

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

**Nutzen eines implantierten Event Recorders zur Detektion von klinisch  
relevanten Rhythmusstörungen  
bei Patienten mit fortgeschrittener  
Fabry - Kardiomyopathie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Thomas Brunner

aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2016

Referent: Prof. Dr. Frank Weidemann

Korreferent: Prof. Dr. med Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Arzt

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Morbus Fabry .....	1
1.1.1 Geschichtliches.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	3
1.1.3 Genetik .....	5
1.1.4 Symptome und Klinik .....	6
1.1.5 Diagnostik .....	9
1.1.6 Therapie.....	10
1.1.7 Fabry- Kardiomyopathie .....	12
2. Zielsetzung.....	13
2.1 Fragestellung: Nutzen von implantierbaren Eventrecordern.....	13
3. Studienpopulation und Studienprotokoll.....	14
4. Methoden.....	16
4.1 Echokardiografie .....	16
4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) .....	17
4.3 Ruhe und 24h-EKG .....	18
4.3.1 Ruhe - EKG .....	18
4.3.2 Langzeit - EKG.....	20
4.4 Event Recorder .....	21
4.4.1 Technische Daten.....	21
4.4.2 Implantation und Nachkontrolle.....	22
4.5 Statistische Analyse .....	23
5. Ergebnisse .....	24
5.1 Studienteilnehmer .....	24
5.2 Bildgebung .....	26
5.2.1 Echokardiographie.....	26
5.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie .....	27
5.3 Elektrokardiogramm .....	28
5.3.1 Ruhe - EKG .....	28
5.3.2 24 - Stunden EKG .....	29

5.4 Event Recorder: .....	30
5.4.1 Übersicht.....	30
5.4.2.3 Vorhofflimmern / Vorhofflattern .....	34
5.4.2.4 Ventrikuläre Tachykardien .....	35
6. Diskussion .....	37
6.1 Rhythmusstörungen bei der Fabry Kardiomyopathie.....	38
6.2 Klinische Bedeutung.....	41
6.3 Limitationen.....	42
6.4 Schlussfolgerung .....	44
7. Anhang.....	47
7.1. Literaturverzeichnis .....	47
7.2 Abbildungsverzeichnis .....	53
7.3 Tabellenverzeichnis.....	53

## 1. Einleitung

### 1.1 Morbus Fabry

#### 1.1.1 Geschichtliches

Die Fabry - Anderson - Krankheit wurde 1898 zeitgleich von zwei unabhängigen Ärzten, Johannes Fabry in Deutschland und Williams Anderson in England, beschrieben.

Johannes Fabry war ein deutscher Dermatologe am städtischen Krankenhaus in Dortmund. Dort beschrieb er in seinem Artikel einen 13 Jahre alten Jungen, der in seinem 9. Lebensjahr kleine Knötchen in der linken Kniekehle entdeckte. Der Ausschlag breitete sich binnen mehrerer Jahre über die Oberschenkel bis hin zum Stamm aus. Diesen Ausschlag mit "multiplen, indolenten Bubonen der Leiste, des Nackens und des Halses", beschreibt Fabry als das Krankheitsbild "*Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)*".<sup>1</sup>

## Ein Beitrag zur Kenntniss der *Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)*.

Von

Dr. med. **Joh. Fabry** in Dortmund.

(Hierzu Tafel VII—X.)

**Abbildung 1** - Originaltitel von Fabry, Dortmund 1898

William Anderson war zur gleichen Zeit englischer Professor für Anatomie an der *Royal Academy* und Professor für Chirurgie und Pathologie. Er publizierte 1898 den Artikel "A Case of Angeio-Keratoma" in "The British Journal of Dermatology" über einen 39 Jahre alten Patienten, der Neurome an den Oberschenkeln und "Angiomata" am Körperstamm sowie an den proximalen Extremitäten aufweist. Des Weiteren beschreibt er eine durchgemachte Salmonella Typhi Infektion, eine rektale Blutung, Varikosis und eine leichte Albuminurie<sup>2</sup>.

# THE BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY.

APRIL, 1898.

---

A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."\*

BY WILLIAM ANDERSON, F.R.C.S.

**Abbildung 2** - Originaltitel von Anderson, London 1899

Erst 1947 gelang es durch Autopsie an zwei Patienten der Ursache dieser Erkrankung näher zu kommen. Histopathologisch fanden sich im gesamten Körper des Patienten Fetteinlagerungen in den Blutgefäßen<sup>3</sup>. Allerdings stellte sich erst 1963 heraus, dass es sich bei dem Fett hauptsächlich um "Globotriaosylceramide" handelt. Diese werden auch Ceramidtrihexoside bzw. GL - 3 sowie Lyso - Gb3 genannt<sup>4,5</sup>.

Fast weitere 7 Jahre dauerte es, bis im Jahr 1970 das verantwortliche Enzym gefunden werden konnte, welches für die Anhäufung der GL-3 verantwortlich ist. Es handelt sich um Galaktosylhydrolasen, welche terminale  $\alpha$  - D - Galaktosereste von Glykolipiden und Glykoproteinen abspalten<sup>6</sup>. Dass es zwei

Isoenzyme der  $\alpha$  - Galaktosidase gibt, fand eine Arbeitsgruppe in den USA 1978 heraus, die an menschlichen Plazenten forschte. Sie konnten die Isoenzyme  $\alpha$  - Galaktosidase A und B isolieren und nachweisen, dass die  $\alpha$  - Galaktosidase A maßgeblich für die Hydrolyse der Ceramidtrihexoside verantwortlich ist<sup>7</sup>. Man begann nun die  $\alpha$  - Galaktosidase A aufwendig aus humanen Plazenten zu isolieren und führte die ersten Enzymersatztherapien durch<sup>8</sup>.

Durch die Gen-Sequenzierung im Jahr 1989 konnte man erstmals Mutationen in der DNA - Sequenz nachweisen und darstellen<sup>9</sup>. Dies ermöglichte zeitgleich die Herstellung rekombinanter DNA, die über Vektoren in Bakterien eingebracht wurden<sup>10</sup>. Dadurch war man in der Lage  $\alpha$  – Galaktosidase A gentechnisch in größeren Mengen zu synthetisieren.

Heute gewinnt man das Enzym aus den Ovarien des chinesischen Hamsters<sup>11</sup>, Genzyme Corporation produziert Fabrazym auf diese Weise, während Shire Pharmaceuticals (Replagal) eine menschliche Fibroblastenzellreihe nutzt um das Enzym zu amplifizieren<sup>12</sup>.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Angaben sind in der Geschichte uneinheitlich. Eine Studie in den Niederlanden ergab eine Prävalenz von 0,21 / 100'000 Geburten<sup>13</sup>, in Australien beobachtet man 0,85/100'000 Geburten<sup>14</sup> und eine neuere Studie aus Italien zeigte eine Prävalenz von bis zu 32 /100'000 Geburten.<sup>15</sup> Das lässt die Vermutung zu, dass der Morbus Fabry nicht so selten ist, wie bisher angenommen. Dennoch sind männliche Fabry Patienten bei Diagnosestellung durchschnittlich bereits 28,6 Jahre alt<sup>14</sup>. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur richtigen Diagnosestellung dauert es bei Männern im Schnitt 13,7 Jahre, während es bei Frauen sogar 16,7 Jahre sind<sup>16</sup>. Diese lange Latenz ist den Besuchen anderer Fachärzte, wie Internisten, Pädiater, Orthopäden, Dermatologen, damit verbundenen Fehldiagnosen und letztendlich falsch durchgeführte Therapien geschuldet<sup>17</sup>.



**Tabelle 1** - Fehldiagnosen bei M. Fabry

Symptome	Fehldiagnose	Behandlung der Symptome
Akroparästhesien	Rheumatisches Fieber	Analgetika
	Kryptogen	Keine
	Virale Erkrankung	
	Psychogen	
	Rheumatismus	
	Gichtarthritis	Allopurinol
	Senkfüße	
	Wachstumsschmerzen	
	Knochenprobleme	
	Kreislaufprobleme	Katecholamine
	Brucellose	Antibiotika
	Raynaud Syndrom	
Abdominelle Schmerzen	Lebensmittelintoxikation	Diät
	Unspezifische Schmerzen	Analgetika
	Gallensteine	Cholezystektomie
	Leberinsuffizienz	
	Gastroösophagealer Reflux	
	Dyspepsie	Ranitidin - MCP
	Parasiten	
	Bulimie	Psychotherapie
Angiokeratome	Luftfeuchtigkeit	Vermeidung von kalten Temperaturen und hoher Luftfeuchtigkeit
	Gefäßbrüchigkeit	
	Petechien	
Hypohydrose	Drüsenblockade	
	Normalvariante	
Schlaganfall	Idiopathisch	keine
Vertigo	Alkoholintoxikation	Magenspülung

Tabelle 1 gibt einen Überblick über häufige Symptome, die Fehldiagnosen und die daraus abgeleitete Therapie, modifiziert nach Marchesoni, C. L<sup>17</sup>.

### 1.1.3 Genetik

Der Morbus Fabry ist eine X - chromosomal rezessiv vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine Genmutation verursacht wird<sup>18</sup>. Das Gen sitzt auf dem langen Arm des X - Chromosoms am Locus Xq22 und kodiert für das Enzym  $\alpha$  - Galactosidase A (auch genannt Ceramidtrihexosidase). Es ist ein 12 kilobasen langes Homodimer mit 7 Exons unterschiedlicher Länge. In jedem Exon wurden verschiedene Mutationen gefunden, die den M. Fabry auslösen können<sup>19</sup>.

Obwohl es eine X - chromosomal rezessive Erkrankung ist, werden auch bei heterozygoten Frauen die typischen Symptome beobachtet. Allerdings manifestiert sich die Krankheit erst in einem späteren Lebensabschnitt und in einer mildereren Verlaufsform<sup>20</sup>. Man geht davon aus, dass die zufällige X - Inaktivierung der verschiedenen Zellen, entsprechend der Lyon - Hypothese, der Grund hierfür ist<sup>21</sup>.

Das Enzym  $\alpha$  - Galactosidase A ist eine lysosomale Hydrolase, die  $\alpha$  - D - Galaktosereste von Glykosphingolipiden abspaltet<sup>22</sup>.

Beim Morbus Fabry ist vor allem das Sphingolipid Globotriaosylceramid (auch genannt Ceramidtrihexosid) ausschlaggebend. Glykosphingolipide sind Bestandteile der Plasmamembran, die in den Lysosomen nach Internalisierung, durch Endozytose, degradiert werden. Die verminderte oder fehlende Aktivität dieses Enzyms führt zu einer progressiven Akkumulation in verschiedenen Geweben<sup>23</sup>.

Wie viele lysosomale Enzyme wird auch die  $\alpha$  - Galaktosidase A im rauen endoplasmatischen Retikulum synthetisiert. Im Golgi - Apparat wird sie mit Mannose - 6 - Phosphat - Resten modifiziert.

Diese Mannose - 6 - Phosphat - Seitenketten werden durch zwei Enzyme gebildet. Zuerst hängt die N - Acetylglucosamin - 1 - Phosphotransferase das N - Acetylglucosamin - 1 - Phosphat an eine C6-Hydroxylgruppe der Mannose an. Im zweiten Schritt werden durch die  $\alpha$  - N - Acetylglucosaminidase die N - Acetylglucosamin - Reste wieder abgeschnitten. Übrig bleibt Mannose - 6 - Phosphat, welches als Merkmal für den Transport in die Lysosomen dient.

Mannose - 6 - Phosphat bindet im Golgi - Apparat an den entsprechenden Mannose - 6 - Phosphat - Rezeptor und wird über Vesikeln zu den Lysosomen transportiert.<sup>24</sup>

Mannose - 6 - Phosphat - Rezeptoren sind ebenfalls in der Plasmamembran lokalisiert. Die fälschlicherweise exozytierten lysosomalen Enzyme binden an diesen Rezeptoren und werden über den Endozytoseweg den Lysosomen wieder zugeführt. Dies ist auch der Weg, den sich die Enzymersatztherapie zu Nutze macht<sup>25</sup>.

#### **1.1.4 Symptome und Klinik**

Da der Morbus Fabry durch einen angeborenen Enzymdefekt verursacht wird, beginnt die Akkumulation der Glykosphingolipide bereits in Utero<sup>26</sup>. Die ersten Beschwerden werden bei homozygoten Patienten in einem Alter zwischen 4 - 6 Jahren beschrieben<sup>26-28</sup>. Grob lässt sich der klassische Verlauf in drei Phasen einteilen<sup>29</sup>

In der ersten Phase treten unspezifische Symptome wie Akroparästhesien auf begleitet von Schmerzen an Händen und Füßen, ausgelöst durch Stress, Hitze oder Müdigkeit<sup>28</sup>. Durch eine Biopsie des Nervus Suralis konnte gezeigt werden, dass eine ausgeprägte Reduktion der kleinen myelinisierten und unmyelinisierten Nervenfasern für die Missempfindungen verantwortlich ist<sup>30</sup>.

Das häufigste Frühsymptom stellen die Angiokeratome dar. Sie sind typischerweise periumbilikal, im Intimbereich, oder am Gesäß lokalisiert<sup>31</sup>. Histologisch handelt es sich um ektatische Kapillaren und blutgefüllte Hohlräume, die sich insbesondere im Stratum papillare befinden<sup>32</sup>.

Ebenfalls sehr verbreitet bei Patienten mit Morbus Fabry ist die Hypohydrose. Eine Studie mit 35 Kinder zeigte, dass über 95% der männlichen Probanden eine reduzierte Schweißproduktion aufwiesen<sup>33</sup>. Gestörte autonome Reflexe oder Fetteinlagerungen in den Schweißdrüsen werden als mögliche Ursache in Betracht gezogen<sup>30</sup>. Daneben werden auch gastrointestinale Beschwerden

beobachtet. Häufig sind postprandiale Schmerzen und Völlegefühl, begleitet von reger Darmtätigkeit bis hin zu Diarrhoen<sup>34</sup>.

Auch Augenbeteiligungen kommen in 75% der Fälle vor<sup>35</sup>. Hierbei handelt es sich um wirbel - oder palmenblattartige Muster auf der Kornea, sogenannte "cornea verticillata" <sup>36</sup>. Das Vorhandensein einer solchen Keratopathie weist mit hoher Sensitivität und Spezifität auf die Diagnose eines Morbus Fabry hin<sup>37</sup>.

Die zweite Phase beginnt oft im jungen Erwachsenenalter<sup>29</sup>.

Die Akkumulation der Glykosphingolipide führt zunächst zu Dysfunktion einzelner Zellen<sup>38</sup>. Bei fortschreitender Erkrankung, wenn größere Zellverbände betroffen sind, resultiert daraus eine Gewebeschädigung. Häufiges Frühzeichen einer Nierenschädigung ist beispielsweise eine asymptomatische Proteinurie<sup>25</sup>.

Die Zellschädigung in der Niere betrifft zuerst die Podozyten und ist auf Ablagerung der Glykosphingolipide zurück zu führen. Mit steigendem Alter nimmt auch der Ceramidtrihexosidanteil im Gefäßendothel, dem Mesangium sowie dem Interstitium so weit zu, dass es in der dritten bis fünften Lebensdekade zum Nierenversagen kommt<sup>39</sup>.

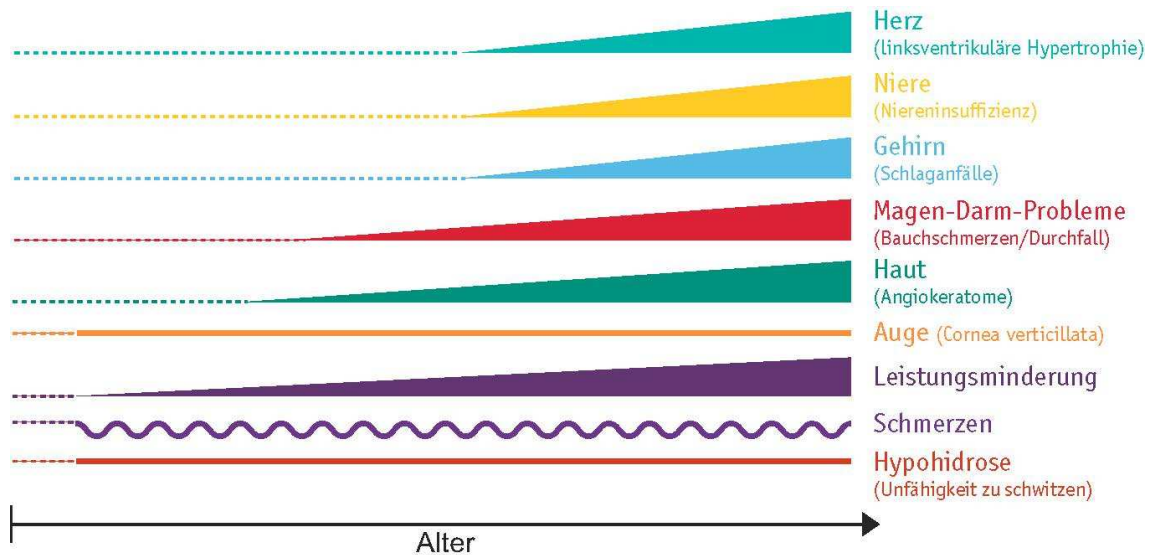
Die Manifestation von Organschäden stellt die dritte Phase der Erkrankung dar<sup>29</sup>. Zusätzlich können zerebrovaskuläre Ereignisse dazukommen<sup>40</sup>. Hemiparesen, Ataxien, Schwindel und Diploidie sind einige der möglichen Komplikationen des M. Fabry<sup>40</sup>.

Ebenfalls wird eine kardiale Beteiligung von mehreren Autoren beschrieben.<sup>41-43</sup>

Es konnte gezeigt werden, dass sich in vielen kardialen Zellen vermehrt Lyso - Gb3 ablagert. Das Hauptproblem ist die daraus resultierende Hypertrophie des linken Ventrikels, sowie eine zunehmende intramurale Fibrosierung. Diese Areale können Entstehungsort von potentiell lebensbedrohlichen Arrhythmien sein<sup>44</sup>. In Summe spricht man von der Fabry - Kardiomyopathie<sup>45</sup>.

Einen Überblick über die verschiedenen Organbeteiligungen gibt folgende Abbildung.

## Organbeteiligung bei Morbus Fabry



**Abbildung 3** - zeigt ein vereinfachtes Modell der Organbeteiligung des M. Fabry<sup>46</sup>

(mit freundlicher Genehmigung von Sanofi Genzyme)

Da die Ablagerung in vielen unterschiedlichen Zellen vorkommt kann der Morbus Fabry als eine Multisystemerkrankung angesehen werden.<sup>47</sup>

Auf Grund dieser Multiorganbeteiligung sinkt die Lebenserwartung von homozygoten Patienten um ca. 20 Jahre und bei heterozygoten Patientinnen um ca. 15 Jahre<sup>16</sup>. Für diese Reduktion sind hauptsächlich kardiale, sowie renalen Komplikationen verantwortlich<sup>48</sup>.

### 1.1.5 Diagnostik

Weißt ein Patient die typischen Angiokeratome auf und zeigt er zusätzlich noch Symptome wie Akroparästhesien, Dyshidrose, gastrointestinale Beschwerden oder eine Cornea verticillata, liegt der Verdacht nahe, dass es sich um die Fabry Krankheit handelt. Wenn viele klinischen Symptome bei einem Patienten vorliegen, sollte man weitere Diagnostik betreiben, um den Verdacht zu erhärten. Dazu gehört neben den routinemäßigen Laborwerten, die Aufschluss über die Nierenfunktion geben, auch die qualitative Untersuchung des Urins selbst. Eine Studie konnte zeigen, dass der Serum - Kreatininwert keinen Anhaltspunkt für bereits bestehende Nierenschäden liefert. Besser ist es, die Nierenfunktion anhand der GFR sowie der 24h - Kreatinin - Clearance abzuschätzen. Ebenfalls herangezogen werden kann die Untersuchung des 24h Sammelurins auf Albumin<sup>49</sup>.

Zur Beurteilung der kardialen Manifestation eignen sich bildgebende Verfahren. Die linksventrikuläre Hypertrophie kann mit mehreren nicht invasiven Methoden wie der Magnetresonanztomographie oder der Sonographie bestimmt werden. Die Methode der Wahl im klinischen Alltag ist die transthorakale Echokardiographie. Mit ihr kann man sämtliche klinisch relevanten Werte erheben. Dazu zählen die Größe der Atrien und der Ventrikel, sämtliche Wandstärken und Flussgeschwindigkeiten bis hin zu der Verformbarkeit der Myokards (Strain)<sup>50</sup>. Die Klappenstrukturen können ebenfalls bestimmen werden<sup>51</sup>.

Für die Detektion einer Fibrosierung des Herzmuskels, sowie die Bestimmung der Herzmasse steht die Magnetresonanztomographie zur Verfügung<sup>52</sup>. Diese liefert zusätzlich Informationen über die Wandstärken, die Ejektionsfraktion und gibt Auskunft über die Herzgeometrie<sup>53</sup>.

Im EKG sind im fortgeschrittenen Stadium oft die typischen Zeichen der Hypertrophie, als positiver Sokolow - Lyon - Index, sichtbar. Eine Studie aus der Schweiz konnte außerdem beschleunigte Depolarisationsintervalle (verkürzte P- Wellen und QRS-Zeiten) sowie eine gesteigerte Repolarisation (verkürzte

QT / QTc Zeiten) im EKG nachweisen<sup>54</sup>. Des Weiteren werden Arrhythmien verschiedenster Art beobachtet<sup>55</sup>.

Die endgültige Sicherung der Diagnose erfolgt durch die Bestimmung der Enzymaktivität der  $\alpha$  - Galaktosidase A in Leukozyten. Durch die DNA-Sequenzierung kann man die Gene des Enzyms molekulargenetisch analysieren, etwaige Mutationen nachweisen und somit ebenfalls die Diagnose sichern<sup>56</sup>. Dies ist vor allem bei der Diagnostik heterozygoten Patientinnen sehr hilfreich, da durch die Restaktivität des Enzyms die typischen Krankheitssymptome erst mit einer gewissen Latenz und oft in abgeschwächter Form auftreten<sup>20</sup>. Bis heute wurden bereits über 600 verschiedene Mutationen im Gen der Galactosidase A nachgewiesen<sup>57</sup>. Unabhängig der auslösenden Mutation existiert nur eine kausale Therapie: die Enzymersatztherapie.

### **1.1.6 Therapie**

Vor Einführung der Enzymersatztherapie war nur eine symptomatische Therapie möglich. Die neuropathischen Schmerzen sowie die Akroparästhesien versuchte man mit der Langzeitgabe von Na<sup>+</sup> - Kanal - Blockern wie Carbamazepin oder Phenytoin zu therapieren. Bei vielen Patienten bewirkte dies auch eine moderate Reduktion der Schmerzen. Es bewirkte allerdings auch eine Verschlimmerung der bereits existierenden Beschwerden<sup>58</sup>. Die Magenentleerung versuchte man mit Metoclopramid zu verbessern und die Dyspepsie mit H2-Blockern zu therapieren. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass über 85% der Patienten eine klinische Verbesserung aufwiesen<sup>59</sup>. Zur Behandlung der Proteinurie, welche auch bei Morbus Farby im Spätstadium auftritt, wurden klassischerweise ACE - Inhibitoren sowie AT1 - Blocker benutzt<sup>60</sup>. Ist der Nierenschaden allerdings soweit fortgeschritten, dass die Medikamente alleine nicht mehr ausreichen, musste hämodialysiert werden<sup>61</sup>. Außerdem zog man bei geeigneten Patienten die Möglichkeit einer Nierentransplantation in Betracht<sup>61, 62</sup>. ACE - Inhibitoren kamen auch bei einer kardialen Manifestation zum Einsatz<sup>63</sup>, während bei pectanginösen

Beschwerden eine konventionelle antianginöse Therapie eingeleitet wurde. Eine Marcumartherapie wurde bei Vorhofflimmern begonnen und eine ICD Implantation sollte einen plötzlichen Herztod verhindern<sup>64</sup>.

Seit 2001 steht das rekombinate, humane  $\alpha$  - Galaktosidase Enzym für die Therapie des Morbus Fabry zur Verfügung<sup>65</sup>. In mehreren Studien konnte die Effektivität der Enzyersatztherapie gezeigt werden<sup>66-68</sup>. Während der Behandlung verbesserten sich die gastrointestinalen Beschwerden, die Schweißproduktion erhöhte sich und die neuropathischen Schmerzen waren regredient. So zeigte die Studie auch den signifikanten Rückgang der linksventrikulären, enddiastolischen Wandstärke von  $11,7 \pm 1,0$  mm auf  $10,7 \pm 0,7$  mm nach  $23 \pm 8$  Monaten Enzyersatztherapie<sup>66</sup>. Weitere positive Effekte sind eine gesteigerte Ejektionfraktion, eine verbesserte systolische, sowie diastolische Funktion sowie eine Abnahme der linksventrikulären Wandstärken<sup>55</sup>. Auch konnte bei 69% der Patienten nach nur 20 Wochen Therapie den fast vollständigen Abbau der Globotriaosylceramide im renalen Endothel gezeigt werden<sup>68</sup>.

Eine weitere Studie über 5 Jahre belegte ebenfalls den positiven Langzeiteffekt der Enzyersatztherapie. Es zeigten sich verbesserte kardiale und renale Funktionen, sowie eine deutlich gesteigerte Lebensqualität<sup>69</sup>. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass diese Verbesserungen nur in einem frühen Stadium des Morbus Fabry auftreten. Mit der Progression der Erkrankung nimmt dieser Effekt wieder ab. So zeigte eine andere Studie bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Fabry - Kardiomyopathie, dass die linksventrikuläre Hypertrophie unter Enzyersatztherapie zwar etwas regredient ist, die linksventrikuläre Funktion sich jedoch nicht verbessert<sup>70</sup>.



### 1.1.7 Fabry- Kardiomyopathie

Wie oben bereits erwähnt, besteht beim Morbus Fabry typischerweise eine kardiale Beteiligung. Klinisch werden die männlichen Patienten bereits um das 30. Lebensjahr auffällig.

In fast allen kardialen Zellen kann eine Ablagerung von Lyso - Gb3 nachgewiesen werden. Allerdings fanden sich die höchsten Konzentrationen in den Zellen der Mitralklappe sowie im Myokard des linken Ventrikels<sup>71</sup>. Diese Akkumulation äußert sich als zunehmenden Wandverdickung, die sich zunächst als hypertrophe Kardiomyopathie maskiert. In der Regel findet man eine konzentrische, linksventrikuläre Hypertrophie<sup>72</sup>, wobei die Ejektionsfraktion allerdings nicht reduziert ist<sup>73</sup>. Herzinsuffizienz, Mitralsegelprolaps sowie Störungen im Reizleitungssystem mit Tachyarrhythmien und Repolarisationsstörungen gehören ebenfalls zu den typischen Merkmalen im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung<sup>74</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Verlauf eine myokardiale Fibrosierung stattfindet, die die Endstufe der Organbeteiligung darstellt<sup>75</sup>.

Durch i.v. Applikation von Gadolinium - Verbindungen, die als Magnetresonanztomographie - Kontrastmittel genutzt werden, war es erstmals möglich fibrotische Areale sichtbar zu machen. Dies beruht auf einer verzögerten Auswaschung des Kontrastmittels im Kollagen des Myokards, dem sogenannten "Late - Enhancement" <sup>76</sup>. Typischerweise befindet sich diese späte Signalanhebung im Bereich der inferolateralen Wand des linken Ventrikels. Diese Fibrosierung hat vor allem im fortgeschrittenen Stadium häufig Wandbewegungsstörungen und Ausdünnungen des betroffenen Bereichs zu Folge <sup>77</sup>.

## **2. Zielsetzung**

### **2.1 Fragestellung: Nutzen von implantierbaren Eventrecordern**

Beim Morbus Fabry kommt es regelmäßig zu kardialen Manifestationen. Zahlreiche Studien beschreiben die strukturellen Veränderungen am Myokard und die damit verbundenen neu aufgetretenen Rhythmusstörungen. Die exakte Prävalenz der verschiedenen Störungen in einem Patienten ist nicht genau bekannt. Lediglich die Art der Rhythmusanomalie konnte man im Verlauf der Jahre erfassen. Jedoch kommen diese verfügbaren Daten nur aus Ruhe - EKG - Ableitungen sowie von 24h - EKG - Messungen. Allerdings erfasst man durch diese Art der Diagnostik nur einen kleinen Ausschnitt vom Gesamtbild, der ohne pathologischen Befund sein kann. Eine Studie belegte den Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Beobachtungszeitraums von 24 Stunden auf 7 Tage und den damit verbundenen signifikanten Zuwachs der Detektionen von Rhythmusstörungen<sup>78</sup>. Möglich war dies durch den Einsatz von implantierbaren Analysegeräten, den sogenannten "Implantable cardiac monitors", die auch Event Recorder genannt werden. Dieses diagnostische Instrument sollte daher auch bei Patienten mit einer Fabry Kardiomyopathie zu Gute kommen.

Unklar ist jedoch, ob der Event Recorder bei diesen Patienten geeignet und von Nutzen ist, um Vorhofflimmern, Bradykardien, Asystolien oder ventrikuläre Tachykardien zu detektieren und die Häufigkeit dieser Ereignisse registrieren zu können.

### 3. Studienpopulation und Studienprotokoll

Die Erfassung möglicher Studienteilnehmer begann im Juni 2012 und endete im September 2014. Insgesamt wurden 120 Patienten mit einer Fabry - Kardiomyopathie in den Fabry Zentren Würzburg und Berlin erfasst.

Einschlusskriterien der Studie waren:

- genetisch gesicherte Fabry Krankheit
- Zeichen der schweren linksventrikulären Fibrose
- keine vorbeschriebenen klinisch - relevanten Arrhythmien in 24 h-EKGs
- gut vertragene Enzyersatztherapie über mindestens 12 Monate
- Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien der Studie waren:

- Antikoagulationstherapie, auf Grund von bestehendem Vorhofflimmern
- Implantierter Schrittmacher / Cardioverter- Defibrillator (ICD)
- Dokumentierte Vorhofflimmerepisoden oder ventrikuläre Tachykardie Episoden in der Vergangenheit

Wir definierten schwere Fibrose als das Vorhandensein des sogenannten "Late Enhancement" in mindestens zwei benachbarten Segmenten, welches durch die kardiale Magnetresonanztomographie bestimmt wird. Weiterhin als Wandbewegungsstörung, die kombiniert mit einer Wandausdünnung in mindestens zwei benachbarten Segmenten vorkommt. Zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung, als Ursache für die Wandbewegungsstörung wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Generell wurden alle Patienten, die Symptome einer koronaren Herzerkrankung zeigten, zumindest einmalig einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, um diese auszuschließen.

Des Weiteren definierten wir die klinisch- relevanten Arrhythmien wie folgt:

- Bradykardien, die tagsüber mit Frequenzen unter 40 Schlägen pro Minute auftraten und die eine Schrittmachertherapie induzierten
- ventrikuläre Pausen, die tagsüber länger als 3 Sekunden andauerten, die ebenfalls eine Schrittmachertherapie induzierten
- ventrikuläre Tachykardien, anhaltend (>30 s) bzw. nicht anhaltend (<30 s), die potentiell mit einer ICD-Implantation behandelt werden
- Vorhofflimmern, das mindestens 3 Minuten andauerte und eine orale Antikoagulation nach sich zog<sup>79, 80</sup>

Zu Beginn der Studie wurde bei allen Patienten der aktuelle Status mittels einer körperlichen Untersuchung, einer Echokardiographie, einem 24 Stunden EKG sowie einer kardialen Magnetresonanztomographie erhoben und dokumentiert. Im Anschluss erfolgte die Implantation des Event Recorders.

Jährliche Kontrolluntersuchungen führte man in gleicher Weise durchgeführt. Die Patienten wurden gebeten, so oft wie möglich, die Daten via Telemetrie an die integrierte Internetplattform zu senden. Ein Grund hierfür ist, nach ärztlicher Auswertung der Daten, schnellst möglich auf eventuelle Veränderungen reagieren zu können. Ein weitere Grund ist die begrenzte Kapazität des internen Speichers und der somit drohende Verlust der Datenaufzeichnung.

Wenn die Therapie auf einen Schrittmacher oder ICD eskaliert werden musste, explantierte man zuvor den Eventrecorder

Entsprechend der Vereinbarung von Helsinki willigten alle Patienten, nach vorheriger Aufklärung, schriftlich in die Studie ein

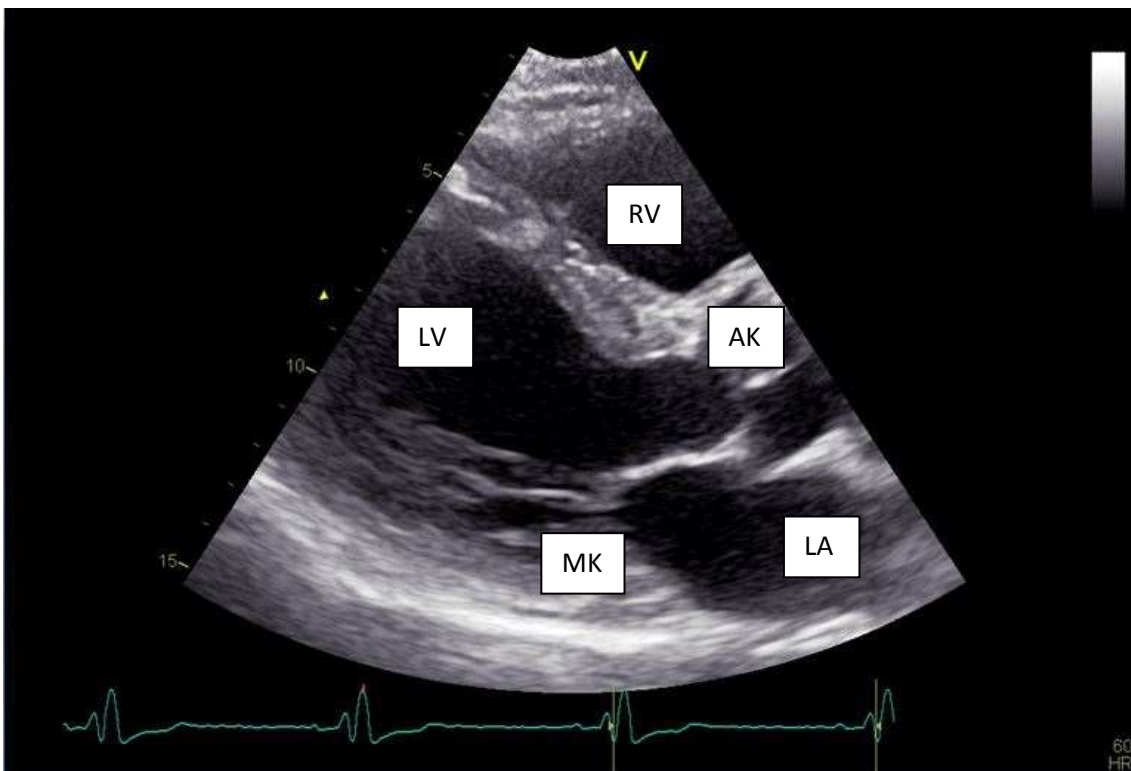
Die Studie wurde durch die lokale Ethik- Kommission der Universität Würzburg genehmigt

## 4. Methoden

### 4.1 Echokardiografie

Die echokardiografische Untersuchung erfolgte bei allen Patienten nach den "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie"<sup>81</sup>. Als Gerät kam das Echogerät Vivid 7 (3,5 MHz, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) zum Einsatz. Die erzeugten Bilder wurden mit dem PC - Programm EchoPAC Version 7.0 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ausgewertet.

Alle Patienten lagerte man zur Generierung der Bilder auf die linke Seite. Der Schallkopf wurde links parasternal aufgesetzt. Aus dieser sogenannten parasternal langen Achse konnte man mittels B-Mode die linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser bestimmen. In gleicher Weise bestimmte man die Wandstärken des Septums und der linksventrikulären Hinterwand.



**Abbildung 4** - zeigt den Blick auf das Herz aus der parasternal langen Achse im B-Mode. Deutlich zu erkennen ist das linke Atrium (LA), die Mitralklappe(MK), der rechte (RV) und der linke Ventrikel (LV) sowie die Aortenklappe(AK)

Aus dem sogenannten 4 Kammerblick kann, mit Hilfe der Simpson-Formel, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) berechnet werden. Mit derselben Schallkopfeinstellung werden die Blutflüsse vom Vorhof über die Mitralklappe in die linke Kammer gemessen. Dabei wird ein gepulstes Dopplersignal (pulse-waved; PW) ausgesendet, welches von den Erythrozyten reflektiert wird. Mit diesem Dopplersignal können nun die Flussgeschwindigkeiten an vorher gesetzten Markierungen bestimmt werden. Die Markierung wird üblicherweise an den Spitzen der Mitralklappensegel platziert. So lassen sich im Verlauf der Diastole zwei unterschiedliche Flüsse darstellen und messen. Die E-Welle bildet entlang dem Druckgradienten in der Frühdiastole die passive linksventrikuläre Füllung ab. Die A-Welle kommt durch die Vorhofkontraktion in der Spätdiastole zustande. Wenn man nun die E- und die A- Welle ins Verhältnis setzt, gibt dieses Auskunft über die diastolische Funktion. Unterschieden werden im Allgemeinen ein normales Muster, ein pseudonormales Muster, eine Relaxationsstörung und ein restriktives Muster

Um die myokardiale Verformung zu bestimmen, wurde das zweidimensionale Speckle Tracking benutzt. Dabei wird, wieder mit Hilfe des EchoPAC (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway), die Verschiebung von regionalen Reflexionsmuster ausgewertet. Der Strain entspricht der Länge dieser Verschiebung und wird in Prozent ausgedrückt.

Auf diese Weise wurden die longitudinalen Verformungen der 17 links - ventrikulären Segmente analysiert und myokardiale Wandbewegungsstörungen detektiert.

## **4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)**

Jeder der 16 eingeschlossenen Patienten sollte anfangs mittels einer kardialen Magnetresonanztomographie untersucht werden. Bei vier der Patienten konnte diese Untersuchung auf Grund von Metallimplantaten, Niereninsuffizienz, oder Klaustrophobie nicht durchgeführt werden.

Es wurde das Gerät Magnetom Avanto 1,5 T (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland), verwendet.

Das Herz wurde mit einer Schichtdicke von 8mm komplett in einer langen, sowie kurzen Achse abgebildet und ausgewertet

Die Patienten erhielten zur Ergänzung der nativen Aufnahmen als Kontrastmittel Gadopentetatedimeglumine (0.2mmol/kg; Magnevist, Schering AG, Berlin, Germany)i.v.

Um die Fibrose im Herzmuskel sichtbar zu machen, wurde eine T1 - gewichtete, sogenannte "Inversion Recovery Sequence" - Methode gewählt. Dabei wird vor dem eigentlichen Impuls ein zusätzlicher Impuls ausgesendet. Damit lassen sich, je nach Inversionszeit, die verschiedenen Gewebesignale unterdrücken.

Wenn mit einer Latenz von 10-15 Minuten nach der Gabe ein Areal deutlich mehr Kontrastmittel enthält, als das umliegende Gewebe, ist davon auszugehen, dass in diesem Areal keine vitalen Myozyten mehr vorliegen. An dieser Stelle hat sich fibrotisches Ersatzgewebe gebildet.

Die Magnetresonanztomographie Bilder wurden in Atemanhaltetechnik aufgenommen, um die Schärfe der Bilder erhöhen. Sämtliche Bilder der kurzen Herzachse nutzte man, um einerseits die Fibrose zu detektieren, andererseits um den korrekten, prozentualen Anteil des Volumens der Fibrose am Gesamtvolumen des Herzens zu berechnen.

### **4.3 Ruhe und 24h-EKG**

#### **4.3.1 Ruhe - EKG**

Die EKG - Aufzeichnung erfolgte standardmäßig mit den 12 - Kanal - Ableitungen. Bei den Extremitätenableitungen nach Einthoven werden die Elektroden an allen vier Gliedmaßen, soweit distal wie möglich, angebracht.

Die Elektroden werden bei den Brustwandableitungen (V1-V6) nach Wilson wie folgt platziert:

<b>Buchstabe</b>	<b>Farbkodierung</b>	<b>Ort</b>
C1	rot	4. ICR rechts parasternal
C2	gelb	4. ICR links parasternal
C3	grün	zwischen V2 und V4 auf Höhe der 5. Rippe
C4	braun	Medioklavikularlinie auf Höhe des 5. ICR
C5	schwarz	vordere Axillarlinie auf Höhe des 5. ICR
C6	violett	mittlere Axillarlinie auf Höhe des 5. ICR
R	rot	Rechter Arm (Handgelenk)
L	gelb	linker Arm (Handgelenk)
F	grün	linker Fuß (Knöchel)
N	Schwarz	rechter Fuß (Knöchel)

Die EKG-Aufzeichnungen wurden mit folgenden Parametern durchgeführt und folgende Werte als normal angesehen:

Papiervorschub	=	50mm/s
1mV	≙	1 cm
PQ Zeit	=	0,12s - 0,2 s
PR- Intervall	=	120-200ms
QRS Dauer	=	70–110 ms
QT Intervall	=	300 – 440 ms
korrigierte QT Zeit	=	<440 ms(Bazett Formel)

Ein Hinweis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie ergab sich aus einem positiven Sokolow - Lyon - Index mit  $S$  in V1 oder V2 +  $R$  in V5 oder V6  $> 3,5$  mV. Zeichen einer Myokardischämie wurden anhand der ST-Strecken beurteilt. Eine ST - Strecken Hebung wurde als eine J - Punkt Erhöhung von  $\geq 2$  mm in den Brustwandableitungen, bzw.  $\geq 1$  mm in den Extremitätenableitungen



definiert. Eine ST - Strecken - Senkung lag vor, wenn der J-Punkt  $\geq 1,5$  mm in den Brustwandableitungen und  $\geq 1$  mm in den Extremitätenableitungen absank.

#### 4.3.2 Langzeit - EKG

Bei den 24 Stunden - EKGs werden die Elektroden an anderen Positionen aufgeklebt. Es handelt sich hierbei um eine 2 - Kanal - Aufzeichnung mit 5 Elektroden. Die erste Ableitung bezieht sich von der A - Elektrode (positiv) zur B - Elektrode (negativ). Die zweite Ableitung dementsprechend von C - (positiv) zur D - Elektrode (negativ). Die Elektroden werden folgendermaßen platziert:

<b>Buchstabe</b>	<b>Farbkodierung</b>	<b>Ladung</b>	<b>Ort</b>
A	rot	+	5. ICR, vordere Axillarlinie
B	weiß	-	sub- / medioclavicular rechts
C	braun	+	4. ICR, rechts parasternal
D	schwarz	-	sub- / medioclavicular links
F	grün	Erdung	rechte kaudale Thoraxwand

Die Elektroden des 24h - EKG wurden zwischen 8 Uhr und 10 Uhr, wie oben angegeben, am Patienten angebracht. Die durchschnittliche Tragedauer, und somit die EKG - Aufzeichnung, betrug ca. 22 Stunden und 18 Minuten. Im Anschluss erfolgte die Auswertung der Aufzeichnungen in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg. Die Daten analysierte man auf Rhythmusstörungen und Extrasystolen und teilte sie an Hand ihrer Morphologie in supraventrikulären und ventrikulären Ursprungs ein. Des Weiteren erfasste man nicht nur die Anzahl, sondern auch die Häufigkeit ihres Auftretens. Wenn zwei Extrasystolen aufeinander folgen, nennt man dies ein Couplet. Analog dazu ist es bei drei Extrasystolen ein Triplet. Wenn vier oder mehr Extrasystolen aufeinander folgten, sprechen wir von einem Run.

## 4.4 Event Recorder

### 4.4.1 Technische Daten



#### Äußere Merkmale<sup>82</sup>

Parameter	Wert
Volumen	9 cm <sup>3</sup>
Gewicht	15 g
Abmessungen H x B x T	62 mm x 19 mm x 8 mm
Oberfläche der Gehäuseelektrode	43 mm <sup>2</sup>
Oberfläche der Kopfelektrode	43 mm <sup>2</sup>
Abstand zwischen den Elektroden	40 mm

#### Wahrnehmungseigenschaften

Parameter	Wert
Eingangsimpedanz	≥ 150 kΩ
EKG-Verstärkung	50 x
Abtastrate	256 Hz
Abtastauflösung	16 Bit / Datenpunkt
Bandbreite	0,5 – 95 Hz

#### Batterie-Eigenschaften

Parameter	Wert
Hersteller	Eagle Picher
Modell/Typ	LTC - 3PN - S36
Chemische Zusammensetzung	Lithiumthionylchlorid
Nennspannung	3,6 V
Wirkspannung bei RRT <sup>1</sup>	> 3,1 V
Durchschnittliche Kapazität bis RRT <sup>1</sup>	0,25 Ah
Geschätzte Restkapazität bei RRT <sup>1</sup>	0,02 Ah
Gesamtlaufzeitabschätzung	3 Jahre

<sup>1</sup> RRT = „Recommended Replacement Time“ (empfohlener Austauschzeitpunkt)

#### 4.4.2 Implantation und Nachkontrolle

Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung in die Implantation erhielten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten einen baugleichen Event Recorder. Die Anforderungen an den Event Recorder waren eine lange Lebensdauer der Batterie, die MRT-Fähigkeit des Gerätes, eine kabellose Datenübertragung, sowie die Einsehbarkeit der Daten am Fabry-Zentrum Würzburg. Der REVEAL<sup>®</sup>XT (Medtronic, Minneapolis, MN) erfüllte diese Voraussetzungen.

Bevor den Patienten der Event Recorder implantiert wurde, suchte man eine geeignete Körperstelle. Dies erfolgte mit einem vom Hersteller bereitgestellten oberflächlichen Hautmessgerät, dem "Vector Check". Dieses Messgerät besitzt wie das endgültige Gerät 2 Elektroden, die mit 4 cm Abstand zueinander auf die Hautoberfläche aufgelegt werden um die elektrische Aktivität des Herzens erfassen. Alle Patienten zeigten die besten Messergebnisse an einer Position zwischen dem ersten Interkostalraum links parasternal und der vierten Rippe.

Nach Markierung dieser Stelle folgte eine ausführliche Desinfizierung dieser Region. Die Haut wurde mit einem Lokalanästhetikum infiltriert, während der Einwirkzeit wurde das Operationsgebiet mit sterilen Lochtüchern abgedeckt.

Die Haut wurde auf einer Länge von ca. 3 cm inzidiert und eine ca. 6 cm lange subfasziale Tasche in atraumatischer Technik präpariert. Diese Tasche ist minimal kleiner als das eigentliche Gerät, um später einen festen, gleichbleibenden Sitz und somit gleichbleibende Messdaten zu gewährleisten. In dieser Tasche wurde das REVEAL eingeführt und die Tasche mit Mersilene am Muskel fixiert. Die subkutanen Hautschichten wurden mit Vicryl, die intrakutanen Schichten mit Prolene verschlossen.

Im Anschluss erfolgte die Aktivierung des Gerätes sowie die Programmierung anhand der Studienspezifikationen.

Tabelle 2 zeigt die allgemeine Programmierung des Reveals XT. Jeder Patient erhielt einen Transmitter und wurde dazu angehalten, jeden Tag seine Daten zu übermitteln. Die Auswertung diese Daten erfolgte an jedem Werktag über eine Internetplattform im Studienzentrum Würzburg.

**Tabelle 2** - Eine Übersicht der Programmierung des REVEAL® XT

Rhythmusstörung	Detektion	EKG- Aufzeichnung	RR -Intervall [ms]	Dauer
schnelle VT	✓	✓	290	30/40Schläge
VT	✓	✓	370	16Schläge
Asystolie	✓	✓		3 sec
Bradykardie	✓	✓	1500	4 Schläge
Symptome	✓	drei 7,5 min Episoden		
Vorhofflimmern/ flattern	✓	✓		
AT/AF	Nur AF	✓	Alle Episoden	

#### 4.5 Statistische Analyse

Wenn nicht anders angegeben, sind messbaren Größen als Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung angegeben. Nominale und ordinale Variablen (=kategorische Variablen) werden als Zahlen und als prozentualer Anteil davon angegeben. Kategorische Daten wurden unter den Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) verglichen.

Ein zweiseitiger Wahrscheinlichkeitswert von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Statistische Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS (Chicago, Illinois), Version 22 für Windows durchgeführt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Studienteilnehmer

Von den insgesamt 120 Patienten erfüllten 22 Patienten alle Einschlusskriterien. Von diesen 22 Patienten willigten 16 ein, 6 lehnten die Teilnahme ab. Die teilnehmenden Patienten bestanden aus 12 (= 75%) Männern und 4 (= 25%) Frauen. Sie waren im Durchschnitt 53,4 Jahre (SD  $\pm$  10,8) alt, in einem Altersbereich von 37 bis 74 Jahren und wurden durchschnittlich 7,4 Jahren (SD  $\pm$  4,5) mit der Enzymersatztherapie behandelt. Alle hatten erhöhte Lyso - Gb3 - Werte von 36,3 ng / ml (SD  $\pm$  32) bei erniedrigter Enzymaktivität der  $\alpha$  -Galactosidase A von durchschnittlichen  $0,07 \pm 0,07$  nmol / min / mg Protein. Zum Vergleich, die Lyso - Gb3 - Werte liegen normalerweise in einem Bereich von  $< 2,5$  ng / ml<sup>83</sup> und die Enzymaktivität der  $\alpha$  - Galactosidase A liegt im Bereich zwischen 0,4 - 1,0 nmol / min / mg Protein<sup>84</sup>.

15 dieser Patienten hatten eine klassische Fabry Mutation, einer hatte eine sogenannte "late-onset" Mutation, welche sich typischerweise als eine kardiale Variante darstellt. Ein Überblick soll die folgende Tabelle bringen:

Patient	Alter	Geschlecht	Mutation	Gal - A Aktivität [nmol/min/mg]	Lyso-Gb3 [ng/ml]	ERT in Jahren
1	54	M	E341K	0,03	63,1	10
2	59	W	Deletion c.1221 del A	0,14	18,7	3
3	71	W	D136E	0,15	11,2	10
4	47	M	IVS3+1 G>A	0,04	21,2	12
5	50	M	E341K	0,02	65,7	11

Patient	Alter	Geschlecht	Mutation	Gal - A Aktivität [nmol/min/mg]	Lyso-Gb3 [ng/ml]	ERT in Jahren
6	49	M	c.1208 del	0,02	15	11
7	55	F	Deletion 354fs del 15bp	0,19	10,1	9
8	68	M	Transition c.644 A>G N215S	0,13	6	2
9	55	M	c.162del T	0,08	30,6	13
10	50	M	c.1208 del	0,03	28,1	12
11	38	M	c134T>C [L45P]	0	63,4	3
12	49	M	D136E	0,02	15,1	11
13	37	M	Transition IVS6-10G>A (Splice -Site- Mutation c. 1000-10G>A)	0,04	30,3	2
14	75	F	c.973 G>A, G325S	0,23	7,2	3
15	57	M	c.747 A>G	0,03	74,7	2
16	44	M	c.982 G>C	0,02	114	4

**Tabelle 3-** Allgemeine Angaben zu den Patienten mit M. Fabry

Nachdem die Patienten den Event Recorder implantiert bekommen hatten, wurden sie prospektiv über einen durchschnittlichen Zeitraum von 1,2 Jahren, in einem Bereich von 0,3 - 2 Jahren, weiter beobachtet. Alle Patienten übertrugen ihre Daten regelmäßig mit einer durchschnittlichen Übertragungsrate von  $14 \pm 11$  mal pro Monat.

Wie oben beschrieben ist der Morbus Fabry eine Multisystemerkrankung. Alle Merkmale dieser Erkrankung lassen sich auch in diesem relativ kleinen Patientenkollektiv finden. So zeigten insgesamt 15 der 16 Patienten die typischen Merkmale bzw. Symptome dieser Erkrankung. 9 Patienten (56%) haben Angiokeratome und Dyshidrose konnte bei 10 Patienten (62,5%) beobachtet werden. Eine Leistungsminderung bemerkten 11 Patienten (68,5%) und über Akroparästhesien und neurologische Beschwerden klagten 12 Patienten (75%). Mehr als die Hälfte der Patienten (n= 9; 56 %) gab an, über gastrointestinale Beschwerden zu leiden.

## **5.2 Bildgebung**

### **5.2.1 Echokardiographie**

Bei allen eingeschlossenen Patienten konnten Auffälligkeiten in der Echokardiographie festgestellt werden. Alle 16 Patienten wiesen eine Verbreiterung des Septums und der Hinterwand auf, was gleichzusetzen mit einer linksventrikulären Hypertrophie ist. Die Wandstärke der linksventrikulären enddiastolischen Hinterwand (LVPWd) betrug im Durchschnitt  $12 \pm 3$  mm und die Dicke des Septums (IVSd) maß durchschnittlich  $13 \pm 3$  mm.

Bei 94% (15 von 16 Patienten) konnte eine Verdickung der Papillarmuskeln beobachtet werden, welches ein typisches Merkmal für den Morbus Fabry darstellt. Sieben Patienten hatten ein erhöhtes E / E' - Verhältnis, das auf einen erhöhten diastolischen Füllungsdruck hinweist. Lediglich bei einem Patienten war die Ejektionsfraktion minimal auf 51% reduziert.

Der globale systolische Strain betrug im Mittel  $-13 \pm 5$  % und der Strain in der basalolateralen Wand reduzierte sich um  $9 \pm 6$  %. Beides sind Indizes dafür, dass die regionale linksventrikuläre Funktion abgenommen hat. Diese Abnahme ist durch den lokalen Umbau von Herzmuskelgewebe in Bindegewebe (Fibrosierung) erklärbar.

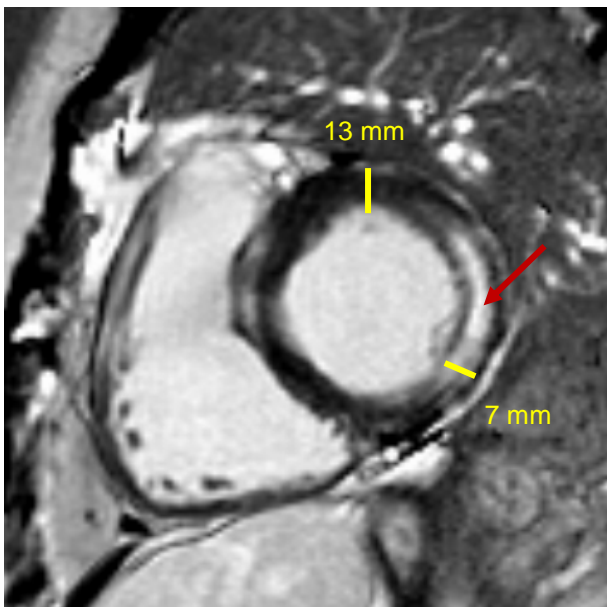
## 5.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Wie weiter oben erwähnt, konnte bei 4 Patienten keine kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. Bei diesen Patienten konnte man aber dennoch durch andere Untersuchungsmöglichkeiten, wie z.B. der Echokardiographie, die kardiale Fibrosierung darstellen, beziehungsweise auf diese Rückschlüsse ziehen.

Bei den verbliebenen 12 Patienten konnte man mit Hilfe der Magnetresonanztomographie das Herz untersuchen und vermessen. Die Index-Herzmasse betrug im Schnitt  $124 \pm 36 \text{ g} / \text{m}^2$ , das linksventrikuläre enddiastolische Volumen  $149 \pm 44 \text{ ml}$  und das endsystolische Volumen  $49 \pm 30 \text{ ml}$ . Daraus resultierend beträgt das Schlagvolumen  $101 \pm 24 \text{ ml}$  und das Herzzeitvolumen durchschnittliche  $6,5 \pm 1,2 \text{ l} / \text{min}$ .

Nach i.v. Applikation des Kontrastmittels kann man durch die Magnetresonanztomographie am Herzen in der kurzen Achse basal-posterolateral, welches der typischen Fibrosierungsstelle entspricht, das "Late Enhancement" darstellen. Bei diesem Patientenkollektiv zeigten sich durchschnittlich  $1,86 \pm 1,33 \%$  Fibrose.

Folgende Abbildung soll eine typische Fibrosierung an der Hinterwand darstellen.



Zu sehen ist an der typischen, basal- posterolateralen Stelle eine Signalanhebung im Sinne eines "Late Enhancements" (roter Pfeil). Diese Stelle repräsentiert den fibrotischen Umbau.

Ansatzweise ist an dieser Stelle zu erkennen, dass die Wand im Verhältnis zum übrigen Myokard etwas dünner (gelbe Markierung) ist

**Abbildung 5** - Fibrose in loco typico



Desweiteren wurde im Anschluss mit den MRT-Bildern den Index der Herzmasse (LVMI) und die Volumina des linken Ventrikels in der Systole (LVES Vol.), sowie Diastole (LVDS Vol.), bestimmt. Mit diesen beiden Angaben kann man das Schlagvolumen sowie die Ejektionsfraktion berechnen.

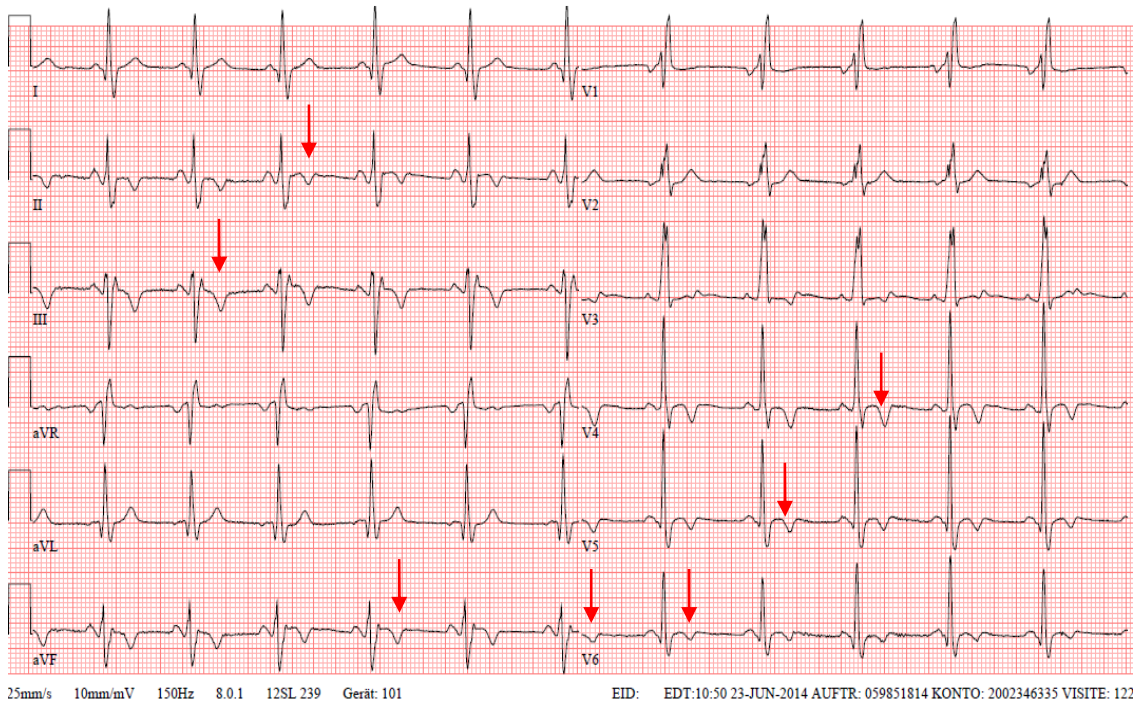
## **5.3 Elektrokardiogramm**

### **5.3.1 Ruhe - EKG**

Jeder Patient erhielt zu Beginn eine elektrokardiographische Untersuchung. 11 Patienten hatten einen indifferenten Lagetyp, 4 einen Linkstyp und ein Patient einen Steiltyp. Zusammenfassend gab es somit keine auffälligen Lageanomalien.

Jeder der 16 Patienten hatte initial einen normalen Sinusrhythmus. Allerdings konnte bei 11 Patienten eine Repolarisationsstörung detektiert werden, welche sich durch T-Negativierungen im EKG darstellten. Bei 7 Patienten (44%) zeigte das EKG einen positiven Sokolow - Lyon - Index , der einen Hinweis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie liefert. 3 Patienten hatten verlängerte QRS - Zeiten mit max. 160 ms und 2 Patienten wiesen eine verlängerte QTc - Zeit auf, welches ein Risikofaktor für eine spezielle Form der ventrikulären Tachykardie darstellt, der Torsades - de - Pointes Tachykardie

Die Zeit für die P - Wellen, genauso wie die ST - Strecken zeigten normale, physiologische Werte.



**Abbildung 6 - Ruhe - EKG mit T - Negativierungen**

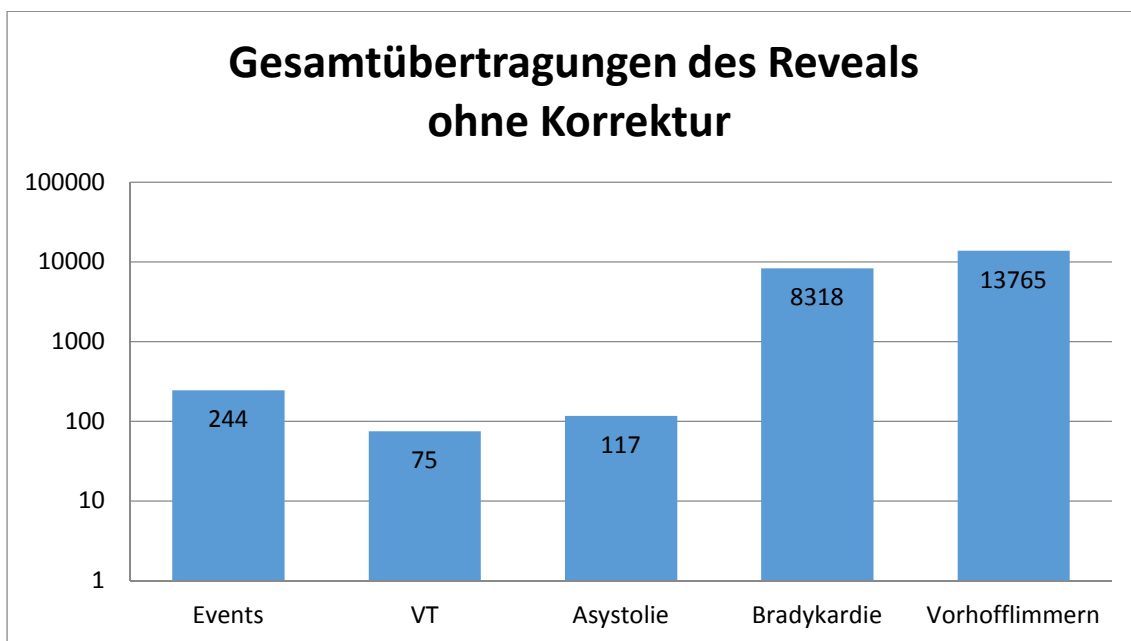
### 5.3.2 24 - Stunden EKG

Ebenfalls in der 24-Stunden - EKG Aufzeichnung zeigten sich keine akuten, handlungsbedürftigen EKG - Veränderungen. Erneut war bei allen 16 Patienten ein physiologischer Sinusrhythmus zu erkennen. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug tagsüber  $68 \pm 10$  Schläge / min (56 bis 89 Schläge / min) bei einer medianen nächtlichen Frequenz von  $57 \pm 6$  Schlägen / min (48 bis 67 Schläge / min). Es wurden 6 nächtliche Bradykardien und vereinzelt ventrikuläre und viele supraventrikulären Extrasystolen aufgezeichnet. 3 Patienten hatten einen ventrikulären Run, die alle weniger als 10 aufeinander folgende Schläge andauerten und mit einer maximalen Frequenz von 181 Schlägen / min einher gingen. Bei 56 % konnten supraventrikuläre Runs mit maximal 20 Schlägen beobachtet werden. Die maximale Frequenz betrug hierbei 198 Schläge / min. In den 24 - Stunden Aufzeichnungen hatten 6 Patienten supraventrikuläre Couplets, die maximal 50 mal aufgezeichnet worden sind. Ventrikuläre Couplets wurden bei 4 Patienten festgestellt, mit maximal 7 Ereignissen während der gesamten Aufzeichnungsdauer.

## 5.4 Event Recorder:

### 5.4.1 Übersicht

Von insgesamt 4677 Übertragungen von allen teilnehmenden Patienten wurden 22'519 EKGs von den Event Recordern ins Studienzentrum übertragen. Folgendes Diagramm zeigt die ursprüngliche Anzahl der erkannten Rhythmen, unterteilt in ihrer jeweils primär zugeordneten Gruppe:



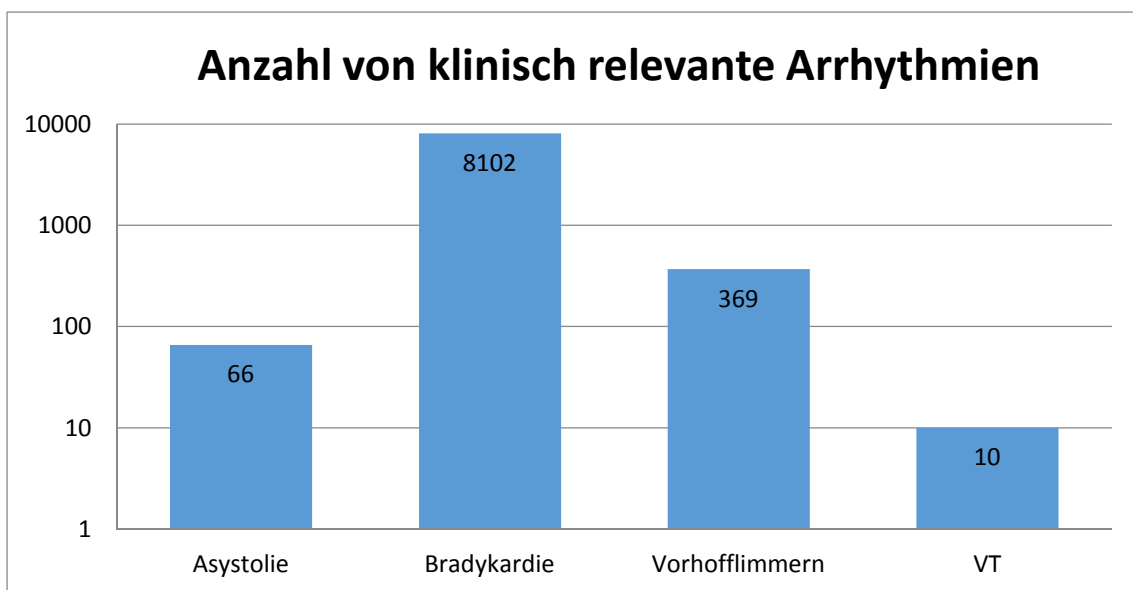
**Abbildung 7** - Rohdaten des Event Recorders, die im Verlauf überprüft und korrigiert worden sind, aufgetragen auf der logarithmierten Y-Achse.

Bei den "Events" handelt es sich um EKG - Aufzeichnungen, die manuell durch den Patienten gestartet wurden. Gründe für die Aufzeichnung sind nach EKG - Auswertung diverse Extrasystolen, ventrikulären sowie supraventrikulären Ursprungs. In der Mehrzahl der Fälle konnte allerdings kein elektrokardiographisches Korrelat gefunden werden. Klinisch berichteten die

Patienten über "Herzstolpern" und "Unwohlsein". Schwindel oder Synkopen wurden nicht angegeben.

Nach Überprüfung aller Aufzeichnungen erfolgte die Aussortierung aller EKGs mit Artefakten, falsch erkannten Rhythmen oder fehldetektieren Aufzeichnungen. Es blieben 8547 EKGs übrig, die als klinisch relevant eingestuft worden sind. Diese wurden entsprechend den Vorgaben für diese Studie in Asystolie, Bradykardie, Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardie mit den oben genannten Parametern eingeteilt.

Das nachfolgende Diagramm zeigt die korrigierte Anzahl, der in die Studie eingeflossenen klinisch relevanten Arrhythmien.



**Abbildung 8-** Anzahl der klinisch relevanten Arrhythmien, aufgetragen auf einer logarithmierten Ordinate

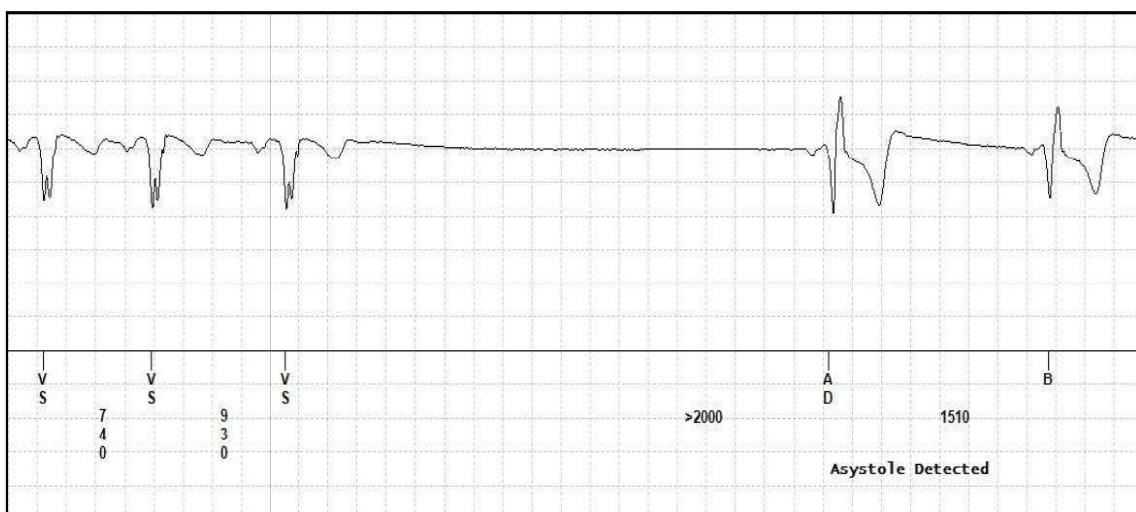
## 5.4.2 Klinisch relevante Rhythmusstörungen

### 5.4.2.1 Asystolie

Bei 3 männlichen Patienten detektierte man mehrere asystole Episoden mit dem Event Recorder. Die Dauer betrug zwischen 3,7 bis 4,4 Sekunden, in denen keine elektrischen Herzaktionen registriert wurden. Klinisch entwickelte ein Patient dabei eine Synkope, ein zweiter Patient berichtete über Vertigo. Der dritte Patient bemerkte von diesem Ereignis nichts und zeigte keine klinischen Symptome. Dennoch empfahl man vorsorglich bei allen 3 Patienten eine Schrittmachertherapie. Da die 3 Männer darüberhinaus noch ventrikuläre Tachykardien im Reveal zeigten, erweiterte man die Empfehlung im Verlauf auf einen ICD, der neben einer Defibrillator- auch eine Schrittmacherfunktion besitzt.

Eine Frau hatte mehrere asystole Episoden mit Pausen bis zu 3,3 Sekunden. Da sie jedoch klinisch total asymptomatisch war, sah man bei ihr davon ab, sofort einen Schrittmacher zu empfehlen. Es wurde ein abwartendes Vorgehen besprochen, mit weiterhin engmaschiger Überwachung via Eventrecorder sowie klinisch Kontrollen.

Folgende Abbildung stellt exemplarisch ein EKG mit einer asystole Episode von 3,7 Sekunden dar.



**Abbildung 9** - Asystole Episode mit ca. 3700ms Pause

#### 5.4.2.2 Bradykardie

Bei insgesamt sieben Patienten (6 Männer, 1 Frau) wurden in Summe über 8100 Mal eine Verlangsamung der Herzfrequenz auf Werte unter 60 Schlägen pro Minute registriert.

Bei einem Mann wurden tagsüber mehrere symptomatische Bradykardie - Episoden mit Frequenzen unter 45 Schlägen / Minute aufgezeichnet, worauf die Empfehlung zur Schrittmacherimplantation ausgesprochen wurde.

Bei einem anderen männlichen Patienten, der rezidivierende Synkopen entwickelte, zeigte das EKG einen AV-Block II° Typ Mobitz mit einer 2:1 Überleitung und einer minimalen Herzfrequenz von 26 Schlägen pro Minute. Da bei diesem Patienten echokardiographisch eine schwere Hypertrophie nachgewiesen worden war, er klinische Symptome zeigte und zusätzlich magnetresonanztomographisch ein großes fibrotisches Areal von 3,21% im linken Ventrikel zur Darstellung kam, wurde daraufhin die dringende Empfehlung zur prophylaktischen ICD - Implantation gestellt.

Bei einem weiteren männlichen Patienten, der Herzfrequenzen von 27 Schlägen pro Minute aufwies, konnte eine Überdosierung eines  $\beta$ -Blockers als Grund für die Bradykardie ausfindig gemacht werden. Als therapeutische Konsequenz empfahl man eine Reduktion der täglichen Dosis.

Bei den verbleibenden vier Patienten dokumentierte man mehrfach bradykarde Episoden, die keine klinischen Symptome verursachten.

Es wurde ein "careful watch and wait" - Vorgehen mit diesen Patienten besprochen. In deren weiteren Beobachtung registrierte man bei den drei Männern zusätzlich jeweils über 1000 Bradykardie - Episoden. Des Weiteren entwickelten sie im Verlauf ventrikuläre Tachykardien, die eine Empfehlung zur prophylaktischen ICD-Implantation nach sich zog.

Die folgende Abbildung stellt eines der Original - EKGs des Reveals dar.

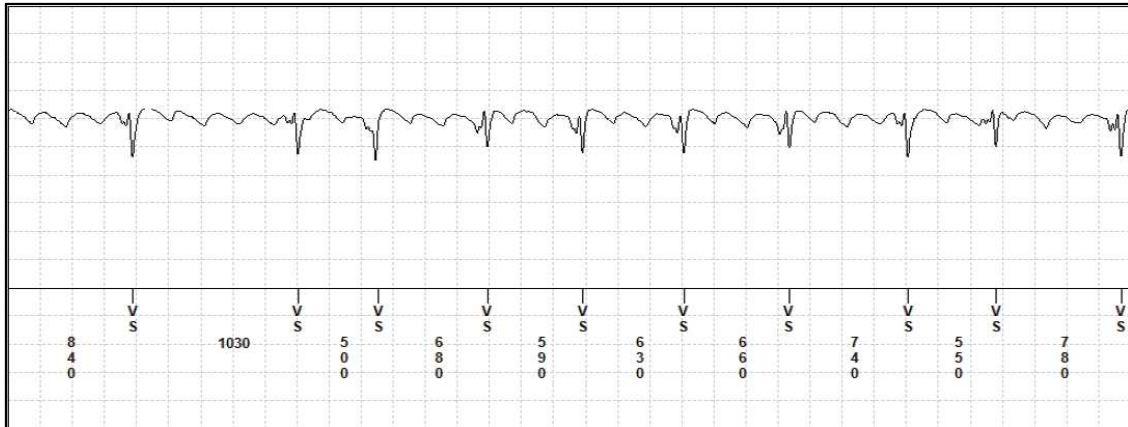


**Abbildung 10** - Bradykardie mit RR - Abständen von 1580 ms  $\cong$  38 Schlägen / min

#### 5.4.2.3 Vorhofflimmern / Vorhofflattern

Durch die Event Recorder - Aufzeichnungen konnten bei insgesamt 5 Patienten 369 Mal ein intermittierendes Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern dokumentiert werden. Die Flimmerdauer variierte von 10 Sekunden bis maximal 86400 Sekunden und ging mit einer maximalen Herzfrequenz von 146 Schlägen pro Minute einher. Klinisch bemerkten die Patienten von diesen Episoden nichts. Um thrombembolischen Komplikationen vorzubeugen erhielten alle Patienten die Empfehlung einer orale Antikoagulation.

Die folgende Abbildung zeigt das klassische sägezahnartige Muster bei Vorhofflattern mit unregelmäßiger Überleitung.



**Abbildung 11** - Vorhofflattern, mit sägezahnartigen Mustern

#### 5.4.2.4 Ventrikuläre Tachykardien

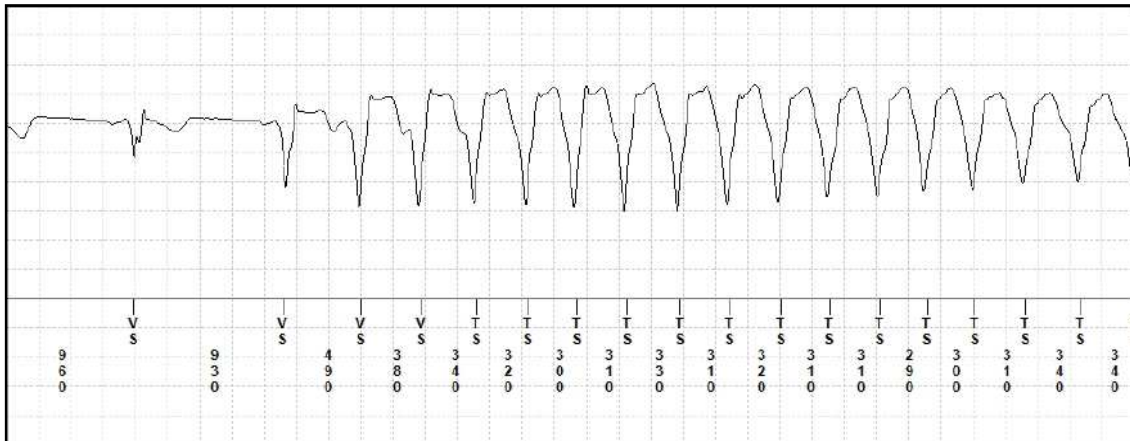
Bei insgesamt fünf Patienten zeichnete der Event Recorder 10 ventrikuläre Tachykardie - Episoden auf. Innerhalb dieser Aufzeichnungen wurden anhaltende (Dauer > 30 Sekunden) sowie nicht - anhaltende ventrikuläre Tachykardien dokumentiert, die mit einer maximalen Herzfrequenz 206 Schläge / min einhergingen . Das klinische Bild während den Episoden bestand bei einem Patient aus einer Synkope, der zweite Patient berichtete über retrosternale Schmerzen und der letzte Patient registrierte dieses Ereignis nicht. Vorsorglich sprach man dennoch bei allen 3 Patienten die Empfehlung zur ICD-Implantation aus.

Ein weiblicher und ein männlicher Patienten hatten in Summe 3 nicht - anhaltende ventrikuläre Tachykardien, wobei die längste Episode 16 Sekunden dauerte. Die maximale Herzfrequenz betrug 200 Schlägen / min und wurde bei dem Mann beobachtet. Da bei diesem Patient zusätzlich mehrere bradykarde Episoden dokumentiert wurden, distanzierte man sich von der initialen Empfehlung für eine Schrittmacherimplantation. Letzten Endes empfahl man direkt die ICD - Implantation zur Therapie sowohl der bradykarden als auch möglicher tachykarden Episoden.



Bei der Frau wurde eine kurze, über 4 Sekunden anhaltende ventrikuläre Tachykardie aufgezeichnet. Da sie keine klinischen Symptome zeigte, besprach man mit ihr ein "careful watch and wait" - Vorgehen.

Folgende Abbildung zeigt den Beginn einer VT bei einem dieser Patienten.



**Abbildung 12** - VT mit RR- Abständen von 300 - 340 ms  $\hat{=}$  175 - 200 Schlägen/min

## 6. Diskussion

Es ist wissenschaftlich schon seit einiger Zeit erwiesen, dass Patienten mit zunehmender Progression der Fabry - Kardiomyopathie verschiedenste Rhythmusstörungen entwickeln können. Ebenso weiß man, dass die meisten Patienten an einer kardialen Beteiligung leiden und im Verlauf durch deren Komplikationen versterben<sup>85</sup>.

Bis jetzt jedoch hat noch keine Studie systematisch erforscht, welche Arrhythmie mit welcher Frequenz bei diesen Patienten mit fortgeschrittener Fabry-Kardiomyopathie und nachgewiesener "Replacement Fibrose" auftreten. Die hier durchgeführte prospektive Studie war darauf ausgelegt, klinisch relevante Rhythmusstörungen zu detektieren, die eine Änderung des Therapiemanagements für die Patienten bedeuten könnten.

Die Hauptresultate dieser Studie sind, dass es durch moderne Technologie mittlerweile möglich ist eine permanente Fernüberwachung anzubieten und dadurch keine Rhythmusstörungen, egal welcher Art, mehr zu verpassen. Dies ist der Grund warum diese Studie eine so große Anzahl von klinisch relevanten Arrhythmien bei Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie zeigen konnte, obwohl die initialen Ergebnisse der Ruhe-EKG Aufzeichnungen, sowie der 24h - EKG - Daten alle unauffällig waren.

So fanden sich bei der Mehrheit der Patienten in diesem relativ kleinen Kollektiv verschiedene supraventrikuläre als auch ventrikuläre Rhythmusstörungen. Viele dieser neu entdeckten Arrhythmien zogen eine individuelle Therapieänderung nach sich in der Hoffnung die Symptomatik der Rhythmusstörungen zu verbessern. Man erhofft sich darüberhinaus Ereignisse wie Synkopen, vor allem aber schwerwiegende Komplikationen wie Schlaganfälle und plötzliche Herztode verhindern zu können.

## 6.1 Rhythmusstörungen bei der Fabry Kardiomyopathie

Diese Studie fokussierte sich auf Patienten mit einem gesicherten Morbus Fabry, bei denen im Herzen in zwei benachbarten Arealen, fibrotische Anteile direkt zur Darstellung gebracht werden konnten. Unter Zuhilfenahme von anderen Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel der Echokardiographie konnten indirekt Rückschlüsse auf die Fibrose gezogen werden. Wandbewegungsstörungen sowie Wandausdünnungen sind typische Indizien dafür, dass ein bindegewebiger Umbau stattgefunden hat.

Die fortgeschrittene Fabry Kardiomyopathie ist vor allem durch zwei Besonderheiten charakterisiert. Zum einen die linksventrikuläre Hypertrophie und zum anderen die "Replacement Fibrose" in der basalen posterolateralen Wand<sup>81-84</sup>.

Das Vorhandensein einer Fibrose war eines der Haupteinschlusskriterien in diese Studie. Eine frühere Arbeit deckte die enge Beziehung zwischen dem Auftreten und der Ausdehnung der Fibrose mit der Entstehung maligner Rhythmusstörungen auf<sup>86</sup>. Daher lässt sich auch leicht verstehen, dass bei Patienten mit gesicherter Fibrose eine sorgfältige und kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus unerlässlich ist.

Ein implantierter Eventrecorder, wie der Reveal XT, ist ein exzellentes Hilfsmittel um diese ständige Überwachung zu gewährleisten<sup>87</sup>. Da alle erkannten und dokumentierten Rhythmusstörungen über das Telefonnetz in das Fabry Zentrum Würzburg übertragen wurden, war es möglich, von hier aus die Herzrhythmen zu analysieren und eine Rhythmusdiagnosen zu stellen. Durch die tägliche Kontrolle der Übertragungen war man in der Lage auf jegliche klinisch relevanten Arrhythmien adäquat und binnen kürzester Zeit zu reagieren.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass zu Beginn der Studie bei allen Patienten in den elektrokardiographischen Moment - und 24-Stunden-Aufnahmen keine Arrhythmien fest zu stellen waren.

Der Eventrecorder detektierte jedoch im Laufe der Zeit verschiedene Arten von supraventrikulären Herzrhythmusstörungen wie Bradykardien, Vorhofflimmern / Vorhofflattern sowie Sinusblockaden. Bei genauerer Analyse der erhobenen Daten der Eintrittsuntersuchung findet man bereits Hinweise, die auf eine Anfälligkeit für supraventrikuläre Rhythmusstörungen hindeuten. So hatten alle 16 Patienten ein echokardiographisches E/E` Verhältnis von über 10, was auf erhöhte linksatriale Drücke zurückzuführen ist. Zusätzlich konnte man bei den meisten Patienten erhöhte Werte für Größe und Volumen des linken Vorhofes messen, welches ebenfalls für eine Vorhofdilataion bei pulmonal-venöser Druckerhöhung spricht. So ist es wenig verwunderlich, dass ein erweiterter linker Vorhof mit erhöhten pulmonal-venösen Druckwerten besonders anfällig für supraventrikuläre Rhythmusstörungen ist.

Unabhängig der Ätiologie sind diese morphologischen und elektrischen linksatrialen Aberrationen typisch bei Patienten mit fortgeschrittener hypertropher Kardiomyopathie<sup>80,84</sup>

Klinisch relevanter ist jedoch, dass bei einigen Patienten neben den oben beschriebenen supraventrikulären Arrhythmien zusätzlich weitere ventrikuläre Rhythmusstörungen auftraten. So konnten wir anhaltende und nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien bei den eingeschlossenen Patienten beobachten. Interessant ist, dass nur bei einem der Patienten im Ruhe - EKG verlängerte QTc - Werte festgestellt worden sind.

Jeder dieser Patienten mit einer dokumentierten ventrikulären Tachykardie hatte eine zuvor nachgewiesene myokardiale Fibrose (eines der Haupteinschlusskriterien). Diese Fibrose jedoch war im Vergleich zu den anderen Patienten nicht am Stärksten ausgeprägt.

So muss man zu der Erkenntnis kommen, dass weder die Daten von den Ruhe-EKG-Aufzeichnungen noch der prozentuale Anteil der Fibrosierung im Einzelfall sichere Prädiktoren für das Auftreten von malignen, ventrikulären Rhythmusstörungen bei Patienten im fortgeschrittenen Fabry Kardiomyopathiestadium sind.

Nach Befragen der Patienten, ob sie während den tachykarden Episoden klinische Veränderungen bemerkten, gab nur ein Patient ein synkopales Ereignis an. Das erhärtet den Verdacht, dass viele potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen von den Patienten mit fortgeschrittener Fabry-Kardiomyopathie selbst gar nicht bemerkt werden. An welcher exakten Stelle im Herzen diese ventrikulären Tachykardien generiert werden ist jedoch immer noch ungeklärt. Neuere Studien über ischämische und dilatative Kardiomyopathien kamen zu dem Ergebnis, dass es einen engen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von mitventrikulärer Fibrose und der Entwicklung von ventrikulären Tachykardien gibt<sup>88</sup>. Das lässt Rückschlüsse darauf schließen, dass diese Rhythmusstörungen wahrscheinlich an der Grenze zwischen dem fibrotischen Gewebe zum normalen, vitalen Herzmuskelgewebe entstehen. Analog dazu besteht ein ähnlicher Entstehungsmechanismus bei der Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien nach Myokardinfarkt. Hier besteht eine Grenzzone zwischen der myokardialen Narbe und den umliegenden elektrisch aktiven Myozyten<sup>89,88, 90</sup>.

Mit dieser Erkenntnis lässt es die Spekulation zu, dass die ventrikulären Tachykardien an der posterolateralen Wand ihren Ursprung nehmen. Dies ist die typische Stelle, an der bei allen Patienten in der kardialen Magnetresonanztomografie das "Late Enhancement" dargestellt werden konnte. Vielleicht stellt eine Progression dieser Fibrosierung einen Indikator für eine generelle elektrische Instabilität, verbunden mit potentiell malignen Arrhythmien, am Herzen dar. Die in unserer Studie teilnehmenden Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie implantierte man vorsorglich ein ICD um einen plötzlichen Herztod zu verhindern.

## 6.2 Klinische Bedeutung

Die aktuellen Guidelines zur Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry empfehlen jährlich ein 24h - EKG<sup>91</sup>. Jedoch zeigten unsere Ergebnisse, dass ein 24h - EKG bei Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium dieser Erkrankung befinden, eventuell nicht ausreichen könnte. Deshalb sollte vielleicht gerade bei diesen Patienten eine permanente Überwachung mit einem implantierbaren Eventrecorder und Fernauswertung der EKG - Daten via Telemetrie gegenüber dem 24h - EKG bevorzugt werden.

Zusätzlich konnten wir oft bei Patienten mit fortgeschrittener Kardiomyopathie ein intermittierendes Vorhofflimmern beobachten. Dies könnte eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von thromboembolischen Schlaganfällen sein. Bereits andere Studien zeigten, dass Schlaganfälle ein sehr häufiges Ereignis bei Patienten mit beginnenden und fortgeschrittenem Morbus Fabry sind<sup>87,88</sup>. Daher liegt es nahe, dass bei potentiell bedrohten Patienten ein sorgfältiges Screening auf Vorhofflimmern durchgeführt werden sollte. Im Falle eines positiven Befundes sollte über eine therapeutische orale Antikoagulation diskutiert werden.

Das schlimmste klinische Ereignis, welches die Patienten mit Morbus Fabry entwickeln können, ist der plötzliche Herztod. Dieser stellt einen Hauptgrund für die deutlich verkürzte Lebenserwartung innerhalb dieser Patientengruppe dar<sup>86, 89</sup>.

Diese Studie konnte die Resultate von vorangegangene Studien bestätigen, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen Kardiomyopathie überdurchschnittlich häufig ventrikuläre Tachykardien entwickeln<sup>80, 81</sup>. Auf Grund der Forschung an anderen Formen der hypertrophen Kardiomyopathie ist es bereits sehr gut verstanden, dass Herzrhythmusstörungen, wie beispielsweise die anhaltende ventrikuläre Tachykardie, primär für den plötzlichen Herztod verantwortlich sind<sup>92</sup>. Dies bedeutet im Umkehrschluss, immer wenn eine ventrikuläre Tachykardie - Episode bei einem Patienten mit gesicherten Morbus Fabry

dokumentiert wird, sollte über eine prophylaktische ICD-Implantation nachgedacht werden.

Zukünftige Studien müssen noch zeigen, ob diese prophylaktische Intervention tatsächlich auch praktisch eine effektive Möglichkeit ist, die Lebenserwartung zu verlängern.

### **6.3 Limitationen**

Diese prospektive Studie konzentrierte sich auf die Erkennung von klinisch relevanten Rhythmusstörungen bei Patienten mit Morbus Fabry. Dementsprechend war es nicht das primäre Ziel weitere pharmazeutische oder technologiebasierte Therapien für Patienten dieser Erkrankung zu erforschen.

Obwohl das Universitätsklinikum Würzburg ein zertifiziertes Fabry-Zentrum ist, konnten lediglich 120 Patienten aus der bestehenden Datenbank auf eine mögliche Teilnahme an der Studie geprüft werden. Davon wiederum konnten weniger als 15% eingeschlossen werden. Die daraus resultierende Kohorte war deshalb relativ klein.

Das ist der Tatsache geschuldet, dass ausschließlich Patienten mit einer fortgeschrittenen Fabry- Kardiomyopathie in die Studie eingeschlossen worden sind, die keine bekannten höhergradigen Rhythmusstörungen aufwiesen oder bereits kardiale Implantate trugen. Es wäre wünschenswert, wenn sich die gewonnen Daten in einer anderen Studie mit größeren Fallzahlen bestätigen würden.

Obwohl die Einschlusskriterien sehr strikt formuliert worden sind und jegliche thorakale Schmerzen mittels eines Herzkatheters abgeklärt worden sind, wurden keine Patienten ausgeschlossen, die zuvor einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Wie weiter oben beschrieben, sind genau diese Übergänge, zwischen Narbengewebe und vitalem Muskelgewebe, Entstehungsort ventrikulärer Rhythmusstörungen. In einem solchen Patientenkollektiv könnten daher

Rhythmusstörungen beobachtet worden sein, die nicht primär auf den Morbus Fabry zurückzuführen sind.

Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass das Geschlechterverhältnis nicht ausgeglichen war. Es wurden auf Grund der Pathophysiologie des Morbus Fabry mehr Männer in die Studie eingeschlossen. Es ist bekannt, dass generell Männer mit Morbus Fabry häufiger an Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen leiden. Daher sollte man in einer weiteren Studie, in der nur Frauen mit einem Morbus Fabry eingeschlossen werden, erneut eine systematische Analyse der verschiedenen Rhythmusstörungen durchführen.

Wir fragten uns auch, ob die Einschlusskriterien zu eng definiert worden sind. Es wurden nur Patienten mit fortgeschrittener Fabry Kardiomyopathie in diese Studie eingeschlossen, obwohl selbst bei diesen Patienten die initialen 12 - Kanal - und 24h - EKG Aufzeichnungen keine Pathologien aufwiesen und erst im Verlauf eine große Anzahl von Ereignissen bei den meisten Patienten detektiert werden konnten.

Für zukünftige Studien wäre es daher wünschenswert, dass nicht nur Patienten mit einer fortgeschrittenen Fabry Kardiomyopathie einen implantierbaren Event Recorder erhalten, sondern auch Patienten, die sich noch in einem frühen Stadium dieser Erkrankung befinden. So könnte man möglicherweise dieses diagnostische Instrument früher einsetzen, mögliche maligne Herzrhythmusstörungen detektieren und somit den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen.



## 6.4 Schlussfolgerung

Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Fabry Kardiomyopathie weiß man, dass diese im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung ein erhöhtes Risiko haben maligne Rhythmusstörungen zu entwickeln. Doch wie ist es bei Patienten, die sich noch in einem frühen Stadium befinden?

Es ist unrealistisch anzunehmen, dass Patienten mehrmals pro Monat ins Fabry-Zentrum kommen, um den aktuellen Gesundheitszustand erheben zu lassen. Selbst wenn sie die Termine wahrnehmen würden, könnten diese Momentaufnahmen ohne jeglichen pathologischen Befund sein. Daher sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Komplikationen über die Implantation eines Event Recorders nachgedacht werden.

Alleine in dieser Studie, in der nur 16 Patienten eingeschlossen waren, konnten wir so mehrere tausend relevante Arrhythmien dokumentieren. Dies hatte zur Folge, dass bei den meisten Patienten die Therapie verändert wurde, um klinisch relevante Ereignisse zu verhindern.

So sollte generell darüber nachgedacht werden, ob ein Event Recorder bei allen Formen einer Kardiomyopathie, unabhängig des Schweregrades und der Ätiologie, vermehrt zum Einsatz kommen sollte.

## **Zusammenfassung.**

Der Morbus Fabry ist eine X-chromosomal rezessive, lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine Mutation im  $\alpha$  - Galactosidase A Gen verursacht wird. Dadurch werden unter anderem Bestandteile der Plasmamembran (Globotriaosylceramide) nicht mehr degradiert und sie akkumulieren intrazellulär. Daraus resultiert, vom anfänglichen Einzelzellschäden, letzten Endes ein oftmals schwerer Organschaden mit Funktionsausfällen. Die einzige kausale Therapie besteht in der Substituierung des betroffenen Enzyms.

Der Morbus Fabry äußert sich klinisch als eine Multisystemerkrankung mit hauptsächlich renaler, nervaler, sowie kardialer Beteiligung. Vor allem letztere ist maßgeblich für die verkürzte Lebenserwartung verantwortlich. Die Patienten entwickeln mit Progression der Erkrankung häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine Herzinsuffizienz und durch die zunehmende Akkumulation der Globotriaosylceramide entsteht im Verlauf ein fibrotischer Umbau im Myokard. Dies ist möglicherweise auch der Entstehungsort für maligne Rhythmusstörungen. Wissenschaftlich erforscht ist, dass supraventikuläre sowie ventrikuläre Tachykardien bzw. Bradykardien bis hin zu Asystolie/Pausen bei diesen Patienten auftreten können. Ebenso weiß man, dass man mit Hilfe von so genannten Event Recordern, die kontinuierlich die elektrische Herzaktivität überwachen und die Daten via Telemetrie an ein Zentrum senden, die Detektionsrate von Rhythmusstörungen erhöhen kann.

Aber ob solch ein Event Recorder auch bei Patienten mit fortgeschrittener Fabry - Kardiomyopathie einen Nutzen hat und sie bei diesen Patienten zur Detektion von malignen Rhythmusstörungen beitragen ist bisher unklar und Thema dieser Studie.

Insgesamt implantierte man 16 Patienten (12 Männer / 4 Frauen), mit einem gesicherten Morbus Fabry, einen Event Recorder. Sie erhielten  $7,4 \pm 4,5$  Jahren die Enzymersatztherapie, wurden über einen Zeitraum von 0,3 - 2 Jahren beobachtet und übertrugen ihre Daten durchschnittlich  $14 \pm 11$  mal pro Monat. Dabei konnten insgesamt 8547 klinisch relevante Übertragungen

aufgezeichnet werden, die entsprechend der Studieneinteilung in Asystolie, Bradykardie, Vorhofflimmern, und ventrikuläre Tachykardie eingeteilt worden sind.

Asystolie Episoden, mit elektrischen Pausen von 3,3 bis 4,4 Sekunden, wurden insgesamt 66-mal bei 4 Patienten mit dem Event Recorder aufgezeichnet.

Über 8000 Bradykardien konnten bei 6 Männern und 1 Frau dokumentiert werden, darunter ein AV-Block II°Typ Mobitz mit einer 2:1 Überleitung.

Fast 370-mal konnte ein intermittierendes Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern, mit Flimmerzeiten von 10 Sekunden bis maximal 86400 Sekunden, dargestellt werden. Bei insgesamt 5 Patienten konnten 10 ventrikuläre Tachykardie – Episoden, mit einer maximalen Herzfrequenz 206 Schlägen / min, durch den Event Recorder aufgezeichnet werden.

So konnten selbst bei dieser kleinen Kohorte, mit dem Event Recorder, viele klinisch relevante Herzrhythmusstörungen detektiert werden. Auf Grundlage dieser Daten sprach man im Verlauf bei den entsprechenden Patienten eine Empfehlung zur Therapieänderungen aus um klinische Komplikationen zu verhindern.

Dies führte letzten Endes zu der Schlussfolgerung, dass der Einsatz von Event Recordern sicherlich ein sehr nützliches diagnostisches Instrument zur Detektion von malignen Rhythmusstörungen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Fabry-Kardiomyopathie ist.

Es sollte nun weiter geprüft werden, ob der Event Recorder bereits in früheren Stadien des Morbus Fabry zum Einsatz kommen sollte.

## 7. Anhang

### 7.1 Literaturverzeichnis

1. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch f Dermat.* 1898;43:187-200.
2. Anderson W. A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."\*. *British Journal of Dermatology.* 1898;10:113-117.
3. Pompen AW, Ruiters M and Wyers HJ. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta medica Scandinavica.* 1947;128:234-55.
4. Sweeley CC and Klionsky B. Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and Partial Characterization of a Novel Glycolipid. *The Journal of biological chemistry.* 1963;238:3148-50.
5. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, Warnock DG, Oliveira JP, Young SP, Millington DS, Bichet DG, Sirrs S, West ML, Casey R, Hwu WL, Keutzer JM, Zhang XK and Gagnon R. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2010;411:1906-14.
6. Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science.* 1970;167:1268-9.
7. Kusiak JW, Quirk JM and Brady RO. Purification and properties of the two major isozymes of alpha-galactosidase from human placenta. *The Journal of biological chemistry.* 1978;253:184-90.
8. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM and Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *The New England journal of medicine.* 1973;289:9-14.
9. Kornreich R, Desnick RJ and Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic acids research.* 1989;17:3301-2.
10. Cohen SN, Chang AC, Boyer HW and Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1973;70:3240-4.
11. Ioannou YA, Bishop DF and Desnick RJ. Overexpression of human alpha-galactosidase A results in its intracellular aggregation, crystallization in lysosomes, and selective secretion. *The Journal of cell biology.* 1992;119:1137-50.
12. Swiech K, Picanco-Castro V and Covas DT. Human cells: new platform for recombinant therapeutic protein production. *Protein expression and purification.* 2012;84:147-53.
13. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE and van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics.* 1999;105:151-6.
14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE and Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama.* 1999;281:249-54.
15. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A and Desnick RJ. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *American journal of human genetics.* 2006;79:31-40.
16. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M and Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation.* 2004;34:236-42.

17. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Caceres G, Martinez P, Kisinovsky I, Bianchi S, Tarabuso AL and Reisin RC. Misdiagnosis in Fabry disease. *The Journal of pediatrics*. 2010;156:828-31.
18. Grzeschik KH, Grzeschik AM, Banhof S, Romeo G, Siniscalco M, van Someren H, Meera Khan P, Westerveld A and Bootsma D. X-linkage of human  $\alpha$ -galactosidase. *Nature: New biology*. 1972;240:48-50.
19. Nagasaki A, Nishie W, Sato K, Oba I, Noguchi E, Akitsu H, Sawamura D and Shimizu H. Clinical and genetic analysis of Fabry disease: report of six cases including three heterozygous females. *Journal of dermatological science*. 2008;52:61-4.
20. Laaksonen SM, R ytt  M, J askel inen SK, Kantola I, Penttinen M and Falck B. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clinical Neurophysiology*. 2008;119:1365-1372.
21. Beck M. Agalsidase alfa--a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Expert opinion on investigational drugs*. 2002;11:851-8.
22. Bishop DF, Kornreich R and Desnick RJ. Structural organization of the human  $\alpha$ -galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988;85:3903-7.
23. Pastores GM and Lien YH. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13 Suppl 2:S130-3.
24. Saftig P. Physiology of the lysosome. In: A. Mehta, M. Beck and G. Sunder-Plassmann, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* Oxford; 2006.
25. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, Quirk JM, Zirzow GC, Borowski M, Loveday K, Anderson T, Gillespie F, Oliver KL, Jeffries NO, Doo E, Liang TJ, Kreps C, Gunter K, Frei K, Crutchfield K, Selden RF and Brady RO. Infusion of  $\alpha$ -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:365-70.
26. Pintos-Morell G and Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *European journal of pediatrics*. 2009;168:1355-63.
27. Ramaswami U. Fabry disease during childhood: clinical manifestations and treatment with agalsidase alfa. *Acta paediatrica*. 2008;97:38-40.
28. Desnick RJ and Brady RO. Fabry disease in childhood. *The Journal of pediatrics*. 2004;144:S20-6.
29. Burda CD and Winder PR. Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) in female subjects. *The American journal of medicine*. 1967;42:293-301.
30. Dutsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T and Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2002;19:575-86.
31. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB and Investigators FOS. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *The British journal of dermatology*. 2007;157:331-7.
32. Ruitter M and Pompen AWM. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) mit kardiovasorenalem Symptomenkomplex bei 3 Br dern. *Arch f Dermat*. 1939;179:165-172.
33. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, Gal A and Beck M. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2003;162:767-772.
34. Banikazemi M, Ullman T and Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Molecular genetics and metabolism*. 2005;85:255-9.

35. Orssaud C, Dufier J and Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic genetics*. 2003;24:129-39.
36. Falke K, Buttner A, Schittkowski M, Stachs O, Kraak R, Zhivov A, Rolfs A and Guthoff R. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2009;247:523-34.
37. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M and Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91:210-4.
38. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacology & therapeutics*. 2009;122:65-77.
39. Desnick RJ, Wasserstein MP and Banikazemi M. Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. *Contributions to nephrology*. 2001:174-92.
40. Mitsias P and Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Annals of neurology*. 1996;40:8-17.
41. Cauti FM, O'Mahony C and Pantazis A. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *BMJ case reports*. 2010;2010.
42. Ferrans VJ, Hibbs RG and Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *The American journal of cardiology*. 1969;24:95-110.
43. Strotmann J, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Wanner C and Ertl G. Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2005;94:557-63.
44. Zarate YA and Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet*. 372:1427-1435.
45. Yoon JY, Song JH, Cheon SS, Cho HJ, Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y and Chae SC. Fabry cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2013;21:26-9.
46. Beck M. Demographics of FOS - the Fabry Outcome Survey. In: A. Mehta, M. Beck and G. Sunder-Plassmann, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* Oxford; 2006.
47. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S and Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138:338-46.
48. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R and Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11:790-6.
49. Breunig F, Weidemann F, Beer M, Eggert A, Krane V, Spindler M, Sandstede J, Strotmann J and Wanner C. Fabry disease: diagnosis and treatment. *Kidney international Supplement*. 2003:S181-5.
50. [www.echobasics.de](http://www.echobasics.de).
51. Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, Desnick RJ and Moller JH. The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *American heart journal*. 1980;100:807-12.
52. Imbriaco M, Messalli G, Avitabile G, Cuocolo A, Maurea S, Soscia F and Pisani A. Cardiac magnetic resonance imaging illustrating Anderson-Fabry disease progression. *The British journal of radiology*. 2010;83:e249-51.
53. Sermesant M, Moireau P, Camara O, Sainte-Marie J, Andriantsimiavona R, Cimrman R, Hill DL, Chapelle D and Razavi R. Cardiac function estimation from MRI using a heart model and data assimilation: advances and difficulties. *Medical image analysis*. 2006;10:642-56.
54. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Luscher TF, Jenni R and Duru F. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011;97:485-90.

55. Acharya D, Robertson P, Kay GN, Jackson L, Warnock DG, Plumb VJ and Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clinical cardiology*. 2012;35:738-40.
56. Laney DA and Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *Journal of genetic counseling*. 2008;17:79-83.
57. Pisani A, Visciano B, Russo R, Mozzillo GR, Porto C, De Maggio I, Russo R, Pontarelli G, Villani GR, Cianciaruso B and Di Natale P. A novel GLA mutation in a Fabry family with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Journal of nephrology*. 2012;25:582-5.
58. MacDermot J and MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *European journal of pharmacology*. 2001;429:121-5.
59. Argoff CE, Barton NW, Brady RO and Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nuclear medicine communications*. 1998;19:887-91.
60. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S and Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nature clinical practice Nephrology*. 2008;4:327-36.
61. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM and Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney international*. 2002;61:249-255.
62. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK and Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation*. 2009;87:280-5.
63. Linhart A and Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93:528-35.
64. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:30.
65. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, Villalobos J, Vujkovic B, Waldek S, Wanner C and Warnock DG. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25:769-75.
66. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A and Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney international*. 2006;69:1216-21.
67. Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE and Desnick RJ. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *American journal of human genetics*. 2001;68:14-25.
68. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ and International Collaborative Fabry Disease Study G. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *The New England journal of medicine*. 2001;345:9-16.
69. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT and Fabry Outcome Survey i. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009;374:1986-96.
70. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, Voelker W, Ertl G, Wanner C and Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119:524-9.
71. Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, Dietz R and Osterziel KJ. The heart in Anderson Fabry disease. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2002;91:786-95.
72. Pieroni M. Echocardiographic assessment of fabry cardiomyopathy: early diagnosis and follow-up. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24:1033-6.

73. Boyd AC, Lo Q, Devine K, Tchan MC, Sillence DO, Sadick N, Richards DA and Thomas L. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:1415-23.
74. Kampmann C, Baehner F, Ries M and Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13 Suppl 2:S147-9.
75. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, Machann W, Voelker W, Ertl G, Wanner C and Weidemann F. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4:592-601.
76. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM and Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8:479-82.
77. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ and Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *European heart journal*. 2003;24:2151-5.
78. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H and Investigators XT. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3:141-7.
79. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM and Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 130:e199-267.
80. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW and Sweeney MO. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 127:e283-352.
81. Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagedorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt J-U, Weidemann F and Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2009;4:3-51.
82. Medtronic IMPM, MN 55432; USA; www.medtronic.com REVEAL® XT 9529 - Insertable Cardiac Monitor - Handbuch für Ärzte und Klinikpersonal. 2013.
83. Tanislav C, Kaps M, Rolfs A, Bottcher T, Lackner K, Paschke E, Mascher H, Laue M and Blaes F. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18:631-6.
84. Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, Wanner C and Weidemann F. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. In: G. Brown, E. Morava, V. Peters, M. K. Gibson and J. Zschocke, eds. *JIMD Reports - Case and Research Reports, 2012/4* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 99-102.



85. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB and Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *The American journal of cardiology*. 2005;96:842-6.
86. Kramer J, Niemann M, Stork S, Frantz S, Beer M, Ertl G, Wanner C and Weidemann F. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *The American journal of cardiology*. 2014;114:895-900.
87. Ergul Y, Tanidir IC, Ozyilmaz I, Akdeniz C and Tuzcu V. Evaluation rhythm problems in unexplained syncope etiology with implantable loop recorder. *Pediatr Int*. 2015;57:359-66.
88. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA and Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:1977-85.
89. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S and Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2733-43.
90. Scott PA, Morgan JM, Carroll N, Murday DC, Roberts PR, Peebles CR, Harden SP and Curzen NP. The extent of left ventricular scar quantified by late gadolinium enhancement MRI is associated with spontaneous ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:324-30.
91. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM and Wilcox WR. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*. 2006;8:539-548.
92. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C and Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014;35:2733-79.

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Orginaltitel von Fabry, Dortmund 1989.....	1
Abbildung 2- Originaltitel von Anderson, London 1989.....	2
Abbildung 3 - zeigt ein vereinfachtes Modell, der Organbeteiligung des M. Fabry; (mit freundlicher Genehmigung von Sanofi Genzyme) .....	8
Abbildung 4 - zeigt den Blick auf das Herzen aus der parasternal langen Achse in B-Mode. Deutlich zu erkennen ist das linke Atrium (LA), die Mitralklappe(MK), sowie der rechte (RV) und der linke Ventrikel (LV) und die Aortenklappen(AK) .....	16
Abbildung 5 - Fibrose in loco typico.....	27
Abbildung 6 - Ruhe - EKG mit T-Negativierungen in den typisch Ableitungen.....	29
Abbildung 7–75 VT von denen am ende 5 patienten übrigbleiben. Diese abbildung verwirrt. Symptome können auch nicht vom reveal erkannt werden. Sind hiermit eventmeldungen durch den patienten gemeint? .....	30
Abbildung 8- Anzahl der klinisch relevanten Arrhythmien, aufgetragen auf einer logarithmierten Ordinate .....	31
Abbildung 9 - Asystole Episode mit ca. 3700ms Pause .....	32
Abbildung 10 - Bradykardie mit RR-Abständen von 1580ms $\pm$ 38 Schlägen/min .....	34
Abbildung 11 - Vorhofflattern.....	35
Abbildung 12 - VT mit RR- Abständen von 300ms $\pm$ 200 Schlägen/min.....	36

## 7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Misdiagnosen bei M. Fabry <sup>17</sup> .....	4
Tabelle 2 - Eine Übersicht über die Programmierung des REVELT <sup>®</sup> XT .....	23
Tabelle 3- Allgemeine Angaben zu den Patienten mit M. Fabry.....	25

# Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Für das Überlassen des Themas, die Betreuung und Unterstützung während der ganzen Zeit, für die vielen Gespräche, die Anregungen, die konstruktive Kritik, sowie die überaus schnelle Korrektur der Arbeit.

Desweiteren bedanke ich mich bei meinem Betreuer,

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck

Für eine gute Betreuung während der Arbeit, die Unterstützung in allen Bereichen, sowie die ständige Bereitschaft bei Fragen und Problemen erreichbar zu sein. Desweiteren möchte ich mich für das zügige Korrekturlesen des Manuskriptes herzlich Bedanken.

Auch ein herzlicher Dank gilt Frau Larissa Buravezky und Herrn Dr. Kai Hu für die Einarbeitung und Unterstützung in den technischen Abläufen+, sowie den Damen der Echo-Ambulanz für das herzliche und nette Arbeitsklima.

Einen besonderen Dank gilt natürlich meinen Eltern, die mir durch ihre seelische, moralische und nicht zuletzt auch durch ihre finanzielle Unterstützung mir das Studium und letzten Endes damit verbunden auch diese Arbeit ermöglicht haben.