,5)	-14,8 (-41,1;11,4)
RRT ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-31,9 (-46,7;-17,0)	-22,7 (-39,6;-5,9)	-48,2 (-78,6;-17,8)	-34,1 (-66,6;-1,5)
Vaskuläres Ereignis				
<i>klein¹²</i>	-4,4 (-17,7;8,9)	4,3 (-7,2;15,8)	-9,5 (-33,7;14,6)	-10,5 (-32,7;11,7)
<i>groß¹³</i>	10,2 (-18,0;38,3)	18,4 (-3,7;40,6)	2,4 (-48,6;53,4)	19,1 (-23,6;61,8)
Schmerzen	-23,3 (-23,3;-13,3)	-14,4 (-24,4;-4,4)	-37,7 (-56,3;-19,1)	-19,9 (-39,2;-0,6)
Schmerztherapie	-20,1 (-32,1;-8,1)	-10,4 (-22,0;1,1)	-38,8 (-58,6;-18,0)	-16,4 (-38,6;5,8)

⁹ Daten sind beta-Koeffizienten mit entsprechenden 95%Konfidenzintervall (CI), signifikante Werte (p<0,05) sind fettgedruckt

¹⁰ Diagnose M.Fabry, logarithmische Form

¹¹ Patienten mit Nierentransplantation wurden RRT zugeordnet

¹² Z.n.Transitorischer ischämischer Attacke, Angina pectoris, erheblichem kardialen Eingriff ohne Implantation eines Koronarstents, Arrhythmie

¹³ Z.n. Schlaganfall, Myokradinfarkt, Koronarstentimplantation, koronare Bypass-Operation, ICD-Implantation

	Körperliche Schmerzen (BP)		Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH)	
	univariat	multivariat	univariat	Multivariat
Alter (Jahre)	0,3 (-0,3;0,8)	--	-0,03 (-0,4;0,4)	--
Geschlecht (männlich)	-18,1 (-31,9;-4,3)	0,1 (-13,1;13,2)	-21,6 (-30,8;-12,4)	-12,4 (-22,7;-2,1)
Diagnose (Monate)	0,3 (-5,3;5,9)	--	-3,3 (-7,2;0,73)	--
Nierenfunktion <60 ggü. >60 ml/min/1,73m²	-14,0 (-33,7;5,7)	-0,9 (-18,1;16,3)	-15,8 (-29,4;-2,1)	-9,3 (-22,7;4,1)
RRT ggü. >60 ml/min/1,73m²	-36,3 (-57,0;-15,6)	-32,5 (-53,8;-11,2)	-32,3 (-46,7;-18,0)	-28,8 (-45,4;-12,2)
Vaskuläres Ereignis klein	-9,1 (-26,3;8,0)	-2,6 (-17,1;11,9)	-10,3 (-23,0;2,5)	-6,6 (-18,4;5,1)
groß	18,3 (-18,0;54,7)	24,6 (-3,4;52,5)	-12,8 (-39,1;13,5)	-5,0 (-26,7;16,8)
Schmerzen	-37,2 (-49,6;-24,8)	-28,9 (-41,6;-16,3)	-22,2 (-32,4;-12,2)	-12,5 (-22,6;-2,5)
Schmerztherapie	-26,0 (-40,9;-11,1)	-10,3 (-24,8;4,3)	-19,2 (-30,3;-8,1)	-2,8 (-14,2;8,7)

	Vitalität (VT)		Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	
	univariat	multivariat	univariat	Multivariat
Alter (Jahre)	-0,1 (-0,5;0,3)	--	-0,1 (-0,6;0,4)	--
Geschlecht (männlich)	-12,1 (-22,3,-1,9)	0,5 (-10,6;11,6)	-18,2 (-29,8;-6,5)	-4,2 (-15,6;7,2)
Diagnose (Monate)	-1,1 (-5,2;3,1)	--	0,3 (-4,5;5,1)	--
Nierenfunktion				
<60 ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-6,7 (-21,1;7,7)	-1,5 (-15,9;13,0)	-3,9 (-19,6;12,1)	3,0 (-11,9;18,0)
RRT ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-25,3 (-40,4;-10,2)	-24,5 (-42,4;-6,6)	-41,5 (-58,3;-24,7)	-46,2 (-64,7;-27,6)
Vaskuläres Ereignis				
<i>klein</i>	-1,0 (-13,8;11,9)	-0,7 (-13,4;12,0)	-0,66 (-15,5;14,2)	0,5 (-12,1;13,2)
<i>groß</i>	-13,0 (-39,5;13,5)	-14,1 (-37,7;9,4)	10,8 (-20,7;42,3)	11,2 (-13,1;35,6)
Schmerzen	-19,8 (-29,7;-10,0)	-14,8 (-25,7;-3,9)	-20,0 (-31,8;-8,2)	-9,3 (-20,3;1,8)
Schmerztherapie	-10,2 (-21,9;1,4)	-0,6 (-13,0;11,7)	-14,6 (-28,1;-1,1)	-7,6 (-20,3;5,1)

	Emotionale Rollenfunktion (RE)		Psychisches Wohlbefinden (MH)	
	univariat	multivariat	univariat	multivariat
Alter (Jahre)	-0,5 (-1,2;0,2)	--	-0,1 (-0,4;0,3)	--
Geschlecht (männlich)	-22,8 (-40,1;-5,5)	-8,6 (-26,9;9,8)	-7,7 (-16,1;0,8)	-0,9 (-10,3;8,5)
Diagnose (Monate)	-4,6 (-11,6;2,3)	--	0,7 (-2,7;4,0)	--
Nierenfunktion				
<60 ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-15,6 (-40,1;8,8)	-6,6 (-30,4;17,2)	-2,0 (-14,0;10,1)	1,9 (-10,4;14,2)
RRT ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-45,7 (-71,3;-20,0)	-45,0 (-74,6;-15,5)	-17,4 (-30,0;-4,8)	-15,8 (-31,0;-0,6)
Vaskuläres Ereignis				
<i>klein</i>	-4,1 (-25,6;17,5)	0,4 (-19,7;20,5)	-3,0 (-13,6;7,6)	-1,5 (-12,3;9,3)
<i>groß</i>	5,0 (-40,7;50,6)	7,2 (-31,6;46,0)	-5,1 (-26,9;16,7)	-5,4 (-25,4;14,6)
Schmerzen	-20,8 (-38,1;-3,5)	-5,1 (-22,8;12,6)	-8,1 (-16,7;0,5)	-1,6 (-10,9;7,6)
Schmerztherapie	-14,6 (-34,6;5,3)	-8,1 (-28,4;12,2)	-6,6 (-16,0;2,8)	-4,8 (-15,3;5,6)

Tabelle 4b: Risikofaktoren für HRQoL, Summenwerte; Lineares Regressionsmodell¹⁴

	Körperlicher Summenwert (PCS)		Seelischer Summenwert (MCS)	
	univariat	multivariat	univariat	multivariat
Alter (Jahre)	0,03 (-0,2; 0,2)	--	-0,1 (-0,39; 0,1)	--
Geschlecht (männlich)	-8,9 (-13,8; -4,0)	-2,4 (-7,3; 2,5)	-4,9 (-,8;-0,02)	-0,2 (-6,2; 4,5)
Diagnose (Monate)¹⁵	-0,6 (-2,7; 1,4)	--	-0,3 (-2,2; 1,7)	--
Nierenfunktion¹⁶				
<60 ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-10,4 (-17,3; -3,4)	-6,2 (-12,5; 0,1)	1,1 (-5,7; 7,9)	2,8 (3,5; -4,1)
RRT ggü. >60 ml/min/1,73m ²	-16,0 (-23,7; -8,4)	-11,8 (-19,6; -4,0)	-14,3 (-21,8; -6,8)	-13,3 (-21,8; -4,7)
Vaskuläres Ereignis				
<i>klein¹⁷</i>	-2,9 (-9,5; 3,7)	-0,1 (-5,5; 5,4)	-0,6 (-6,8; 5,6)	-1,1 (-7,1; 4,9)
<i>groß¹⁸</i>	3,3 (-10,3; 16,8)	8,2 (-2,0; 18,4)	-1,1 (-13,9; 11,7)	-3,4 (-14,6; 7,8)
Schmerzen	-14,3 (-18,9; -9,7)	-9,1 (-13,8; -4,3)	-4,1 (-9,0; 0,9)	-1,1 (-6,3; 4,1)
Schmerztherapie	-12,2 (-17,7; 6,8)	-5,5 (-10,9; -0,1)	-1,8 (-7,4; 3,7)	-0,4 (-6,3; 5,6)

5. DISKUSSION

5.1. Untersuchung von Einflussgrößen bzgl. der Lebensqualität

In dieser Studie wurde ein außergewöhnlich großes Kollektiv von Fabry-Patienten in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Es hat sich gezeigt, dass eine chronische Nierenerkrankung, und im Besonderen die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, entscheidend mit verringerter gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert ist, und zwar sowohl in physischen, als auch psychischen Aspekten im täglichen Leben der Patienten.

¹⁴ Daten sind beta-Koeffizienten mit entsprechenden 95%Konfidenzintervall (CI), signifikante Werte (p< 0.05) sind fettgedruckt

¹⁵ Diagnose M.Fabry, logarithmische Form

¹⁶ Patienten mit Nierentransplantation wurden RRT zugeordnet

¹⁷ Z.n.Transitorischer ischämischer Attacke, Angina pectoris, erheblichem kardialen Eingriff ohne Implantation eines Koronarstents, Arrhythmie

¹⁸ Z.n. Schlaganfall, Myokradinfarkt, Koronarstentimplantation, koronare Bypass-Operation, ICD-Implantation

Des Weiteren waren Schmerzen ein unabhängiger Faktor für niedrigere Werte der körperlichen Dimensionen des SF-36.

5.2. Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität

Es zeigte sich, dass Männer allgemein niedrigere Werte in allen Dimensionen des SF-36 erreichten, was auf die insgesamt schlechtere Nierenfunktion bei Männern in dieser Kohorte zurückgeführt werden kann. Alle Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten, waren männlich. Der Anteil an männlichen Patienten in der Gruppe mit einer $eGFR < 60$ ml/min lag bei 60%, bei einer $eGFR \geq 60$ ml/min nur noch bei 39,1%. Das Geschlecht stellte in den Analysen allerdings keinen unabhängigen Faktor da. Denn die verringerte HRQoL war nicht assoziiert mit dem männlichen Geschlecht, sondern mit der eingeschränkten Nierenfunktion. Da Morbus Fabry eine X-chromosomal vererbte Erkrankung ist, lässt sich dies gut mit dem schwereren Krankheitsverlauf, und damit auch stärker beeinträchtigten Nierenfunktion, bei den homozygoten männlichen Patienten im Vergleich zu den heterozygoten Frauen erklären. Bei Frauen werden häufig mildere Verlaufsformen beobachtet, was auf Restaktivität der alpha-Galaktosidase durch das zweite intakte X-Chromosom zurückgeführt wird¹⁶.

5.3. Einfluss der Nierenfunktion auf die Lebensqualität

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine chronische Nierenerkrankung ab Stadium III ($eGFR < 60$ ml/min) mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen Dimensionen des SF-36 assoziiert ist. Eine Abweichung von mehr als sieben Punkten hierbei wird als klinisch relevant eingeschätzt. Dies war in den multivariaten Analysen bei den Dimensionen „PF“, „RP“, und „GH“ der Fall, in der univariaten Analyse zusätzlich bei „BP“ und zwar in den Bereichen zwischen 41 und 64.

Jedoch war nur bei Patienten mit RRT auch eine Assoziation mit einer Reduktion der Dimensionen für mentale und soziale Aspekte nachweisbar. Hier fiel besonders die große Reduktion der Punktwerte in allen Dimensionen auf (von -15,8 in „MH“ bis -46,2 in „SF“, multivariate Analyse). Die Notwendigkeit einer RRT scheint also die

Lebensqualität besonders negativ zu beeinflussen, v.a. in Hinsicht auf emotionale und soziale Gesichtspunkte.

Franke et al. zeigten in einer Studie von 2003 zu Aspekten der Lebensqualität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, dass psychischer Stress während der Dialyse und nach der Nierentransplantation ein Prädiktor für reduzierte Lebensqualität ist⁵. Außerdem wird eine psychologische Unterstützung für die Patienten empfohlen. Es wäre also auch eine psychologische Betreuung für Fabry-Patienten unter RRT im Rahmen der multizentrischen Versorgung der Patienten zu erwägen.

Auch Gold et al. stellten bei der Erhebung der Lebensqualität von Fabry-Patienten deutlich reduzierte Werte im SF-36 bei renalen Symptomen fest. Am deutlichsten war die Reduktion bei den Dimensionen „RP“ mit -23,62 und „PF“ mit -19,06⁷.

5.4. Einfluss von kardiovaskulären Ereignissen und Alter auf die Lebensqualität

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Alter oder dem Auftreten von vaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte und der HRQoL nachgewiesen werden. Das durchschnittliche Alter der Kohorte lag bei 40 Jahren. Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer Studie von Miners et al. aus dem Jahr 2002. Hier lag das Durchschnittsalter der Kohorte (untersucht wurden 38 männliche Fabry-Patienten) bei 37,2 Jahren und auch hier konnte in einer multivariaten Analyse kein direkter Zusammenhang zwischen HRQoL und dem Alter gefunden werden. Allerdings zeigten in dieser Studie Patienten, die in ihrer Vorgeschichte mindestens einen ischämischen Insult erlitten hatten, signifikant niedrigere Werte im PCS als diejenigen ohne. Für die restlichen Dimensionen konnte jedoch ebenfalls keine Assoziation aufgezeigt werden¹².

Auch Gold et al. untersuchten u.a. den Einfluss von Alter und vaskulären Ereignissen („Schlaganfall“, „Probleme mit Herz“ und „Komplikationen mit Herz“). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen gefunden. Allerdings erreichten Patienten mit kardialen Komplikationen signifikant niedrigere Werte in allen Dimensionen. Schlaganfälle führten nicht zu signifikanten Reduktionen der HRQoL⁷.

In einer prospektiven Studie zur Evaluierung der Lebensqualität nach Schlaganfall (von nicht-Fabry-Patienten) erhoben Suenkeler et al. 2002 mit dem SF-36 Daten von 183 Patienten mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA. Hier zeigte sich eine Reduktion des PCS während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten im Vergleich zu Werten der deutschen Normalbevölkerung. Der MCS entsprach genau dem der Normalbevölkerung. Interessanterweise war hier männliches Geschlecht assoziiert mit besseren Werten des PCS. Zwischen Patienten mit Schlaganfall und TIA gab es keine signifikanten Unterschiede¹⁷. Die genauen Werte lagen beim 3-Monats-Follow-up bei 39.7(±13,2) für den PCS im Vergleich zum PCS von 44.8(±10,3) der Normalbevölkerung.

In unserer Kohorte allerdings änderte sich der PCS bei großem vaskulärem Ereignis in der Vorgeschichte nicht signifikant. Jedoch müssen hier zwei Punkte beachtet werden. Erstens war die Kohorte in dieser Studie im Durchschnitt mit 65,3 Jahren deutlich älter als in unserer. Zweitens ist die Anzahl derer, die aus unserer Kohorte einen Schlaganfall oder TIA hatten, sehr gering, zumal in der Kategorie der Events auch noch andere Ereignisse mit aufgenommen worden waren.

5.5. Einfluss von Schmerzen auf die Lebensqualität

In unseren Analysen waren Schmerzen ein unabhängiger Faktor für reduzierte Lebensqualität. Eine Schmerztherapie zu erhalten und dennoch an Schmerzen zu leiden bewirkte zusätzlich signifikant niedrigere Werte in der Dimension „RP“, aber auch die Dimensionen „BP“, „RE“ und der „PCS“ waren annähernd signifikant reduziert.

Auch Gold et al. erhoben signifikant reduzierte Werte im SF-36 bei Patienten, die an Schmerzen litten. Allerdings waren die absoluten Werte nicht so stark erniedrigt. Die Werte waren im Bereich zwischen 6,08 Punkte bei „MH“ und 17,06 Punkte bei „RE“ reduziert⁷.

Torrance et al. erhoben 2008 die HRQoL bei Patienten mit chronischen Schmerzen (hauptsächlich neuropathische Schmerzen). Im Vergleich zur Gruppe ohne Schmerzen waren die Werte auch hier deutlich und in ähnlicher Größenordnung reduziert. Hier war „RF“ die Dimension mit der stärksten Reduktion um 48,00 Punkte¹⁹.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine möglichst gute Einstellung der Schmerzen bei der Behandlung von Fabry-Patienten ein wichtiger Faktor zum Erhalt von Lebensqualität ist und ein Ziel der Therapie die Schmerzfreiheit sein sollte.

5.6. Vergleich des Patientenkollektivs bzgl. der Lebensqualität mit anderen Bevölkerungsgruppen

5.6.1. Vergleich von Fabry-Patienten mit Allgemeinbevölkerung

1998 beschrieben Ellert et al. eine Normstichprobe der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Die Werte für die Altersgruppe von 40-49 Jahren zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: HRQoL Normalbevölkerung 40-49 Jahre

Geschlecht	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Männer	91,32	93,18	71,33	68,13	64,20	89,20	91,93	75,23
(SD)	(13,43)	(20,14)	(25,01)	(16,08)	(16,26)	(17,40)	(23,60)	(14,83)
Frauen	87,29	82,58	63,69	66,40	57,44	84,17	86,93	69,47
(SD)	(17,14)	(31,21)	(24,23)	(18,30)	(18,81)	(20,67)	(28,30)	(17,73)

4

Im Vergleich mit unserem Patientenkollektiv zeigt sich deutlich, dass Patienten mit erhaltener Nierenfunktion sehr ähnliche Werte erreichen, wohingegen bei moderat und stark eingeschränkter Nierenfunktion die Werte deutlich unter denen der Normalbevölkerung der Altersgruppe 40-49 liegen (vgl. Tabelle3). Am größten ist die Differenz mit 88,42 Punkten bei Patienten mit RRT in der Dimension „RP“ im Vergleich zu den Männern zwischen 40 und 49 Jahren.

Auch Gold et al. verglichen in ihrer Studie die Ergebnisse des SF36 von Fabry-Patienten mit denen der US-Normalbevölkerung. Es zeigte sich ebenfalls eine deutliche Reduktion der Werte in allen Dimensionen (von -15,2 bei „MH“ bis -59,7 bei „RP“) ⁷.

Diese Ergebnisse veranlassen zu der Überlegung, ob der Erhalt der Nierenfunktion zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen kann und so von besonderem Interesse bei der Behandlung des M. Fabry sein sollte.

5.6.2. Vergleich mit Ergebnissen von SF-36 zu anderen chronischen Erkrankungen

5.6.2.1. Vergleich mit Patienten mit M. Gaucher

Beim M. Gaucher handelt es sich ebenfalls um eine lysosomale Speicherkrankheit, die auf einem Defekt des Enzyms Glucocerebrosidase beruht. Durch eine Akkumulation von Glycosphingolipiden v.a. in Leber, Milz und Knochenmark leiden die Patienten an Symptomen wie Anämie, Thrombozytopenie und Hepatosplenomegalie. Auch für diese Erkrankung steht eine Enzymersatztherapie zur Verfügung. Masek et al. untersuchten 1999 die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem SF-36 bei Patienten mit M. Gaucher vor Erhalt der Enzymersatztherapie.

Tabelle 6 zeigt einen Überblick der Ergebnisse im Vergleich zu unseren Ergebnissen bei Fabry-Patienten. Fabry-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion haben über allen Dimensionen höhere Werte im SF-36 als Gaucher-Patienten. Bei einer eGFR<60 erreichen Fabry-Patienten jedoch nur noch in Dimensionen „SF“ und „RE“ höhere Werte und bei Patienten mit RRT liegen alle Werte unter denen von Gaucher-Patienten. Bei erhaltener Nierenfunktion scheinen Fabry-Patienten also weniger von ihrer Erkrankung beeinträchtigt zu sein als Gaucher-Patienten, was sich bei Verschlechterung der Nierenfunktion jedoch ändert¹¹.

Tab.6.**Vergleich SF-36 des Patientenkollektivs mit SF-36 von Patienten mit M.Gaucher.**

	M. Gaucher	M. Fabry eGFR >60	M. Fabry eGFR < 60	M. Fabry RRT
PF	66,8	85,0	52,5	50,0
RP	52,0	100,0	37,5	0,0
BP	64,9	68,0	41,0	22,0
GH	51,1	57,0	45,0	25,0
VT	42,0	52,5	40,0	30,0
SF	70,6	87,5	75,0	25,0
RE	63,9	100,0	100,0	33,3
MH	56,4	66,0	64,0	44,0

11

5.6.2.2. Vergleich mit Patienten unter Hämodialyse

Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie hat sich als Risikofaktor für die HRQoL herausgestellt. Dies wirft die Frage auf, inwieweit nicht-Fabry-Patienten unter Nierenersatztherapie im Vergleich zu unserem Fabry-Kollektiv beeinträchtigt sind. Diaz-Buxo et al. erhoben im Jahr 2000 mit Hilfe des SF-36 Daten der HRQoL von US-Patienten mit verschiedenen Dialyseverfahren. Es wurden Daten von 16755 Patienten unter Hämodialyse und 1260 Patienten unter Peritonealdialyse erhoben. Die Ursache für die Niereninsuffizienz wurde nicht berücksichtigt. Die untersuchten Größen waren Alter, Geschlecht, Rasse, Diabetes mellitus und verschiedene Laborvariablen. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse von Patienten unter Hämodialyse im Vergleich zu unserem Fabry-Kollektiv³. Wie zu erwarten, liegen die Werte der Fabry-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion in fast allen Dimensionen über denen der Hämodialyse-Patienten. Bei einer eGFR<60 nähern sich die Werte beider Kollektive deutlich an, besonders in den Dimensionen „GH“ und „VT“. Fabry-Patienten unter RRT jedoch liegen in fast allen Dimensionen z.T. deutlich unter den Werten der Hämodialyse-Patienten, v.a. in „SF“, „BP“, „GH“ und „VT“. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie allein erklärt also nicht die starke Reduktion der Werte bei den Fabry-Patienten unter RRT.

Tab.7**Vergleich SF-36 des Patientenkollektivs mit SF-36 von US-Patienten unter Hämodialyse**

	Hämodialyse	M. Fabry eGFR >60	M. Fabry eGFR < 60	M. Fabry RRT
PF	41,4	85,0	52,5	50,0
RP	33,1	100,0	37,5	0,0
BP	57,2	68,0	41,0	22,0
GH	43,7	57,0	45,0	25,0
VT	44,7	52,5	40,0	30,0
SF	64,1	87,5	75,0	25,0
RE	53,0	100,0	100,0	33,3
MH	68,7	66,0	64,0	44,0

3

6. LIMITATIONEN

Wie in jeder Querschnittsanalyse kann die Richtung von Assoziationen nicht ermittelt werden. Hierfür wäre eine Weiterführung der Analysen im zeitlichen Verlauf notwendig.

Es ist unklar, in wie weit die Erfassung der HRQoL im Rahmen des FAZiT diese selbst beeinflusst. Möglicherweise hat allein die ärztliche Behandlung in einem spezialisierten Zentrum in regelmäßigen Zeitabständen schon eine Änderung der Lebensqualität zufolge, ebenso wie die Enzyersatztherapie oder Schmerztherapie. Beispielsweise zeigte die doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase 3 Studie von Eng et al., dass die Patienten der Kontrollgruppe nach 20 Wochen Behandlung ebenso signifikant weniger Schmerzen erlitten und signifikante Verbesserungen in der „körperlichen Rollenfunktion“ (RP) dokumentierten, so dass hier die Wirkung der ERT nicht vom Placeboeffekt unterschieden werden konnte. In unserer Studie wurden die HRQoL ausgehend vom ersten Besuch im FaZiT ausgewertet, eine Beeinflussung der Ergebnisse allein durch die Betreuung im FaZiT kann somit nahezu ausgeschlossen werden.

In dem von uns untersuchten Kollektiv erhielt zum Zeitpunkt der Datenerfassung kein Patient eine ERT, obwohl dies kein Kriterium zur Aufnahme in die Studie war. Um

den Effekt der ERT genau zu bestimmen, wäre die Untersuchung eines Kollektives nötig, in dem auch Patienten unter ERT enthalten sind. Es gibt inzwischen Studien, die den Effekt der ERT auf die HRQoL untersuchen. Watt et al. untersuchten 2010 den Effekt einer Behandlung mit Agalsidase beta bei Fabry-Patienten und konnten zeigen, dass sich im Verlauf von einem und zwei Jahren bei Männern die körperlichen und psychischen Summenwerte signifikant verbesserten. Bei Frauen zeigten sich Verbesserungen im psychischen Summenwert und in sechs der acht Dimensionen²⁰.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt eine sehr subjektive Größe dar, die von sehr vielen Faktoren beeinflusst wird. Wie sehr die Erkrankung den Einzelnen in seinem Alltag beeinträchtigt hängt beispielsweise davon ab, wie gut er in sein soziales Umfeld integriert ist und daraus Unterstützung erfährt. Morbus Fabry ist eine Erbkrankheit, sodass häufig mehrere Familienmitglieder betroffen sind. Ob dieser Umstand sich positiv oder negativ auf die Lebensqualität auswirkt, wäre noch zu untersuchen. Rückt durch diese Präsenz die Krankheit vielleicht mehr in den Mittelpunkt des Familienlebens und wirkt sich so eher negativ aus, oder können Familien miteinander besondere Strategien entwickeln, besser mit der Krankheit umzugehen?

In dieser Studie wurde der Fokus auf die Nierenfunktion und Schmerzen gelegt. Es gibt jedoch noch eine große Fülle an weiteren Symptomen, die die Patienten belasten und so die Lebensqualität beeinflussen. In einer Studie von Gold et al. konnte gezeigt werden, dass auch eine Anhydrosis zu einer deutlichen Reduktion der HRQoL führen kann⁷.

Zum Beispiel die gastrointestinalen Beschwerden, wie Diarrhoen, könnten die Möglichkeiten des Alltags deutlich einschränken, oder Störungen der Sinnesorgane, wie Tinnitus oder Hörstürze eine große psychische Belastung darstellen. Inwieweit sich die einzelnen Symptome direkt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken und welche Verbesserung durch zielgerichtete Therapieansätze zu erreichen ist, wäre noch zu untersuchen.

7. AUSBLICK

Die Nierenfunktion hat sich in der vorliegenden Arbeit als signifikante Einflussgröße auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt, so dass in der Behandlung von Fabry-Patienten besonderes Augenmerk auf einen Erhalt der Nierenfunktion gerichtet werden sollte, ebenso wie auf eine optimale Schmerztherapie, um den Patienten möglichst Schmerzfreiheit zu ermöglichen. Durch die große Vielfalt an Symptomen und betroffenen Organen ist eine Behandlung der Patienten in spezialisierten, multidisziplinären Zentren sehr sinnvoll, um eine optimale Versorgung möglichst aller Aspekte dieser Erkrankung zu gewährleisten. Dies beinhaltet auch eine psychologische Betreuung. Außerdem ist eine intensive Erforschung anderer Einflussfaktoren und des Effekts der Enzymersatztherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität notwendig.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, die mehrere Organsysteme betrifft und so zu einer Vielzahl an Symptomen führt, die für die Patienten eine große Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Folge haben.

In dieser Querschnittsstudie wurde mit Hilfe des SF-36 Fragebogens die HRQoL in Abhängigkeit der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung in einer Spezialambulanz für M. Fabry untersucht. Außerdem sollten Risikofaktoren für die HRQoL identifiziert werden. Dabei wurden folgende Parameter untersucht: Alter, Geschlecht, Zeit seit Diagnosestellung, vaskuläres Ereignis, Nierenfunktion, Schmerzen, und Schmerztherapie.

Es zeigte sich, dass eine moderat oder stark beeinträchtigte Nierenfunktion mit einer deutlichen Reduktion der HRQoL vergesellschaftet ist. Außerdem waren männliches Geschlecht, Schmerzen und Schmerztherapie signifikant und bedeutend mit niedrigeren Werten in den Dimensionen des SF-36 assoziiert. Im multivariaten Modell stellten sich eine eingeschränkte Nierenfunktion und Schmerzen als die Hauptfaktoren, die mit verringerten Werten in den körperlichen Dimensionen assoziiert waren, heraus. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie hingegen war auch mit reduzierter HRQoL in den mentalen und sozialen Dimensionen assoziiert.

Weitere Aspekte bei der Behandlung von Fabry-Patienten sollten, neben der Enzyersatztherapie, auch die optimale Einstellung der Nierenfunktion, sowie die Ermöglichung von Schmerzfreiheit für den Patienten sein, um so die gesundheitsbezogene Lebensqualität möglichst hoch zu halten.

9. ANHANG

9.1. Abkürzungsverzeichnis

ANOVA:	Analysis of Variance, Varianzanalyse
BMI:	Body Mass Index
BP:	Bodily Pain, körperliche Schmerzen
CKD:	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung
(e)GFR:	(estimated/geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
ERT:	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie
ESRD:	Endstage Renal Disease, terminale Niereninsuffizienz
FAZiT:	Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie Würzburg
GH:	General Health, allgemeine Gesundheitswahrnehmung
GI-Trakt:	Gastrointestinaltrakt
GL-3:	Globotriaosylceramide
HRQoL:	health-related Quality of Life, gesundheitsbezogenen Lebensqualität
ICD:	implantable cardioverter-defibrillator
IQOLA:	International Quality of Life Assessment Group
KHK:	koronare Herzkrankheit
KTx:	Kidney Transplantation, Nierentransplantation
MCS:	Mental Component Summary, psychischer Summenwert
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MH:	Mental Health, psychisches Wohlbefinden
MOS:	Medical Outcome Study
n:	Anzahl
PCS:	Physical Component Summary, körperlicher Summenwert
PF:	Physical Functioning, körperliche Funktionsfähigkeit
RE:	Role Emotional, emotionale Rollenfunktion
RP:	Role Physical, körperliche Rollenfunktion
RRT:	Renal Replacement Therapy, Nierenersatztherapie
SF:	Social Functioning, soziale Funktionsfähigkeit
SF-36:	Short Form 36 Health Survey
TIA:	transitorische ischämische Attacke

VAS: visuelle Analogskala
vgl: vergleiche
VT: Vitality, Vitalität

9.2. Literaturangaben

1. Angst, F.; Aeschlimann, A.; Stucki, G. (2001): Smallest Detectable and Minimal Clinically Important Differences of Rehabilitation Intervention With Their Implications for Required Sample Sizes Using WOMAC and SF-36 Quality of Life Measurement Instruments in Patients With Osteoarthritis of the Lower Extremities. In: *ARTHRITIS CASE& RESEARCH* (45), S. 384–391.
2. Bullinger, M.; Kirchberger, I.; Ware, J. (1995): Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In: *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaft* 3 (1), S. 21–36.
3. Diaz-Buxo, J.A; Lowrie, E.G; Lew, N.L; Zhang, H.; Lazarus, J.M (2000): Quality-of-Life Evaluation Using Short Form 36: Comparison in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. In: *American Journal of Kidney Disease* 35 (2), S. 293–300.
4. Ellert, U.; Bellach, B.-M (1999): Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey-Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. In: *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2), S. 184–190.
5. Franke, Gabriele Helga; Reimer, Jens; Philipp, Thomas; Heemann, Uwe (2003): Aspects of quality of life through end-stage renal disease. In: *Quality of Life Research* 12 (2), S. 103–115.
6. Godemann, F.; Butter, C.; Lampe, F.; Linden, M.; Werner, S.; Behrens, S. (2004): Determinants of the quality of life (QoL) in patients with an implantable cardioverter/defibrillator (ICD). In: *Quality of Life Research* 13 (2), S. 411–416.
7. Gold, K.F; Pastores, G.M; Botteman, M.F; Yeh, J.M; Sweeney, S.; Aliski, W.; Pashos, C.L (2002): Quality of life of patients with Fabry disease. In: *Quality of Life Research* 11 (4), S. 317–327.
8. Hoffmann, Björn; Mayatepek, Ertan (2009): Morbus Fabry- oft gesehen, selten erkannt. In: *Deutsches Ärzteblatt* 106 (26), S. 440–447.
9. Hollak, C.E.M; Vedder, A.C; Linthorst, G.E; Aerts, J.M.F.G (2007): Novel therapeutic targets for the treatment of Fabry disease. In: *Expert Opinion* 11 (6), S. 821–833.
10. Levey, A.S; Coresh, J.; Balk, E.; Kausz, A.T; Levin, A.; Steffes, M.W et al. (2003): National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification, and Stratification. In: *Annals of Internal Medicine* 139 (2), S. 137–147.
11. Masek, B.J; Sims, K.B; Bove, M.C; Korson, M.S; Short, P.; Norman, D.K (1999): Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. In: *Quality of Life Research* 8, S. 263–268.
12. Miners, A.H; Holmes, A.; Sherr, L.; Jenkinson, C.; MacDermot, K.D (2002): Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. In: *Quality of Life Research* 11, S. 127–133.
13. Niemann, Markus (2009): Der Einfluss langjähriger Enzymersatztherapie auf die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit Morbus Fabry. Dissertation. Julius-Maximilians-Universität, Würzburg. Medizinische Fakultät. Online verfügbar unter <http://www.opus-bayern.de/uni-wuerzburg/volltexte/2009/3571/>, zuletzt geprüft am 19.01.2011.
14. Schoser, Benedikt; Sommer, Claudia; Dingermann, Theo (2009): Morbus Pompe und Morbus Fabry. Seltene therapierbare Stoffwechselerkrankungen mit Bedeutung für den Neurologen. In: *Psychopharmakotherapie* 16 (5), S. 192–197.
15. Stevens, L.A; Coresh, J.; Greene, T.; Levey, A.S (2006): Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. In: *N. Engl. J Med* (354), S. 2473–2483.
16. Strotmann, J.; Weidemann, F.; Breunig, F.; Knoll, A.; Wanner, C.; Ertl, G. (2005): Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? In: *Zeitschrift für Kardiologie* 94 (9), S. 557–563.

17. Suenkeler, Inga H.; Nowak, Margarete; Misselwitz, Björn; Kugler, Christof; Schreiber, Wolfgang; Oertel, Wolfgang H.; Back, Tobias (2002): Timecourse of health-related quality of life as determined 3, 6 and 12 months after stroke. Relationship to neurological deficit, disability and depression. In: *Journal of Neurology* 249 (9), S. 1160–1167.
18. Thomaidis, Thomas; Relle, Manfred; Reinke, Joerg; Beck, Michael; Schwarting, Andreas (2009): Wirkung der Enzymersatztherapie (ERT) auf die Nierenfunktion von Patienten mit Morbus Fabry. In: *Medizinische Klinik* 104 (9), S. 699–703.
19. Torrance, N.; Smith, B.H; Lee, A.J; Aucott, L.; Cardy, A.; Bennett, M.I (2009): Analysing th SF-36 in population-based research. A comparison of methods of statistical approaches using chronic pain as an example. In: *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 15, S. 328–334.
20. Watt; Burlina; Cazzorla; Schönfeld; Banikazemi; Hopkin et al. (2010): Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. In: *Genetics IN Medicine* 12 (11), S. 703–712.
21. Weidemann, F.; Breunig, F. (2008): Kardiale Beteiligung beim Morbus Fabry. In: *Medizinische Klinik* 103 (3), S. 161–165.
22. Wilcox, W.R; Banikazemi, M.; Guffon, N.; Waldek, S.; Lee, P.; Linthorst, G.E et al. (2004): Long-term Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. In: *The American Society of Human Genetics* (75), S. 65–74.
23. Yasuda, M.; Shabbeer, J.; Benson, S.D; Maire, I.; Burnett, R.M; Desnick, R.J (2003): Fabry Disease: Characterization of α -Galactosidase A Double Mutations and the D313Y Plasma Enzyme Pseudodeficiency Allele. In: *HUMAN MUTATION* 22, S. 486–492.

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Wanner für das Überlassen des Themas, die schnelle Korrektur, sowie die freundliche Unterstützung auch über diese Arbeit hinaus.

Für die ausgezeichnete Betreuung während dieser Arbeit bedanke ich mich besonders bei Dr. med. Frank Breunig und Dr. med. Martin Wagner. Sie haben mich tatkräftig unterstützt und waren bei Problemen jederzeit erreichbar.

Mit viel Rat und Tat standen mir Dr. med. Dorothee Schönfeld und Irina Davydenko zur Seite- Vielen Dank dafür!

Außerdem gilt mein Dank meinen Eltern, meinem Patenonkel und meinem Mann für die finanzielle, moralische und technische Unterstützung während meines Studiums und dieser Arbeit.