

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Die Rolle des Vitamin D Status für die Ausprägung von Kardiomyopathie und
Nephropathie bei Patienten mit Morbus Fabry**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Benjamin Schmiedeke

aus Burgbernheim

Würzburg, Juli 2017

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Wanner

Koreferentin: Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2019

Der Promovend ist Arzt

Gewidmet meinen Freunden

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 THEORETISCHER TEIL	2
1.1 Morbus Fabry	2
1.1.1 Genetik und Epidemiologie	2
1.1.2 Klinische Manifestationsformen	3
1.1.3 Therapie des Morbus Fabry	6
1.2 Vitamin D.....	8
1.2.1 Nomenklatur des Vitamin D	8
1.2.2 Biochemische Grundlagen	8
1.2.3 Funktion im Organismus	11
1.2.4 Vitamin D-Mangel.....	13
1.2.5 Vitamin D und das Herz-Kreislauf-System	15
1.3 Fragestellung der Arbeit.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 Studienpopulation	18
2.1.1 Klinische Untersuchungen der Studienpopulation	19
2.2 Magnetresonanztomographie	20
2.3 Standardechokardiographische Messungen.....	21
2.3.1 Beurteilung des linken Herzens	21
2.4 Nierenfunktionsbestimmungen	22
2.5 Statistische Auswertung.....	22
3 ERGEBNISSE	24
3.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs	24
3.2 Ergebnisse nach Vitamin D-Status	25
3.2.1 Allgemeine Charakteristika	25
3.2.2 Niere.....	27
3.2.3 Herz-Kreislauf-System	28

3.2.4	Fabry-typische Symptome.....	31
3.2.5	Logistische Regressionsanalyse.....	33
4	DISKUSSION.....	35
4.1	Ergebnisse der Studie.....	36
4.1.1	Allgemeine Charakteristika	36
4.1.2	Niere.....	37
4.1.3	Herz-Kreislauf-System	38
4.1.4	Fabry-typische Symptome.....	40
4.2	Limitationen der Studie	41
4.3	Schlussfolgerung	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	43
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	45
7	ANHANG	54
7.1	Abbildungsverzeichnis	54
7.2	Tabellenverzeichnis	54
7.3	Abkürzungsverzeichnis	55
8	DANKSAGUNG	57

1 THEORETISCHER TEIL

1.1 *Morbus Fabry*

1.1.1 Genetik und Epidemiologie

Morbus Fabry wurde erstmals im Jahr 1898 von William Anderson und Johannes Fabry beschrieben. Es handelt sich um eine angeborene, X-chromosomal vererbte lysosomale Speichererkrankung. Die Mutation im α -Galactosidase A-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms Xq22 führt zu einem Enzymmangel und demzufolge zu einer ungenügenden Enzymaktivität der α -Galactosidase A im Blut.¹ In der Folge reichern sich Glycosphingolipide, die Substrate des Enzyms, allen voran Globotriasoylceramide (GL3), in den betroffenen Zellen, Geweben und Organen an.^{2, 3}

Die Annahme eines X-chromosomal-rezessiven Erbgangs konnte nicht bestätigt werden. Hemizygot betroffene Männer exprimieren in jeder Zelle eine defekte Kopie des α -Galactosidase A-Gens. Frauen zeigen jedoch ein deutlich variables Krankheitsbild. Nach der Hypothese von Lyon ist eines der beiden X-Chromosome in jeder Zelle zufällig inaktiviert.⁴ Diese zufällige X-Inaktivierung wurde von Maier und Mitarbeitern bestätigt, jedoch wurde in dieser Studie die Hypothese widerlegt, dass das Auftreten und die Schwere der Erkrankung bei Frauen in Zusammenhang mit einem verschobenen X-Inaktivierungsmuster (Skewing) steht.⁵ Der Einfluss des Skewings auf den Phänotyp ist Bestandteil aktueller Studien.^{6, 7} Neben der Genetik gibt es weitere, unbekannte Faktoren, die bei der Krankheitsentstehung und -aktivität eine Rolle spielen. Bisher wurden über 500 verschiedene Mutationen entdeckt (vgl. Human Gene Mutation Database; www.hgmd.cf.ac.uk).

Mit einer weltweiten Inzidenz von 1:40 000 bis 1:117 000 ist Morbus Fabry eine relativ seltene Krankheit.^{8, 9} Aufgrund der zahlreichen und individuell unterschiedlich ausgeprägten Symptomatik wird sie häufig erst spät bzw. falsch diagnostiziert. Die tatsächliche Prävalenz könnte noch weit höher sein, als bisher angenommen. Anhand von Screening-Untersuchungen bei männlichen Dialysepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bzw. hypertropher

Kardiomyopathie in Japan und Großbritannien wurden bei 3,0 bzw. 3,9% der Patienten ein Morbus Fabry diagnostiziert.^{10, 11}

1.1.2 Klinische Manifestationsformen

Es entwickelt sich ein progressiv, multisystemisch verlaufendes Krankheitsbild, das sich klinisch zweiteilen lässt: In den ersten drei Dekaden des Lebens dominieren vor allem die peripheren neurologischen Symptome (Frühsymptome). In der Regel erst nach dem 30. Lebensjahr treten die Komplikationen an Nieren, Herz und am zerebrovaskulären System auf (Spätsymptome). Drei pathophysiologisch zusammenhängende Krankheitsphasen bestimmen die Symptomatik: Die zelluläre Anreicherung von GL3-Depots, die möglicherweise schon vor der Geburt beginnt, Gewebeveränderungen durch den Stimulus der GL3-Anreicherung und letztlich Organversagen mit dadurch resultierendem frühen Tod bei unbehandelten Patienten.¹² Das Vollbild der Krankheit betrifft überwiegend Männer, wobei auch heterozygote Mutationsträgerinnen am gleichen Symptomkomplex leiden, in der Regel jedoch mit milderem Verlauf. Die Lebenserwartung von unbehandelten 50-jährigen Männern ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung um etwa 20 Jahre, bei Frauen um etwa 15 Jahre reduziert.¹³

1.1.2.1 Herz

Die Herzbeteiligung beim Morbus Fabry ist sehr häufig und ein wichtiger Grund für die reduzierte Lebenserwartung und –qualität der Patienten. Ablagerungen von GL3 werden bei Männern nahezu in allen Kardiomyozyten nachgewiesen.¹⁴ Strukturell und funktionell betroffen sind Myokard, Endokard, Reizleitungssystem sowie autonomes Nervensystem.

Häufigste Befunde sind die linksventrikuläre Hypertrophie. Hauptsächlich wird eine konzentrische Hypertrophie beobachtet, jedoch können auch exzentrische oder asymmetrische Hypertrophien auftreten.¹⁵ Herzrhythmusstörungen, Arrhythmien, Veränderungen der Herzklappen sowie eine koronare Herzerkrankung sind häufige Komplikationen im Verlauf der Erkrankung. Diese

können zu schwerer Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Ereignissen führen.¹⁶

Häufigster Befund am Herzen ist die Hypertrophierung des linken Herzens. Diese sogenannte Fabry-Kardiomyopathie ist interessanterweise nur zu etwa 1-3% durch die Ablagerung von GL3 verursacht.^{15,17} Einflussfaktoren, die nicht unmittelbar durch den α -Galactosidase-A-Mangel bedingt sind, spielen möglicherweise eine große Rolle.

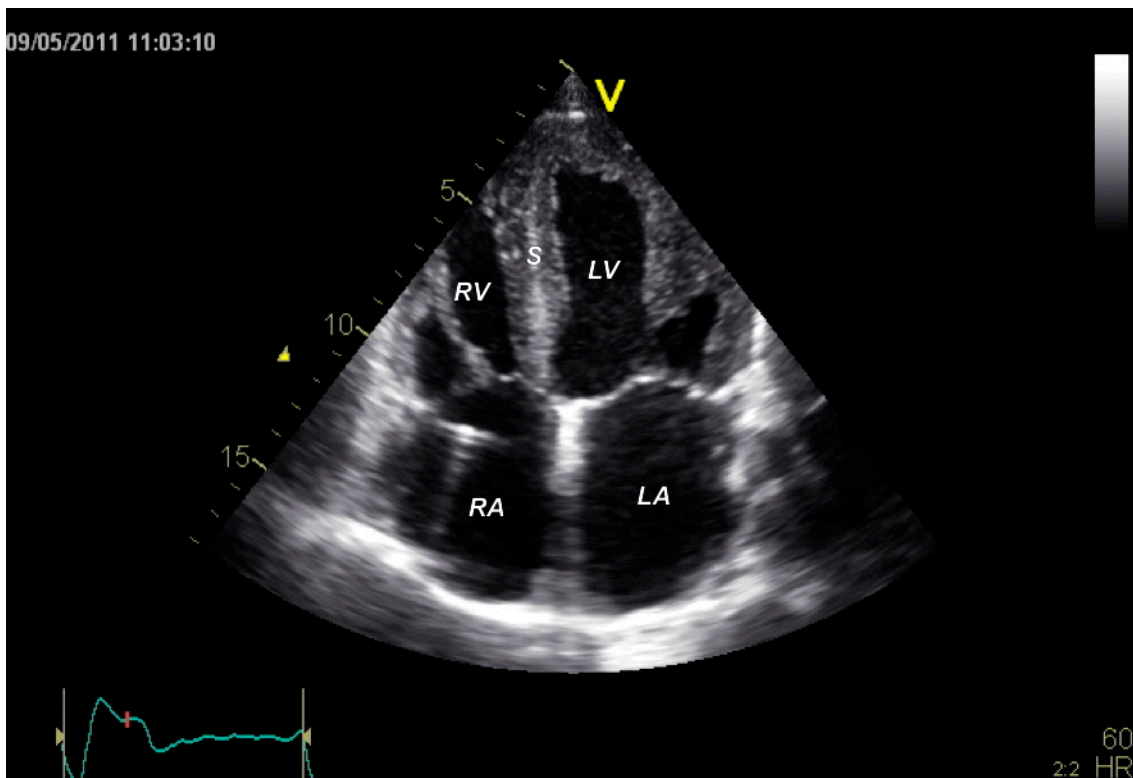


Abbildung 1: Fabry-Kardiomyopathie

Echokardiographische Darstellung im Vierkammerblick mit deutlicher konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie. LA: Linker Vorhof; RA: Rechter Vorhof; LV: Linker Ventrikel; RV: Rechter Ventrikel; S: ventrikuläres Septum. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med Bastian Fries, Universitätsklinikum Würzburg.

1.1.2.2 Niere

Die Niere erfährt frühzeitig Funktionseinschränkungen durch die GL3-Akkumulation, vor allem in den Podozyten, den distalen Tubulusepithelzellen, den Gefäßendothelzellen, dem Mesangium und im Interstitium. Proteinurie und

Isostenurie als Zeichen einer Nierenbeteiligung treten häufig schon im jugendlichen Alter auf.² Vor allem hemizygot, männliche Patienten entwickeln in jungen Jahren eine terminale Niereninsuffizienz.¹⁸ Eine frühzeitig auftretende Proteinurie ist ein prognostisch wichtiger Indikator für einen ungünstigen Krankheitsverlauf.^{19, 20}

1.1.2.3 Neurologische Befunde

Störungen des zentralen Nervensystems gehören wie die Komplikationen an Herz und Nieren eher zu den Spätkomplikationen des Morbus Fabry. Dazu zählen transitorisch ischämische Attacken (TIA) bzw. manifeste Insulte.^{21, 22} Zusätzlich können Störungen des peripheren Nervensystems auftreten. Diese treten dagegen meist früh auf. Etwa 80% der Patienten leiden innerhalb der ersten zwei Lebensjahrzehnte erstmals an peripheren Neuropathien.^{23, 24} Diese neuropathischen Schmerzen treten als episodische Fabry-Schmerzkrisen in Erscheinung, die durch Temperaturänderungen, körperliche Belastung, Stress und Infektionen ausgelöst oder verstärkt werden. Patienten leiden an brennenden Schmerzen an Handflächen und Fußsohlen mit Ausstrahlung nach proximal. Die Ursache der Schmerzen liegt in einer Degeneration der Nervenfasern im Dorsalwurzelganglion und der kleinen Fasern des Signalwegs für Schmerzsignale.¹³ Häufig unterstützt eine Anhidrose die Symptomatik zusätzlich.^{25, 26}

1.1.2.4 Gastrointestinale Befunde

Gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen sind Folge von GL3-Ablagerungen in den autonomen Ganglien und den Mesenterialgefäßen und können zu Malabsorptionen führen.^{27, 28} Einen Überblick über die Befunde beim Morbus Fabry gibt Tabelle 1.

Tabelle 1 Wichtigste Symptome des Morbus Fabry. Eine Übersicht

Allgemeinsymptome	Verringerte Belastbarkeit, Schwäche
Herz	Arrhythmien, Linksherzhypertrophie, hypertrophe Kardiomyopathie, progrediente Herzinsuffizienz
Niere	Proteinurie, progrediente Niereninsuffizienz
Haut	An-/Hypohidrosis, Angiokeratome
Auge	Cornea verticillata
Gastrointestinaltrakt	Diarrhoen, abdominelle Schmerzen, Malabsorption
Nervensystem	Neuropathische Schmerzen, TIA, zerebrale Ischämien
Hals-Nasen-Ohren	Hörminderung, Tinnitus

1.1.3 Therapie des Morbus Fabry

Die Therapie des Morbus Fabry unterteilt sich einerseits in die Substitution des fehlenden Enzyms und andererseits in die bestmögliche supportive Therapie der Begleitkomplikationen. Seit August 2001 steht erstmals eine spezifische Behandlungsmöglichkeit des Morbus Fabry zur Verfügung. In einer großen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie von Schiffmann und Mitarbeitern wurde die Wirksamkeit der Enzyzersatztherapie nachgewiesen.²⁹ Ein optimaler Therapiezyklus besteht aus der zweiwöchentlichen Gabe von 0,2 mg/kg Körpergewicht Agalsidase α (Replagal) oder 1mg/kg Körpergewicht Agalsidase β (Fabrazyme). Beide Präparate zeigten bisher die gleiche Wirksamkeit.³⁰ Diese Therapie dient dem Auffüllen der fehlenden α -Galactosidase-A-Speicher im Körper um anfallendes GL3 und bereits vorhandene Depots abzubauen. Ein frühzeitiger Beginn der Therapie ist wichtig, da bereits entstandene Organschäden in der Regel irreversibel sind.¹² Seit Juni 2016 ist in der Europäischen Union eine orale Therapie mit Migalastat (1-Deoxygalactonojirimycin) zugelassen. Dieser Wirkstoff bindet selektiv und reversibel an bestimmte mutierte Formen des α -Galactosidase A-Enzyms. Dadurch wird das Enzym stabilisiert und erhöht damit die Enzymaktivität.³¹ Diese sogenannte Chaperontherapie mit Migalastat wird jeden zweiten Tag

eingenommen. Die klinische Wirksamkeit wurde in zwei klinischen Studien nachgewiesen.^{32, 33}

Die Behandlung hat zum Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern sowie die Komplikationen der Erkrankung zu minimieren. Dies erfordert eine gute Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen. Die Tabelle 2 fasst Behandlungsempfehlungen neben der Enzymersatz- und der Migalastat-Therapie bei Morbus Fabry zusammen.³⁴

Tabelle 2 Behandlungsempfehlungen bei Morbus Fabry³⁴⁻³⁷

Schmerztherapie <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Schmerzen • Schmerzkrisen 	Antikonvulsiva, trizyklische Antidepressiva Nicht-Opioide, Opiate, Vermeidung von nicht-steroidalen Antiphlogistika
Angiokeratome	Argon-Lasertherapie
Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie • Nierenversagen 	Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Inhibitor bzw. Angiotensin-II-Rezeptor (AT2)-Inhibitor Dialyse oder Transplantation
Kardiovaskuläre Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Angina pectoris • Herzinsuffizienz • Atriale und ventrikuläre Tachyarrhythmie • Symptomatische Bradykardie 	Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Nitrate, Koronarangioplastie Diuretika, ACE-Inhibitor, AT2-Inhibitor Digitalis, Aldosteron-Rezeptor-Inhibitor Anti-Arrhythmika, Antikoagulanzen, Implantable Cardioverter/defibrillator Schrittmacherimplantation
Gastrointestinale Symptome	Fettreduktion, motilitätssteigernde Medikamente, Pankreasenzymsubstitution
Arterielle Hypertonie	Strenge Einstellung mit z.B. ACE-Inhibitor, Vermeidung von Beta-Blockern bei Sinusbradykardie
Dyslipidämie	Statine
Neurovaskuläre Komplikationen	Aspirin, Clopidogrel
Depressionen	Psychiatrische/psychologische Betreuung, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

1.2 Vitamin D

1.2.1 Nomenklatur des Vitamin D

Die folgende Tabelle 3 aus den Leitlinien „Chronic kidney disease – mineral and bone disorders“ (CKD-MDB) der „Kidney Disease in Global Outcome-Gruppe“ (KDIGO) fasst zur Vereinfachung die Abkürzungen und Synonyme zusammen:³⁸

Tabelle 3: Nomenklatur des Vitamin D

	D ₂ - Ableitungen	D ₃ - Ableitungen	Gebräuchlicher Begriff
<u>Ausgangssubstanz</u> Kürzel Name Synonym	D ₂ Vitamin D ₂ Ergocalciferol	D ₃ Vitamin D ₃ Cholecalciferol	D Vitamin D
<u>1. Hydroxylierung</u> Kürzel Name Synonym	25(OH) D ₂ 25-Hydroxy- Vitamin D ₂ Ergocalcidiol	25(OH) D ₃ 25-Hydroxy- Vitamin D ₃ Calcidiol	25(OH) D 25-Hydroxy- Vitamin D
<u>2. Hydroxylierung</u> Kürzel Name Synonym	1,25(OH) D ₂ 1,25-Dihydroxy- Vitamin D ₂ Ergocalcitril	1,25(OH) D ₃ 1,25-Dihydroxy- Vitamin D ₃ Calcitriol	1,25(OH) D 1,25-Dihydroxy- Vitamin D

1.2.2 Biochemische Grundlagen

Aus historischen Gründen wird Vitamin D als Vitamin bezeichnet. Ein Vitamin ist jedoch ein Stoff, den der menschliche Körper nicht selbst synthetisieren kann. Korrekterweise sollte Cholecalciferol als Prohormon aus der Gruppe der Secosteroide bezeichnet werden. Die Strukturformel ist in Abbildung 2 dargestellt.

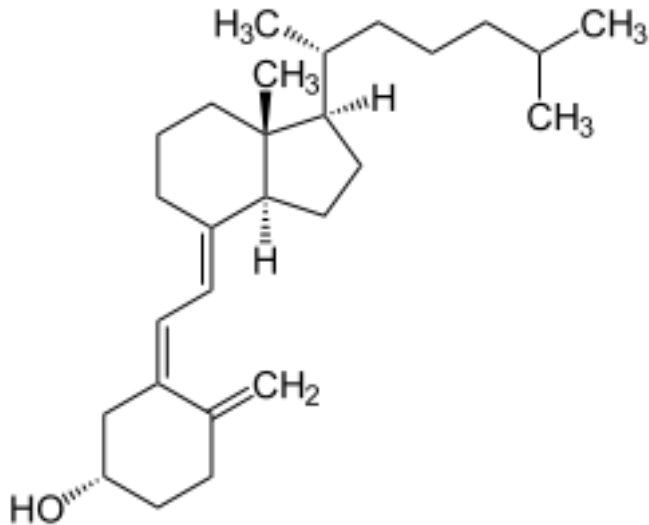


Abbildung 2: Vitamin D-Strukturformel

Der Vitamin D-Metabolismus ist in Abbildung 3 grafisch verdeutlicht. Es gibt zwei Hauptformen des Vitamin D: Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol). Vitamin D₂ findet sich in pflanzlichen Produkten. Vitamin D₃ kann einerseits über tierische Nahrungsmittel oder vom Körper selbst in der Haut gewonnen werden.

Katalysiert durch UV-B-Strahlung (290–315 nm), wird 7-Dehydrocholesterol zu Provitamin D₃, das rasch in Vitamin D₃ umgewandelt wird.³⁹ Im Körper aufgenommen, muss Vitamin D noch in die physiologisch aktive Form überführt werden. Dies geschieht zunächst in der Leber durch Hydroxylierung an Position 25. Dieser Schritt ist nicht streng reguliert und das Produkt 25(OH)D wird rasch ins Blut abgegeben, so dass keine signifikante Speicherung in der Leber stattfindet. Die Halbwertszeit von 25(OH)D₃ beträgt etwa sechs Wochen. Vornehmlich in der Niere findet die zweite Hydroxylierung an Position 1 statt, so dass das biologisch aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)D) entsteht. Dieser Schritt wird durch Parathormon- (PTH), Calcium- und Phosphatspiegel im Serum reguliert. Die Halbwertszeit von 1,25(OH)D beträgt etwa drei Tage. Um den Vitamin-D-Status qualitativ einzuordnen ist der Serum-Spiegel von 25(OH)D als Laborparameter gut geeignet.⁴⁰

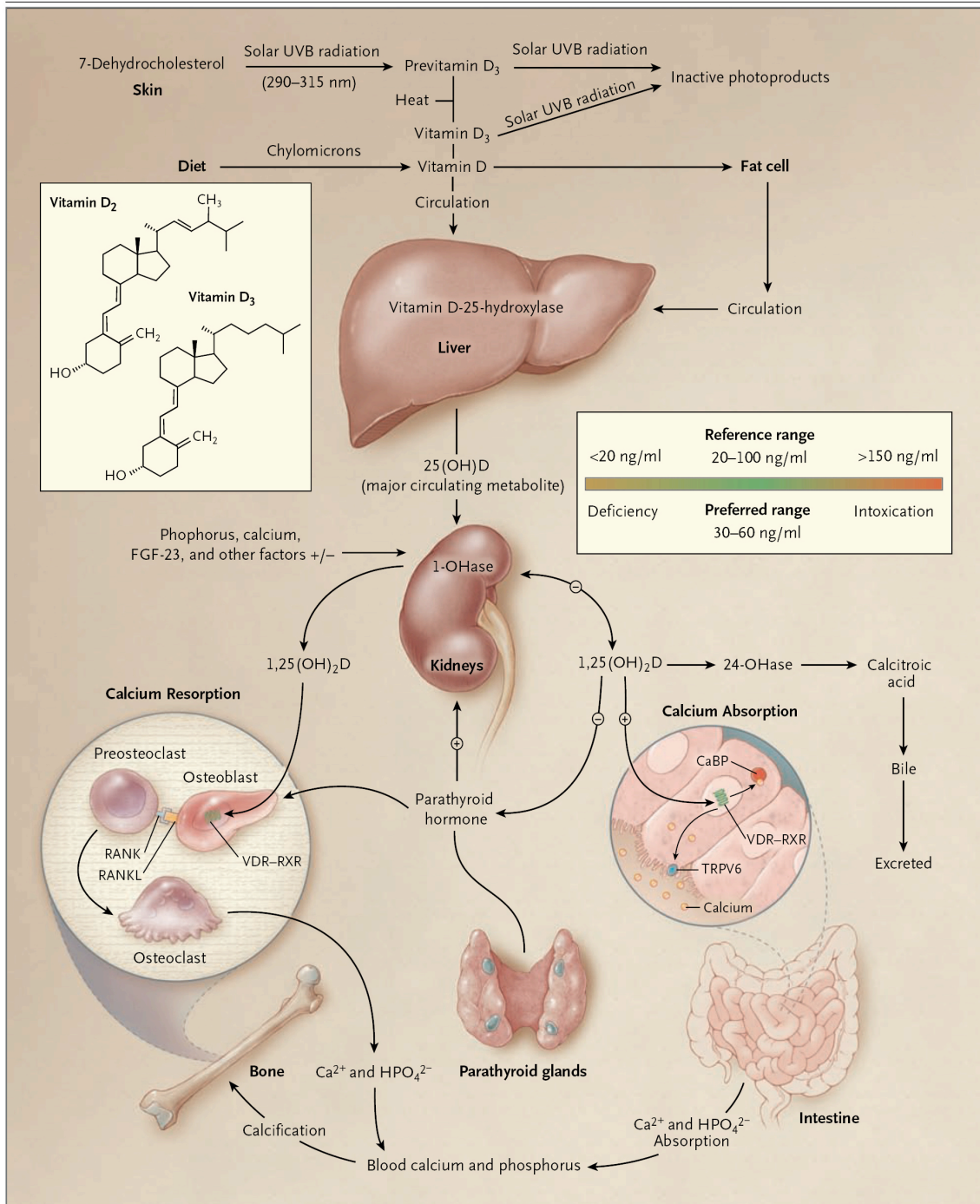


Abbildung 3: Synthese und Metabolismus von Vitamin D, reguliert durch Calcium, Phosphat und Knochenmetabolismus (mit freundlicher Genehmigung von M.F. Holick, Copyright Massachusetts Medical Society) ⁴¹

Während der Sonnenexposition mit UV-B-Strahlung wird 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) photochemisch zum Prävitamin D3 und unmittelbar durch einen hitzeregulierten Prozess in Vitamin D3 umgewandelt. Exzessive Sonnenlichtexposition führt zur Inaktivierung von Prävitamin D3 und Vitamin D3 in inaktive Produkte. Enteral zugeführtes Vitamin D2 und Vitamin D3 werden mittels Chylomikronen inkorporiert und über das Lymphsystem in die Blutbahn transportiert. Sowohl durch Nahrung zugeführtes als auch durch Hautsynthese gewonnenes

Vitamin D kann durch Fettzellen gespeichert und freigesetzt werden. Zirkulierendes Vitamin D ist an das Vitamin D-Bindeprotein gebunden, das es zur Leber transportiert. Hier findet die Hydroxylierung zum 25(OH)D durch die D-25-Hydroxylase statt. Diese Form gilt als biologisch inaktiv und muss in der Niere durch die 25-(OH)D-1 α -Hydroxylase in die aktive Form 1,25(OH)D umgewandelt werden. Dieser Schritt kann durch Serumphosphat, -calcium, Fibroblasten growth factor 23 (FGF-23) und andere Faktoren beschleunigt oder gebremst werden. 1,25(OH)D autoregulierte seine Synthese über einen negativen Feedback-Mechanismus und hemmt die Synthese von PTH in der Nebenschilddrüse. 1,25(OH)D erhöht die Expression der D-24-Hydroxylase, die 1,25(OH)D zur wasserlöslichen Calcitriinsäure abgebaut, die über die Galle ausgeschieden wird.

1.2.3 Funktion im Organismus

Der potenteste Wirkungsmetabolit 1,25(OH)D wirkt als Steroidhormon, indem er mit einem intrazellulären Protein, dem Vitamin-D-Rezeptor, einen Komplex bildet und im Zellkern an spezifische DNA-Sequenzen bindet. Hierdurch werden Transkription und Translation der Zelle beeinflusst. Ebenso kann Vitamin D über nicht-genomische Mechanismen durch Bindung an ein membranständiges Bindeprotein und Aktivierung von second-messenger-Botenstoffen wirken.⁴² Direkt oder indirekt kontrolliert 1,25(OH)D über 200 Gene. Dazu gehören solche, die für die Regulation der zellulären Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Angiogenese zuständig sind.⁴³

1,25(OH)D besitzt eine höhere Potenz im Vergleich zu anderen Vitamin D-Metaboliten, jedoch ist die tatsächliche Menge im Körper im Vergleich zu 25(OH)D um ein Vielfaches geringer. 25(OH)D dagegen ist die langlebige Speicherform, die gut den langfristigen Vitamin D-Status anzeigt. Trotz seiner geringeren Potenz kommt 25(OH)D eine wichtige Rolle bei der Regulation der Calciumabsorption zu. Seine Wirkung am Vitamin D-Rezeptor ist jedoch um etwa das 100fache geringer als von 1,25(OH)D.

Seit langem ist die Wirkung von Vitamin D auf den Calcium- und Phosphathaushalt des Körpers bekannt. Beeinflusst werden die Calcium- und Phosphatabsorption im Magen-Darm-Trakt, die Calciummobilisierung im Knochen und die Reabsorption in der Niere.

Dennoch ist die Wirkung von Vitamin D nicht auf den Calciummetabolismus beschränkt. Der Vitamin D-Rezeptor wurde nicht nur in Enterozyten, Osteoblasten und distalen Tubuluszellen der Niere nachgewiesen, sondern unter anderem auch in Zellen der Nebenschilddrüse, Keratinozyten der Haut, Promyelozyten, Lymphozyten, Zellen des Kolons, der Glandula pinealis sowie des Ovars.^{44, 45} Hinzu kommt, dass in einigen Geweben und Zellen zusätzlich das Enzym 25(OH)D-1 α -Hydroxylase exprimiert wird. Eine Zusammenfassung der non-calcämischen Wirkungen von Vitamin D zeigt Abbildung 4.

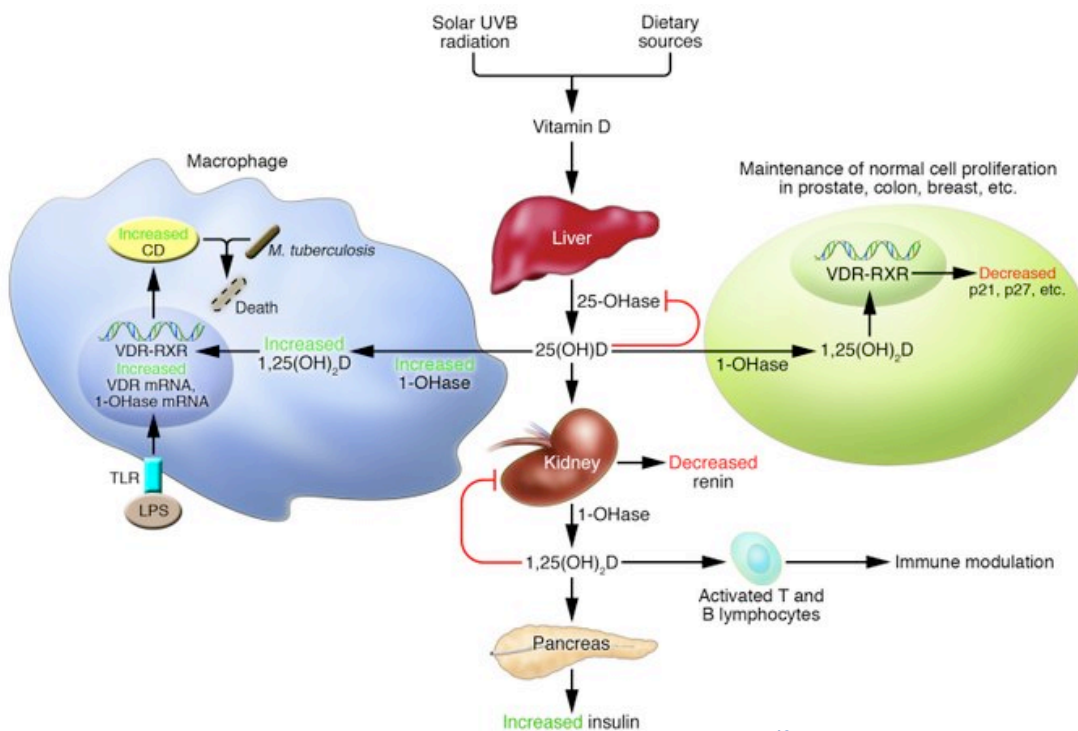


Abbildung 4: Non-calcämische Wirkungen des Vitamin D nach Holick⁴⁶

Nichtcalcämische Wirkungen von 1,25(OH)₂D: Das Vitamin D aus der photochemischen Umwandlung des Prävitamin D oder aus Nahrungsmitteln wird in der Leber zum 25(OH) umgewandelt. Das 25(OH)D wird in den Nieren nochmals durch die 1 α -Hydroxylase zum 1,25(OH)₂D hydroxiliert. Dieses Endprodukt Calcitriol reguliert nicht nur den Serumkalzium- und -phosphatmetabolismus, sondern kann auch im Pankreas die Insulinproduktion anregen und die Reninproduktion hemmen. 1,25(OH)₂D beeinflusst mit seinem nuklearen Rezeptor (VDR) verschiedenste Gewebe und Zellen und unterstützt die Zellproliferation und Zelldifferenzierung. 25(OH)D kann weiterhin in einer großen Anzahl von Zelltypen wie Colon, Prostata und Brustgewebe autokrin in 1,25(OH)₂D umgewandelt werden. Es wird angenommen, dass die autokrine Synthese von 1,25(OH)₂D für die Regulationen des Zellwachstums und der Zellreife wesentlich ist und damit das Risiko vermindert, dass Zellen entarten. 25(OH)D wird in Makrophagen zu 1,25(OH)₂D verstoffwechselt. Die Expression des VDR und der 1 α -Hydroxylase wird angeregt, wenn der Toll-like-Rezeptor 2/1 durch das Lipopolysaccharid (LPS) stimuliert wird. Die gesteigerte Produktion von 1,25(OH)₂D stimuliert die Zellexpression von Cathelicidin (CD) in den Makrophagen. Dieses ist ein kationisches Peptid, welches die Zerstörung von infektiösen Substanzen einschließlich der Tuberkulose verstärkt. (mit freundlicher Genehmigung von M.F. Holick, Massachusetts Medical Society)

1.2.4 Vitamin D-Mangel

In der Literatur finden sich keine einheitlichen Referenzwerte, die eine klare Vitamin D-Insuffizienz eingrenzen. Von den meisten Experten wird ein 25(OH)D-Wert <20 ng/ml als defizitär beschrieben.⁴⁷⁻⁵⁰ Die Mindestgrenze für eine ausreichende Vitamin D-Versorgung ist in der Literatur bei >30 ng/ml angegeben. Bei der Einschätzung für optimale Vitamin D-Versorgung gibt es ebenfalls unterschiedliche Ansichten. Aufgrund der vielfältigen Wirkungen von Vitamin D bestehen je nach Erkrankung und Alter unterschiedliche Empfehlungen für optimale Werte. Da es insgesamt wenig randomisierte klinische Studien gibt, die eine klare Antwort geben könnten, stützen sich diese Angaben auf Cross-sectional- und Beobachtungsstudien. Zwar gibt es vereinzelte randomisierte Studien (vgl. Dawson-Hughes, 2005)⁵¹, die aber meist auf ein spezielles Patientengut bezogen und damit nur bedingt für allgemeine Empfehlungen gelten können. Erschwerend kommt hinzu, dass nach der Definition, dass ein 25(OH)D-Wert >30 ng/ml eine ausreichende Versorgung anzeigt, weltweit potentiell etwa eine Milliarde Menschen einen Mangel aufweisen.^{47-49, 52, 53} Wahrscheinliche Gründe hierfür sind die vermehrte Urbanisierung, reduzierte körperliche Aktivität im Freien, Luftverschmutzung und globale Verdunkelung, demographischer Wandel sowie verminderte Hautsynthese im Alter.⁵⁴ Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die 25(OH)D-Referenzbereiche.

Tabelle 4: 25(OH)D-Referenzbereiche (vgl. Holick 2009)⁵⁵

25(OH)D Status (ng/ml)	Bezeichnung
<20	schwerer Mangel
20-30	Mangel
30-100	Normalwert
>120	Hypervitaminose

Die häufigste Ursache für einen Vitamin D-Mangel ist fehlende Sonnenexposition. Je weiter der Breitengrad vom Äquator entfernt ist, desto niedriger ist der durchschnittliche Vitamin D-Status. Zusätzlich hängt die

Hautsynthese von der Bestrahlungsstärke der Sonne ab (siehe Abbildung 5). Besonders in Europa ist ein Mangel weit verbreitet, da dort, im Gegensatz zu Nordamerika, Nahrungsmittel nicht mit Vitamin D angereichert werden.⁵² Weitere Ursachen für niedrige Vitamin D-Werte sind u.a. Malabsorption, Eiweißverlust über die Niere und die chronische Niereninsuffizienz.

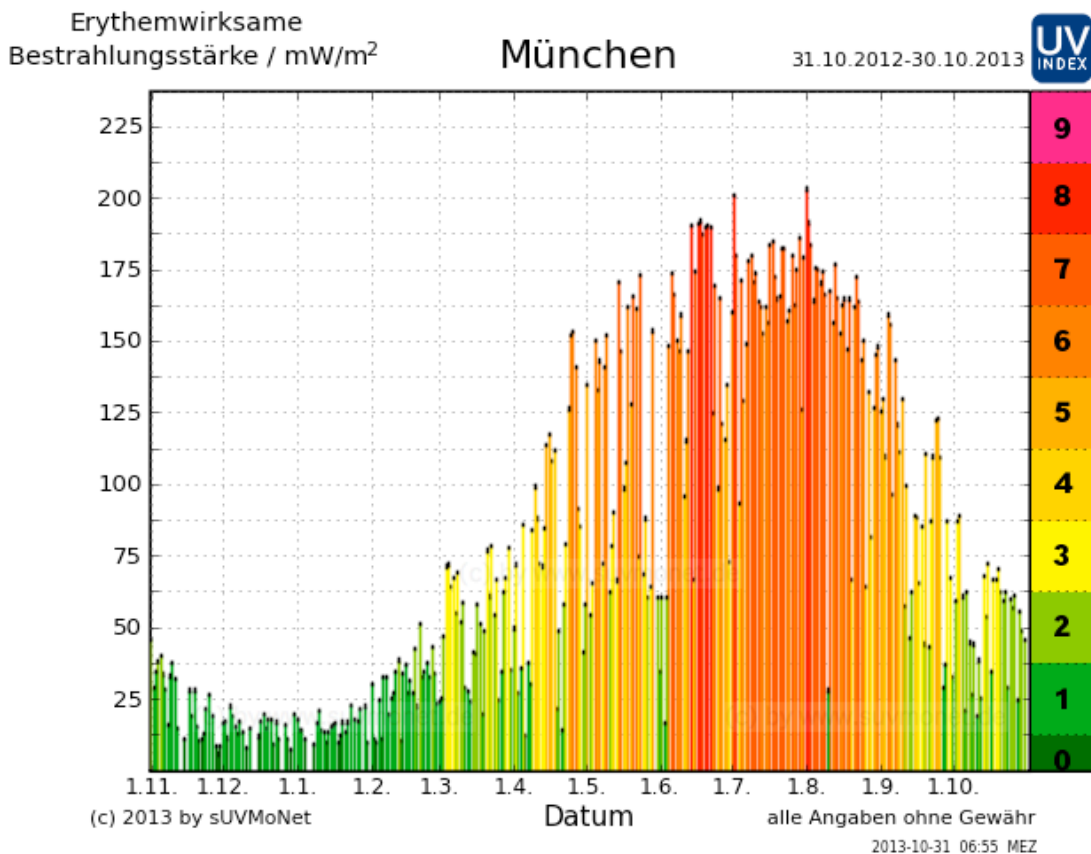


Abbildung 5: Jahreszeitabhängige UV-Bestrahlungsstärke am Beispiel München 2012/13 mit freundlicher Genehmigung von Dr. Henner Sandmann, www.suvmonet.de

Besonders hospitalisierte Patienten sind häufig von einem Mangel betroffen.⁵⁰ Grundsätzlich obliegt der Vitamin D-Status der Bevölkerung saisonalen Schwankungen. Junge gesunde Erwachsene haben im Winter niedrigere 25(OH)D-Spiegel als im Sommer. Sogar Kinder und junge Erwachsene, zwei Kohorten, die überdurchschnittlich viel Zeit im Sonnenlicht verbringen, haben im Winter niedrige 25(OH)D-Spiegel. Eine Übersicht über den Vitamin D-Status verschiedener Populationen ist in Tabelle 4 aufgezeigt.

Tabelle 5 Vitamin D-Status in verschiedenen Populationen in Sommer und Winter (vgl. Zittermann)⁴⁰

Altersgruppe und Land	Nördlicher Breitengrad in °	Durchschnittlicher 25(OH)D-Wert (ng/ml)		Referenz
		Sommer	Winter	
<u>Kinder</u>				
UK: weiße Kinder	50-60	32	21	56
UK: schwarze Kinder	50-60		14-17*	57
Spanien	43,5	30	13	58
<u>Jugendliche</u>				
Frankreich	49	28	8	59
<u>Junge Erwachsene</u>				
Deutschland	51	28	12	60
Türkei (Frauen)	39			61
- Gruppe 1		22+		
- Gruppe 2		13⌘		
- Gruppe 3		4★		
<u>Ältere Erwachsene</u>				
UK	50-60	14	9	62
<u>Hospitalisierte</u>				
Schweiz	47,5		7	63
Frankreich	50		3*	64

* Nicht zwischen Jahreszeiten differenziert

+ Gekleidet, dass gewöhnliche Körperpartien dem Sonnenlicht exponiert sind

⌘ Traditionelle Kleidung, bei der Hände und Gesicht unbedeckt sind

★ Traditionelle islamische Kleidung, bei der der gesamte Körper bedeckt ist

1.2.5 Vitamin D und das Herz-Kreislauf-System

Vitamin D-Mangel ist mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert. Der Vitamin D-Status ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die Funktion des Myokards und der Blutgefäße. Experimentelle Studien haben die Anwesenheit von Vitamin D-Rezeptoren und die Expression von 1 α -Hydroxylase in der glatten Muskulatur von Gefäßen, Endothelzellen und kardialen Gewebe nachgewiesen.⁶⁵⁻⁶⁷ Diese Zellen und Gewebe sind in der Lage, 1,25(OH)D autokrin lokal begrenzt zu produzieren. Experimentelle Daten zeigten auch, dass Knock-out-Mäuse ohne den Vitamin D-Rezeptor und 1 α -Hydroxylase eine massive Kardiohypertrophie und Myokardfibrose entwickelten.^{68, 69} Schematisch ist in Abbildung 6 der Wirkmechanismus im

kardiovaskulären System dargestellt. Durch einen Mangel an Vitamin D steigt die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, was wiederum zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks und langfristig zu einer linksventrikulären Hypertrophie führt. Ein Anstieg von PTH bewirkt eine myokardiale und vaskuläre Kalzifikation. Durch Steigerung der Insulinresistenz kommt es zu Störungen im Glucose-Stoffwechsel. Folgen können ein Diabetes mellitus sowie ein metabolisches Syndrom. Durch fehlende Hemmung proinflammatorischer und fehlender Stimulation antiinflammatorischer Zytokine sorgt ein Vitamin D-Mangel für eine zunehmende systemische Inflammation. All diese Mechanismen führen langfristig zu einer Arteriosklerose sowie kardiovaskulären Ereignissen und erhöhen die Mortalität der Betroffenen.⁷⁰⁻⁷²

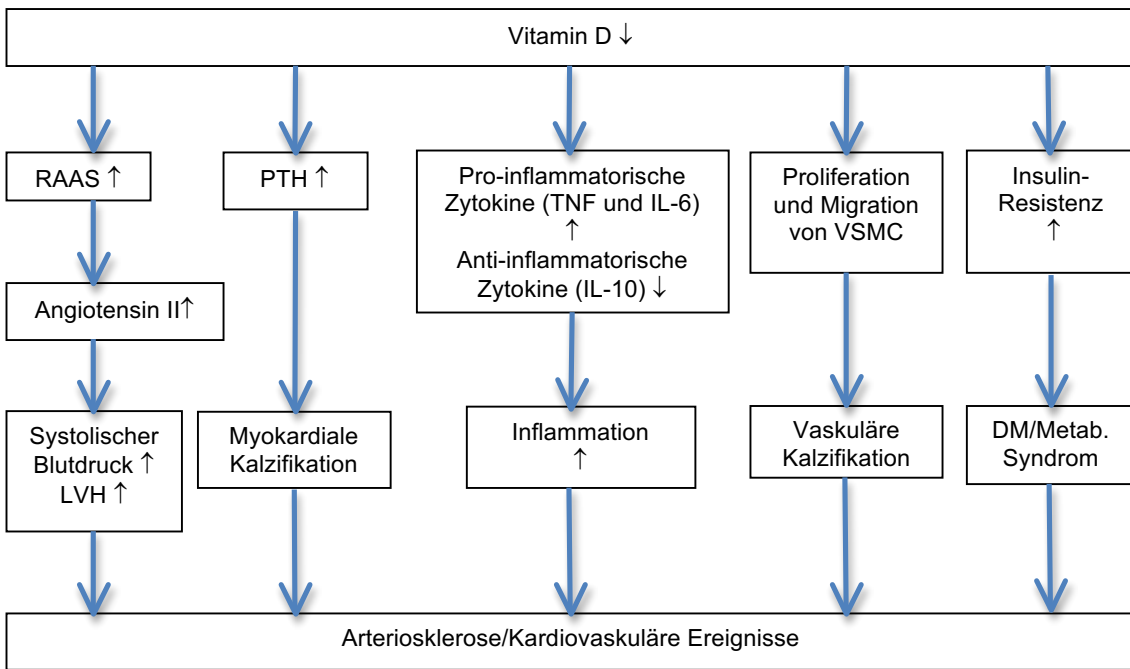


Abbildung 6 Potentieller Mechanismus kardiovaskulärer Effekte bei Vitamin D-Mangel.

Raas: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; PTH: Parathormon; LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie; TNF: Tumornekrosefaktor; IL-6: Interleukin-6; VSMC: Vascular smooth muscle cells; DM: Diabetes mellitus

1.3 Fragestellung der Arbeit

Ältere Menschen, Patienten mit Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko einen Vitamin D-Mangel zu entwickeln. Studien haben nachgewiesen, dass insbesondere diese Kohorten von einer Vitamin D-Gabe in ihrem Krankheitsverlauf profitieren. 1,25(OH)D zeigt einen antihypertrophen Effekt auf die Kardiomyozyten und reduziert die Expression von Genen, die bei myokardialer Hypertrophie überexprimiert werden.⁷³

Fabry-Patienten erleiden frühzeitig renale und kardiale Komplikationen. Darin eingeschlossen sind Nephropathie, hypertrophe Kardiomyopathie mit Arrhythmien und anschließendem Tod, frühe Schlaganfälle und transitorisch ischämische Attacken. Es gibt Hinweise, dass diese Patienten aufgrund von Anhidrose, Hitzeintoleranz und neuropathischen Schmerzen häufig das Sonnenlicht meiden. Zusätzlich kann durch die gastrointestinale Krankheitsmanifestation eine Vitamin D-Malabsorption auftreten. Es ist daher vorstellbar, dass Patienten mit Morbus Fabry vermehrt an einem Vitamin D Mangel leiden könnten. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, dass Patienten mit Morbus Fabry häufiger an niedriger Knochendichte leiden, die zu Osteopenie und Osteoporose führt.⁷⁴

Ein Vitamin D Mangel könnte unter Berücksichtigung der experimentell nachgewiesenen Effekte mit einer Aggravation von kardialen und renalen Komplikationen assoziiert sein. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass Vitamin D-Defizienz zu Kardiomyopathie und Nephropathie bei Patienten mit Morbus Fabry beiträgt. Entsprechend wurde in der vorliegenden Arbeit der Vitamin D-Status und dessen Assoziation mit linksventrikulärer Masse, kardialer Hypertrophie, Nephropathie und klinischen Symptomen bei Patienten mit Morbus Fabry untersucht. Die Arbeit war Teil eines Projekts der Würzburger Arbeitsgruppe, das in internationaler Kooperation durchgeführt und im Journal of Inherited Metabolic Disease publiziert wurde.⁷⁵

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus 111 Patienten mit diagnostiziertem Morbus Fabry zusammen, die zwischen 2001 und 2009 das Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie der Universitätsklinik Würzburg aufsuchten. In diesem national und international anerkannten Kompetenzzentrum werden zum Zeitpunkt Dezember 2015 insgesamt 257 Patienten mit Morbus Fabry betreut.

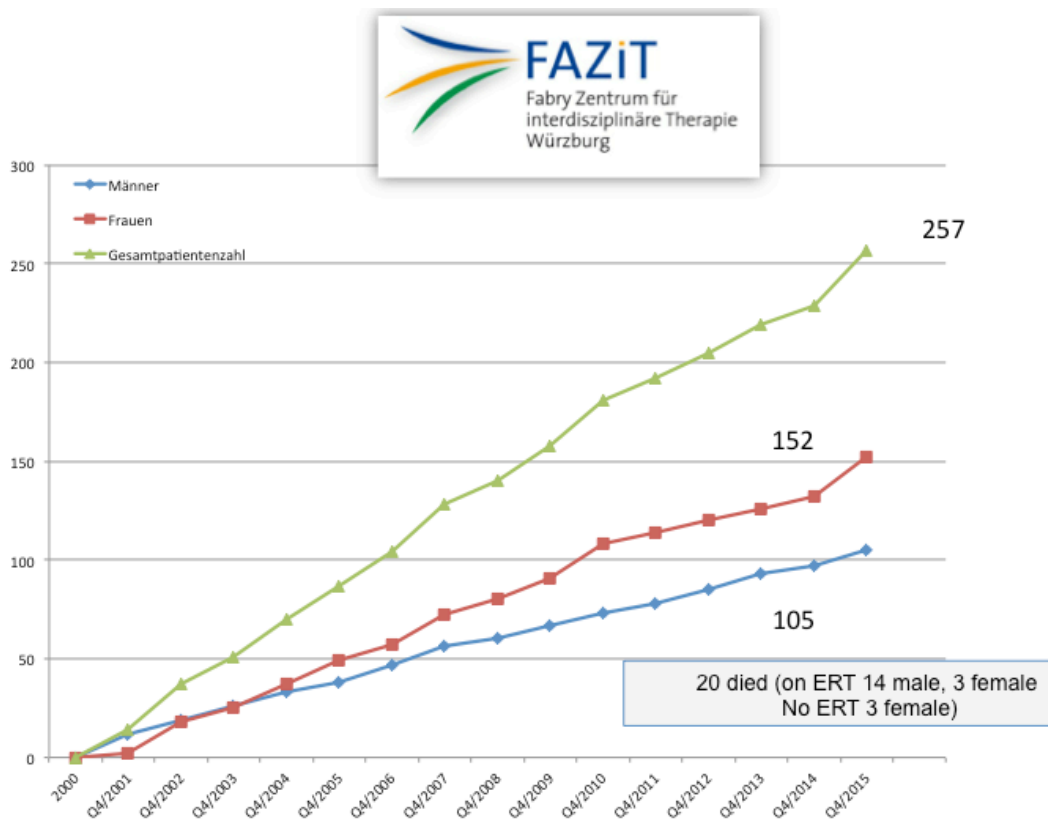


Abbildung 7 Anzahl der Patienten des Fabry-Zentrums für interdisziplinäre Therapie Würzburg

Beim jeweils ersten Besuch im Zentrum erfolgte die Aufnahme in die Studie. Einschlusskriterien waren die genetisch gesicherte Erkrankung sowie das Vorhandensein von Blutproben zur Bestimmung des 25(OH)D-Spiegels. Die Diagnose Morbus Fabry wurde anhand der typischen klinischen Symptomatik

gestellt und durch Messung der reduzierten Plasma- α -Galactosidase-Aktivität sowie der molekulargenetischen Mutation im Fabry-Gen gesichert.

Die Bewertung des Vitamin D-Status erfolgte nach Messung des Serum-25(OH)D.

Möglich wäre auch eine Messung des biologisch aktiven 1,25(OH)D. Die kurze Halbwertszeit von 4-6 Stunden, die geringe Konzentration und die aufwändigere Messtechnik sind Nachteile dieses Laborparameters. Zusätzlich kann der Wert bei sekundärem Hyperparathyreoidismus erhöht sein und damit eine Aussage zum Vitamin D-Status verfälschen.⁷⁶

Nach dem 25(OH)D-Status wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Vitamin D-defizient mit einem 25-OH(D)-Spiegel <15 ng/ml (<37 nmol/l), Vitamin D-insuffizient mit einem 25-OH(D)-Spiegel von 15-30 ng/ml und Vitamin D-suffizient mit einem 25-OH(D)-Spiegel >30 ng/ml (>75 nmol/l). Diese Einteilung deckt sich mit der gängigen Kategorisierung, die in der Literatur beschrieben ist.^{77, 78}

Wir erhoben klinische Symptome, die typischerweise bei Morbus Fabry auftreten sowie die Nierenwerte der Patienten. Kardiale Funktionsparameter wurden mit Hilfe von Echokardiografie sowie Magnetresonanztomographie bestimmt. Die klinischen Untersuchungen, die genaue Evaluation der Krankengeschichte und der Medikation wurden von einer ausgebildeten Krankenpflegerin und einem Arzt durchgeführt.

Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und das Studienprotokoll vom Ethikkomitee der Universität Würzburg bewilligt (Ethikaktenzeichen: 157/17-me). Von jedem Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor.

2.1.1 Klinische Untersuchungen der Studienpopulation

Anamnestische Angaben bezüglich Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Vorgeschichte von arterieller Hypertonie wurden im Patienteninterview erhoben. Allen Patienten wurde der systolische und diastolische Blutdruck nach Riva-Rocci im Sitzen nach mindestens fünf Minuten körperlicher Ruhe gemessen. Der Body Mass Index (BMI) wurde nach Erhebung von Gewicht und

Körpergröße nach der Formel $BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$ berechnet. Im Patienteninterview wurden Angaben über eventuell vorliegende kardiovaskuläre Erkrankungen erfragt, insbesondere koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz (Ermittlung des NYHA-Stadiums) und Herzrhythmusstörungen und durch Einsicht der medizinischen Akten von Universitätsklinik und betreuenden Ärzten ergänzt. Des Weiteren machten die Patienten Angaben über das Vorhandensein Fabry-spezifischer Beschwerden wie Anhidrose, Akroparästhesien, Hitze- und Belastungsintoleranz, Schmerzen, Übelkeit und Diarrhoe. Eine körperliche Untersuchung wurde von einem speziell in der Behandlung von Fabry-Patienten erfahrenen Arzt durchgeführt. Eventuell stattgefundene Nierentransplantation und Dialysebehandlungen wurden erfragt. Die 25(OH)D-Werte wurden in Serumproben gesammelt und bei -80°C bis zur Messung im November 2009 gelagert. Die Probenentnahme erfolgte jeweils vor Beginn einer Enzyersatztherapie. Messungen im Serum wurden mittels eines chemiluminescence assays (IDS, iSYS 25(OH)D; Immunodiagnostic systems Ltd, Boldon, UK) in einem IDS-iSYS multi-discipline automated analyser getätigt. Routinemäßige, hämatologische und biochemische Laborparameter wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg bestimmt. Hierzu gehören Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin und Harnstoff. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit Hilfe der Clearance von Technetium-99m, genannt DTPA (^{99}Tc Diethylentriaminpentaessigsäure), gemessen.

2.2 Magnetresonanztomographie

Bei 81 von 111 Patienten wurde eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt um die Herzmasse und die Magnetresonanz(MR)-Ejektionsfraktion zu messen sowie ein eventuell vorliegendes Late Enhancement zu detektieren. Als Late Enhancement bezeichnet man eine späte Signalanhebung im Myokard, die für eine Fibrosierung spricht. Gründe für fehlende Messungen waren Platzangst, Metallimplantation oder Nicht-Einwilligung in die Untersuchung. Die Magnetresonanztomographie wurde durch einen Siemens Sonata-Avanto (Erlangen, Deutschland) oder einem Philips Gyroscan ACS-NT

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

Mit der kardialen Magnetresonanztomographie lässt sich die für Morbus Fabry typische linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen. Vorteilhaft ist, dass die linksventrikuläre Masse sehr genau gemessen werden kann. Häufig zeigen Patienten eine linksventrikuläre Masse von > 200 g (Normalwerte <120 g).

2.3 Standardechokardiographische Messungen

2.3.1 Beurteilung des linken Herzens

Die Untersuchung der Patienten erfolgte in Linksseitenlage. Zur Aufnahme der Echokardiographiedaten wurden ein GE Vingmed Vivid 7 (Horten, Norwegen; 3.5 Mhz) verwendet. In Höhe des zweiten Interkostalraums links wurde mittels M-Mode aus dem parasternalen Langachsenschnitt des linken Ventrikels die enddiastolische (LVEDD) und endsystolische (LVESD) Dicke der Hinterwand und des Septums (IVSD) gemessen. Aus der diastolischen Septum- (IVSD) und Hinterwanddicke (LVPWD) wurde eine gemittelte Wandstärke berechnet $((LVPWD+IVSD)/2)$.

Die Devereux-Formel, bezogen auf Körperoberfläche und Geschlecht, wurde zur Berechnung der linksventrikulären Masse verwendet. Die Normalwerte für die enddiastolische Wanddicke (sowohl Hinterwand als auch Septum) betragen <11 mm für Frauen bzw. <12 mm für Männer. Bezogen auf diese Grenzwerte definierten wir die Anwesenheit von Hinterwand-, Septum- und generelle

Hypertrophie. Eine generelle Hypertrophie wurde dokumentiert, wenn entweder die Hinterwand oder das Septum oder beides zusammen hypertrophiert waren. Grenzwerte für die linksventrikuläre Masse betragen 67-162 g bei Frauen bzw. 88-224 g bei Männern.

Ebenso wurden der endsystolische (LVSD) und der enddiastolische (LVDD) Durchmesser des linken Ventrikels bestimmt. Hieraus wurde die Verkürzungsfraction (Fractional Shortening (FS)) berechnet ($FS = (LVDD - LVSD) / LVDD$). Die Ejektionsfraction (EF) wurde mittels der modifizierten Simpson-Methode erhoben. Die frühe diastolische Füllung (E-Welle) wurde ins Verhältnis zur späten diastolischen Füllung (A-Welle) gesetzt, indem mit einem Pulsdoppler der Einstrom über der Mitralklappe zu den entsprechenden Zeitpunkten gemessen wurde (E/A). Zusätzlich wurde die Dezelerationszeit (DT) ermittelt um eine diastolische Dysfunktion zu evaluieren.

2.4 Nierenfunktionsbestimmungen

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mit Hilfe der Clearance von Technetium-99m, genannt DTPA (99Tc Diethylentriaminpentaessigsäure), gemessen. Hierfür erfolgte eine Hydrierung des nüchternen Patienten mit 10 ml/kg Körpergewicht oral oder intravenös 30 bis 60 Minuten vor Untersuchungsbeginn. Drei Stunden nach Injektion des radioaktiven Tracers erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Clearance-Bestimmung.

Messungen zur Bestimmung der Proteinurie, Kreatinin- und Harnstoffclearance wurden über 24-Stunden-Sammelurin ermittelt. Die Urinmenge wurde über 24 Stunden gesammelt, wobei der erste Urin des Tages verworfen und am Folgetag der erste Urin gesammelt wurde. Das Vorliegen einer Proteinurie wurde für einen Wert von mindestens 150 mg/24 h definiert.

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung bei Normalverteilung oder Median mit Interquartilabstand, kategoriale Variablen sind als Prozentzahl angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch ANOVA für

kontinuierliche Parameter und den Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter ausgewertet.

Nach dem 25(OH)D-Status wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Wir definierten Vitamin D-Defizienz ab einem 25-OH(D)-Spiegel <15 ng/ml (<37 nmol/l), Vitamin D-Insuffizienz bei 25-OH(D)-Werten von 15-30 ng/ml und Vitamin D-Suffizienz ab einem 25-OH(D)-Spiegel >30 ng/ml (>75 nmol/l).^{77, 78} Wir verglichen die Assoziation der Baseline 25(OH)D-Werte mit der linksventrikulären Masse, dem Vorhandensein einer Kardiomyopathie und den zugehörigen klinischen Symptomen. Die Patienten mit suffizienten 25(OH)D-Werten dienten als Referenzgruppe. Nach der logistischen Regressionsanalyse wurden Odds Ratios (OR) und zugehörige 95% Konfidenzintervalle berechnet. Die Analysen wurden für folgende Confounder adjustiert: Alter, Geschlecht, BMI und Jahreszeit (Sommer/Winter). Ein p-value von <0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Für die statistische Auswertung wurde das Programm Statistical Package for Social Science (SPSS Version 16.0, IBM Ehningen) verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 *Charakteristika des Gesamtkollektivs*

Die demographischen und klinischen Baseline Daten der Studienpatienten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 64 Frauen (58%) und 47 Männern (42%) im Alter zwischen 17 und 68 Jahren zusammen. Das Durchschnittsalter betrug $40,1 \pm 12,5$ Jahre. Von allen Patienten hatten 29 (26%) Vitamin D-Werte im Bereich <15 ng/ml und 52 (47%) zwischen 15 und 30 ng/ml. Suffiziente Werte (>30 ng/ml) hatten 30 (27%) aller Patienten. Nahezu drei Viertel der Patienten hatten demzufolge keinen suffizienten Vitamin D Status.

Der Body-Mass-Index lag im Durchschnitt im normwertigen Bereich bei $23,5 \pm 4,2$ kg/m². Der mittlere systolische bzw. diastolische Blutdruck lag bei 124 ± 17 bzw. 81 ± 11 mmHg. 35 Patienten (32%) hatten einen erhöhten arteriellen Blutdruck ($>130/80$ mmHg). Anamnestisch gaben 10 Patienten (9%) an, in der Vergangenheit unter Angina pectoris gelitten zu haben. Eine nachgewiesene koronare Herzkrankheit hatten 5 Patienten (5%). Herzinsuffizient (NYHA I-IV) waren 34% der Patienten. Arrhythmien traten bei 16 Patienten auf (15%). Die DTPA-Clearance betrug im Mittel $92,6 \pm 35,0$ ml/min. Im Median hatten die Patienten eine diskret erhöhte Proteinausscheidung von 89 mg/d.

Tabelle 6 Charakteristika der Morbus Fabry-Patienten

	Gesamtkohorte N=111
Alter (Jahre)	40,1±12,5
Weibliches Geschlecht	64 (58%)
25(OH)D (ng/ml)	23,5±11,4
BMI (kg/m ²)	23,5±4,2
RR systolisch (mmHg)	124±17
RR diastolisch (mmHg)	81±11
Arterieller Hypertonus	35 (32%)
Anamnestische kardiovaskuläre Krankheit N=	
Angina pectoris	10 (9%)
Belastungsdyspnoe (NYHA I-IV)	38 (34%)
Arrhythmie	16 (15%)
Renaler Status	
Serumkreatininspiegel (mg/dl)	1,0±0,6
DTPA-Clearance (ml/min)	93±35
Proteinurie (mg/d) - Median	89 (23-597)

3.2 Ergebnisse nach Vitamin D-Status

3.2.1 Allgemeine Charakteristika

Die Unterteilung der Patienten in drei Kategorien sowie die demographischen und klinischen Daten der entsprechenden Studiengruppen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Im Folgenden ist von Gruppe 1 (Vitamin D < 15ng/ml), Gruppe 2 (Vitamin D 15 – 30 ng/ml) und Gruppe 3 (Vitamin D > 30 ng/ml) die Rede. Von allen Patienten hatten neun Patienten (8%) einen Vitamin D-Wert <10 ng/ml und 15 Patienten (14%) einen Wert <12 ng/ml. Wählt man den Cut-off-Wert für schwere Insuffizienz bei <15 ng/ml, lagen 29 Patienten (26%) darunter. Sowohl Alter, Zahl der Raucher als auch BMI unterschieden sich nicht wesentlich unter den drei Gruppen, während die Geschlechterverteilung

auffällig war. Gruppe 1 hatte einen ausgewogenen Anteil von 48% Frauen, Gruppe 2 schon einen Anteil von 56% und Gruppe 3 einen Anteil von 70%. Die prozentuale Verteilung der Patienten ist in Abbildung 8 angegeben.

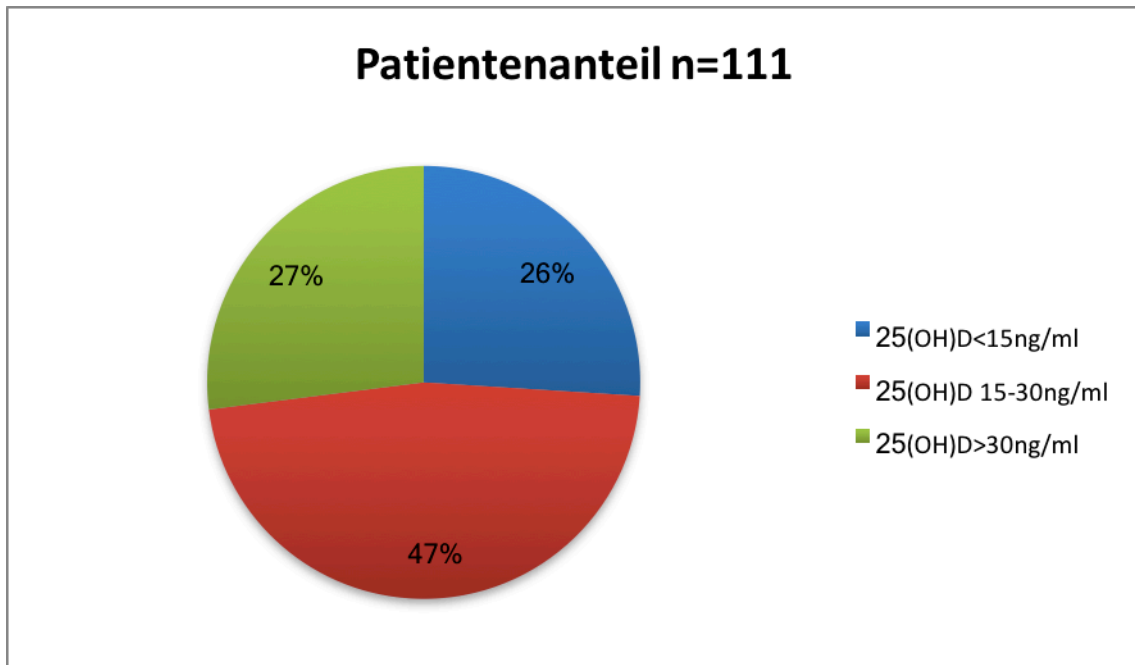


Abbildung 8: Gruppenverteilung nach Vitamin D-Status

Tabelle 7 Charakteristika - Allgemeine Werte

Charakteristika	Gruppe 1 (Vit.D < 15 ng/ml)	Gruppe 2 (Vit.D 15 – 30 ng/ml)	Gruppe 3 (Vit.D > 30 ng/ml)
Anzahl Patienten	29 (26%)	52 (47%)	30 (27%)
Alter (Jahre)	37,4±9,6	43,1±13,8	37,6±11,8
Weibliches Geschlecht	14 (48%)	29 (56%)	21 (70%)
Körpergewicht (kg)	75±14	67±13	65±12
Körpergröße (cm)	174±10	171±8	169±10
BMI (kg/m ²)	24,9±4,9	23,0±3,8	22,9±3,7
Enzymersatztherapie nach Einschluss	20 (68%)	33 (63%)	12 (40%)
Raucher	8 (31%)	11 (23%)	7 (27%)

3.2.2 Niere

Bei allen drei Gruppen unterschieden sich DTPA-Clearance und GFR nach MDRD kaum. Lediglich die Patienten der Gruppe 2 hatte einen Anteil von 27% mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3-5 während die beiden anderen Gruppen einen Anteil von 16% bzw. 14% hatten. Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterzogen oder eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz hatten, waren in allen Gruppen etwa gleich verteilt. Eine vermehrte Eiweißausscheidung im Urin korrelierte mit dem Vitamin-D-Status der Patienten. Der Median der Gruppe 1 lag bei 118 mg/d, bei Gruppe 2 bei 102 mg/d und bei Gruppe 3 bei 66 mg/d. Betrachtet man die Prozentzahl an Patienten, die eine Proteinurie von >150 mg/d aufwiesen, waren in Gruppe 3 lediglich 35% betroffen (Gruppe 1 46%, Gruppe 2 48%).

Tabelle 8 Charakteristika - Niere

Charakteristika	Gruppe 1 (Vit.D < 15 ng/ml)	Gruppe 2 (Vit.D 15 – 30 ng/ml)	Gruppe 3 (Vit.D > 30 ng/ml)
Serumkreatininspiegel (mg/dl)	1,0±0,7	0,9±0,4	1,0±0,6
Serumharnstoffspiegel (mg/dl)	26,0±12,7	30,4±19,6	29,3±16,0
Harnsäure (mg/dl)	5,3±1,6	5,3±1,8	4,9±1,8
DTPA-Clearance (ml/min)	95±41	90±33	94±33
GFR (MDRD ml/min)	98±40	84±36	90±37
Kreatininclearance (ml/min)	126±56	103±45	107±52
Harnstoffclearance (ml/min)	53±18	49±25	51±22
CKD III-V	4 (16%)	13 (27%)	4 (14%)
Proteinurie >150mg/d	13 (46%)	24 (48%)	10 (35%)
Proteinurie Median (mg/d)	118 (30 – 715)	102 (34 – 602)	66 (0 – 416)
Albuminurie (mg/d)	419±742	408±796	144±299
Albuminurie Median (mg/d)	35 (0 – 601)	38 (0 – 455)	0 (0 – 63)
Dialyse	2 (7%)	4 (8%)	2 (7%)
Nierentransplantation	2 (7%)	4 (8%)	1 (3%)

3.2.3 Herz-Kreislauf-System

Bei den anamnestisch und durch körperliche und echokardiographische Untersuchungen des Herz-Kreislauf-Systems erhobenen Befunden, gab es folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 9): Es existierten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. Beschwerden wie Angina pectoris, Belastungsdyspnoe und Arrhythmien waren in Gruppe 1 nicht häufiger als in Gruppe 2 vorzufinden, während Gruppe 3 mit Ausnahme des Auftretens von Angina pectoris jeweils die günstigsten Ergebnisse zeigten. Reizleitungsstörungen traten bei niedrigeren Vitamin D-Spiegeln entsprechend häufiger auf (Gruppe 1 21%, Gruppe 3 11%). Repolarisationsstörungen traten ebenso in Gruppe 3 seltener auf als in Gruppe 2 und 1 (19% versus 40% bzw 32%).

Magnetresonanztomographische Untersuchung

Die Patienten mit moderater und schwerer Vitamin D-Insuffizienz zeigten häufiger eine kardiale Hypertrophie als die Vergleichsgruppe mit Werten >30 ng/ml. Eine allgemeine Hypertrophie war in Gruppe 1 bei 72%, in Gruppe 2 bei 78% aller Patienten zu beobachten, während bei Gruppe 3 nur 35% betroffen waren. Die durchschnittliche, in der MRT bestimmte linksventrikuläre Masse unterschied sich signifikant mit 170 ± 75 g in Gruppe 1 gegenüber 154 ± 60 g in Gruppe 2 und 128 ± 58 g in Gruppe 3 ($p=0,01$).

Tabelle 9 Charakteristika - Herz

Charakteristika	Gruppe 1 (Vit.D < 15 ng/ml)	Gruppe 2 (Vit.D 15 – 30 ng/ml)	Gruppe 3 (Vit.D > 30 ng/ml)
Blutdruck systolisch (mmHg)	124±17	129±18	117±14
Blutdruck diastolisch (mmHg)	85±11	80±11	81±11
Arterieller Hypertonus	7 (24%)	19 (37%)	9 (31%)
Angina pectoris	1 (3%)	6 (12%)	3 (10%)
Herzinsuffizienz (NYHA I-IV)	10 (35%)	26 (50%)	8 (27%)
Arrhythmie	4 (14%)	9 (17%)	3 (11%)
Reizleitungsstörungen	6 (21%)	9 (17%)	3 (11%)
Repolarisationsstörungen	9 (32%)	20 (40%)	5 (19%)
Diastolische Dysfunktion	8 (27%)	18 (35%)	7 (27%)
MR-Ejektionsfraktion (%)	62±9	65±8	60±16
Linksventrikuläre Masse MR (g)	171±74	154±59	127±50
Late Enhancement (%)	6 (25%)	6 (19%)	5 (22%)

Ergänzt man diese Ergebnisse mit den Befunden, die mit Hilfe der MRT (Tabelle 10) gewonnen wurden, zeigt sich, dass bei 52% aller Patienten der Gruppe 3 eine kardiale Beteiligung ausgeschlossen werden konnte. Bei Gruppe 2 war dies bei 20% und bei Gruppe 1 bei 26% der Fall. Eine Hypertrophie ohne

Fibrose war mit 41% der Patienten aus Gruppe 1 der häufigste pathologische Befund; bei Gruppe 2 waren 27% und in Gruppe 3 25% der Patienten betroffen. Eine Fibrose und Hypertrophie mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion fand sich nur bei einem Patienten der Gruppe 1. Eine Fibrose ohne einhergehende Hypertrophie war in jeder Gruppe jeweils einmal vorhanden. Eine diastolische oder regionale Funktionsstörung ohne Fibrose und ohne Hypertrophie trat nur einmal in Gruppe 2 auf. Die MR-tomographisch ermittelte Ejektionsfraktion war in allen Gruppen ähnlich gut und kaum unterschiedlich. Ein Late-Enhancement konnte bei 25% der defizienten Patienten detektiert werden, während Gruppe 2 und 3 19% bzw. 22% aufwiesen.

Tabelle 10 Baseline-Charakteristika MRT-Herz

Charakteristika	Gruppe 1 (Vit.D < 15 ng/ml)	Gruppe 2 (Vit.D 15 – 30 ng/ml)	Gruppe 3 (Vit.D > 30 ng/ml)
Keine kardiale Beteiligung	7 (26%)	9 (20%)	13 (52%)
Keine Hypertrophie, keine Fibrose, aber diastolischer oder regionaler Funktionsstörung	0	1 (2%)	0
Hypertrophie aber keine Fibrose	11 (41%)	12 (27)	6 (24%)
Fibrose aber keine Hypertrophie	1 (4%)	1 (2%)	1 (4%)
Fibrose und Hypertrophie mit normaler systolischer Funktion	7 (26%)	22 (49%)	5 (20%)
Fibrose und Hypertrophie bei schlechter systolischer Funktion	1 (4%)	0	0
MR-Ejektionsfraktion (%)	62±9	65±8	60±16
Herzmasse MR (g)	171±74	154±59	127±50
Late Enhancement (%)	25 (n=6)	19 (n=6)	22 (n=5)

3.2.4 Fabry-typische Symptome

Die Ergebnisse der drei Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten Fabry-typischer Symptome sind in Tabelle 11 und Abbildung 9 aufgezeigt. Die eingeschränkte Fähigkeit zu schwitzen, Hitzeintoleranz, Schmerzen bei Belastung und im chronischen Verlauf sowie der Bedarf nach Schmerzmedikation traten bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln gehäuft auf. Klinische Zeichen wie Angiokeratome, Cornea verticillata und Ödeme fanden sich in steigender Zahl bei den Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Werten. Gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit und Bauchschmerzen traten bei Gruppe 1 ebenfalls am häufigsten auf. Tinnitus war ein häufigeres Symptom bei Patienten der ersten Gruppe, während das Vorhandensein von Hörminderung und ein stattgefunder Hörsturz keine Tendenz zeigten. Dysarthrie trat in jeder Gruppe nur in jeweils einem Fall auf. Insulte gab es in Gruppe 1 am häufigsten, wobei der Unterschied gering war. Transitorisch ischämische Attacken traten dagegen in dieser Gruppe am wenigsten auf.

Tabelle 11 Baseline-Charakteristika - Fabry-typische Symptome

Charakteristika	Gruppe 1 (Vit.D < 15 ng/ml)	Gruppe 2 (Vit.D 15 – 30 ng/ml)	Gruppe 3 (Vit.D > 30 ng/ml)
Neuropathische Schmerzen	16 (62%)	32 (64%)	13 (46%)
Hypohidrose	14 (52%)	27 (53%)	12 (43%)
Hitzeintoleranz	18 (69%)	27 (57%)	13 (46%)
Schmerzen bei Belastung	13 (52%)	24 (48%)	8 (31%)
Hitze- und Belastungsintoleranz	18 (67%)	29 (59%)	15 (54%)
Abnormes Schwitzen	16 (62%)	27 (53%)	14 (50%)
Chronische Schmerzen	12 (44%)	16 (31%)	7 (25%)
Medikamentöse Schmerztherapie	10 (37%)	6 (12%)	3 (11%)

Angiokeratome	12 (50%)	20 (43%)	8 (35%)
Cornea verticillata	8 (50%)	53 (n=19)	27 (n=6)
Ödeme	9 (34%)	11 (22%)	3 (11%)
Diarrhoe	10 (39%)	15 (30%)	8 (29%)
Akute Schmerzattacken	10 (37%)	9 (18%)	5 (18%)
Dysarthrie	1 (4%)	1 (2%)	1 (4%)
Insult	5 (20%)	5 (10%)	4 (14%)
TIA	1 (4%)	8 (16%)	4 (14%)
Insult und/oder TIA	5 (21%)	8 (18%)	5 (19%)
Bauchschmerzen	11 (42%)	17 (33%)	10 (36%)
Übelkeit	7 (26%)	6 (12%)	6 (23%)
Schwindel	9 (36%)	21 (43%)	9 (32%)
Hörsturz	4 (17%)	11 (24%)	5 (19%)
Tinnitus	11 (46%)	16 (35%)	9 (33%)
Hörminderung	4 (17%)	13 (28%)	5 (19%)

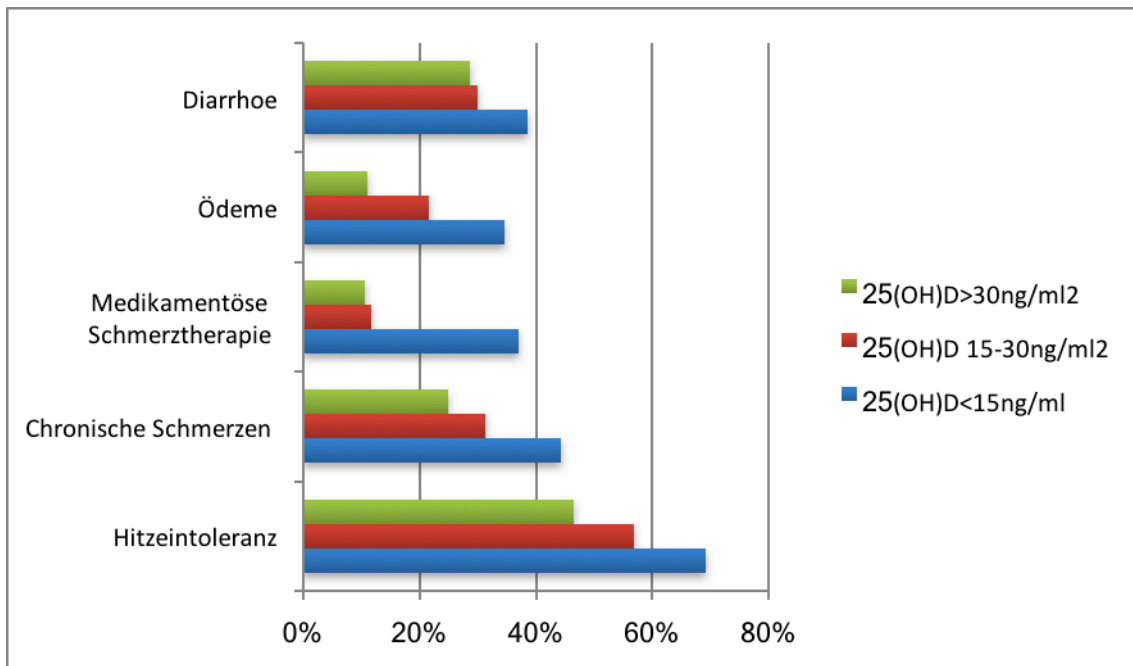


Abbildung 9: Fabry-typische Symptome

3.2.5 Logistische Regressionsanalyse

Um das Risiko für kardiale und renale Symptome bezogen auf den Vitamin D-Status einzuschätzen, fertigten wir logistische Regressionsanalysen unter Berücksichtigung folgende Confounder an: Alter, Geschlecht, BMI und Jahreszeit (Sommer/Winter). Nach der Adjustierung ergab sich, dass Patienten mit Vitamin D-Werten <15 ng/ml ein sechsfach höheres Risiko hatten, eine kardiale Hypertrophie zu entwickeln im Vergleich zu den Patienten mit Werten >30 ng/ml (6,4, 95%-Konfidenzintervall: 1,1 - 38,8, $p=0,04$). Analog dazu, war das adjustierte Risiko für eine Septumhypertrophie sechsfach erhöht (6,1, 95%-Konfidenzintervall: 1,1 – 36,5, $p= 0,04$). Die Odds Ratio für Herzinsuffizienz lag bei 2,4 (95%-Konfidenzintervall: 0,6 – 9,3) bei schwerer und 2,9 (95%-Konfidenzintervall: 0,9 - 9,2) bei moderater Insuffizienz. Wir haben keine relevante Assoziation zwischen Vitamin D-Defizienz, arteriellem Hypertonus und Arrhythmie festgestellt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.

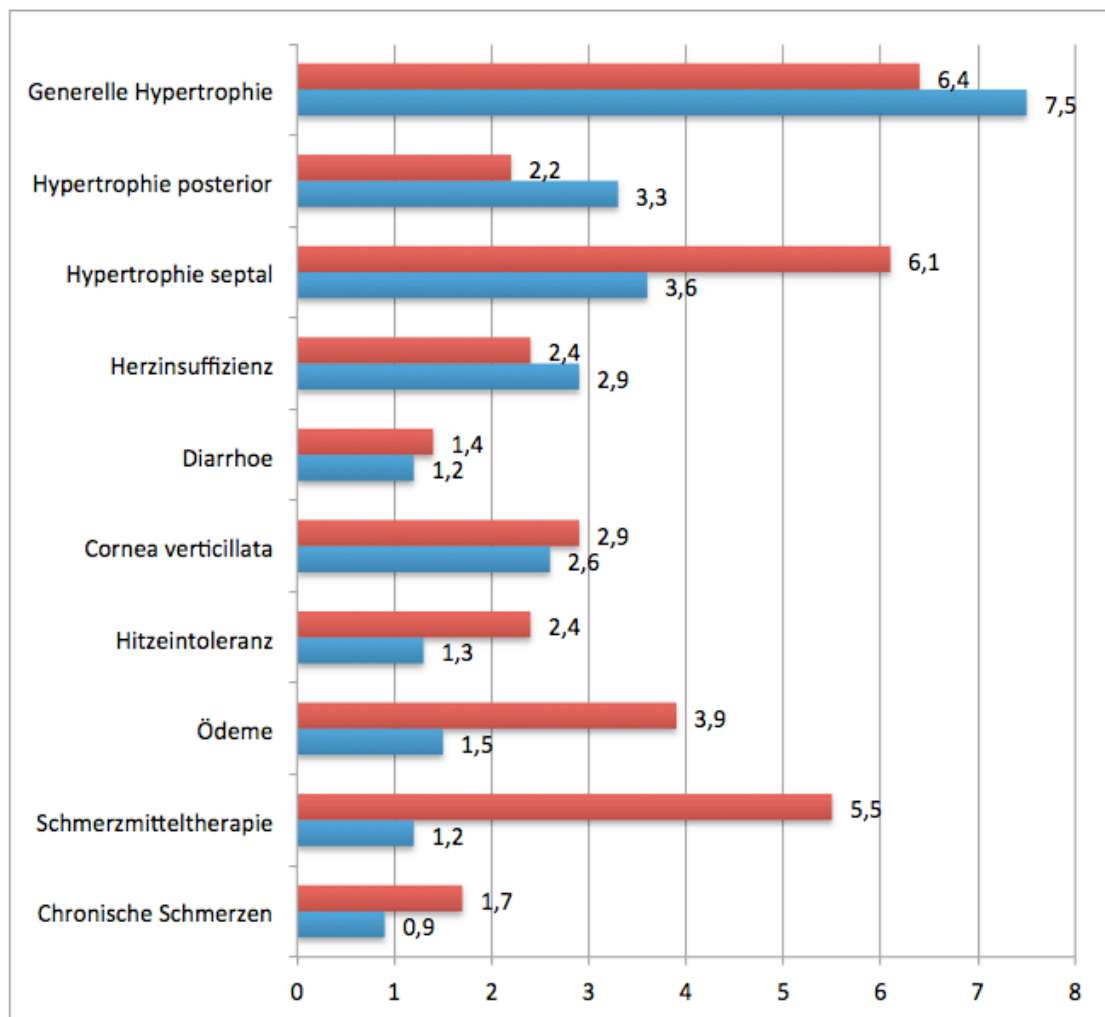


Abbildung 10 Odds ratios für die Beziehung zwischen Vitamin D-Status und klinischem Outcome, nach Alter, Geschlecht, BMI und Jahreszeit adjustiert.

Gezeigt sind die Odds ratios der Patienten mit 25(OH)-Defizienz (rot) und 25(OH)-Insuffizienz (blau), verglichen mit den Patienten mit 25(OH)D>30ng/ml.

4 DISKUSSION

Morbus Fabry ist eine multisystemisch, progredient verlaufende Erkrankung, für die es seit 2001 eine spezifische Behandlungsmöglichkeit mittels Enzymersatztherapie und seit 2016 eine orale Chaperontherapie mit Migalastat gibt. Frühzeitig begonnen, scheint es möglich eine Organmanifestation zu verhindern. Bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann eine Stabilisierung bzw. Verbesserung des klinischen Verlaufs erreicht werden.²⁹ Neben der Enzymersatztherapie mit Agalsidase α oder β und der Migalastat-Therapie sind alternative kausale Therapiemöglichkeiten bisher nicht vorhanden. Obwohl die GL3-Ablagerungen bereits im Kindesalter beginnen, variiert die Krankheitsentwicklung und die Organmanifestationen der Patienten deutlich. Vor allem Herz- und Nierenbeteiligung sind häufig nicht vorhersagbar und bedürfen einer speziellen und individualisierten supportiven Therapie durch die Zusammenarbeit mehrerer medizinischer Fachdisziplinen. Die Therapie muss aus ineinandergreifenden Teilen bestehen: der Substitution des fehlenden Enzyms und der symptomatischen Behandlung der Organmanifestationen sowie Symptomlinderung.

Gegenstand dieser Arbeit war es, den Vitamin-D-Status und seine möglichen Folgen bei Patienten mit Morbus Fabry zu evaluieren und eine Aussage zu treffen, ob eine Substitution sinnvoll sein könnte. Aus dem gewonnenen Datenmaterial konnte der Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status der Patienten und dem Auftreten bestimmter Symptome beim Morbus Fabry dargelegt werden.

Die Zahl der Veröffentlichungen, die einen Zusammenhang von Vitamin D-Mangel mit dem Auftreten bestimmter Krankheiten aufzeigen, hat gerade in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Besonders der Einfluss auf das kardiovaskuläre System ist häufiger Gegenstand der aktuellen Forschung. Ein aussagekräftiger Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit gestaltet sich aufgrund der Seltenheit und der Besonderheiten des Morbus Fabry auf den ersten Blick schwierig, da es zu diesem Thema bisher keine vergleichbare Veröffentlichung gibt.

Mit unserer Studie zeigten wir, dass niedrige Vitamin D-Spiegel mit einer Vielzahl an Symptomen und Befunden beim Morbus Fabry einhergehen.

4.1 Ergebnisse der Studie

4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Die vorliegende Studie umfasste 111 Patienten, darunter 64 Frauen und 47 Männer. Im Durchschnitt betrug das Patientenalter $40,1 \pm 12,5$ Jahre. Mit einem 25(OH)D-Wert von $23,5 \pm 11,4$ ng/ml lag das Gesamtkollektiv im niedrigen Bereich der als insuffizient einzustufenden Werte. 73% aller untersuchten Patienten zeigten 25(OH)D-Spiegel <30 ng/ml. Die geschlechtliche Aufteilung der drei unterschiedlichen Gruppen war auffällig. Der Anteil der Frauen war in der defizienten Gruppe niedriger als in der insuffizienten, während der größten Anteil in der normwertigen Gruppe war.

Trägerinnen von α -Galactosidase A-Gendefekten zeigen einen unterschiedlich stark ausgeprägten klinischen Phänotyp der Erkrankung. Meist haben Frauen eine normale oder allenfalls leicht erniedrigte Aktivität der Plasma- α -Galactosidase A. Eine Aussage auf die Schwere der Erkrankung kann dadurch allerdings nicht zwangsläufig gemacht werden.⁷⁹ Jedoch haben Frauen im Durchschnitt geringere Beschwerden als Männer. Dies kann dazu führen, dass beispielsweise die Aktivität im Alltag weniger stark eingeschränkt ist.

Vitamin D-Mangel ist ein häufiges Phänomen. Viele Studien weltweit haben gezeigt, dass auch in der gesunden Bevölkerung eine hohe Prävalenz von Vitamin D-Mangel besteht.⁸⁰⁻⁸³ Da Fabry-Patienten als häufiges Symptom Hitzeintoleranz und Anhidrose angeben, ist eine hohe Prävalenz an Vitamin D-Mangel durch das Meiden des Sonnenlichts zu erwarten gewesen. Je älter und je multimorbider ein Patient ist, desto wahrscheinlicher ist eine Vitamin D Defizienz.⁸⁴

4.1.2 Niere

Die Nierenfunktion, gemessen an der glomerulären Filtrationsrate, war im Durchschnitt in allen drei Gruppen nicht vermindert, jedoch fiel auf, dass die Häufigkeit für das Auftreten einer Proteinurie stieg, je niedriger die 25(OH)D-Werte waren. Eine Proteinurie gilt als ungünstiger Faktor für das Fortschreiten der Fabry-Nephropathie.^{20, 85} Ein frühzeitiges Gegensteuern ist bei dieser Patientengruppe wichtig und notwendig, um den raschen Verlust der Nierenfunktion zu verhindern. Die defiziente Gruppe zeigte im Median eine Eiweißausscheidung von 118 mg/d, während die insuffiziente Gruppe 102 mg/d und die Vergleichsgruppe mit Vitamin D-Werten oberhalb der empfohlenen 30 ng/ml den geringsten Wert mit 66 mg/d aufzeigten. Eine Metaanalyse von de Borst und Mitarbeitern zeigte, dass die Gabe von aktiven Vitamin D-Metaboliten die Eiweißausscheidung bei chronischer Nierenerkrankung senken kann.⁸⁶ Eine neuere Studie von Pisani und Mitarbeitern konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie einen positiven Effekt einer Paricalcitol-Therapie bei Fabry-Patienten hinsichtlich einer Proteinurie nachweisen.⁸⁷ 15 Patienten, die eine Enzym-Ersatz-Therapie bekamen sowie RAS-Inhibitoren einnahmen wurden mit Paricalcitol (1 µg/Tag) für sechs Monate behandelt. Hiernach zeigte sich eine signifikant reduzierte Proteinurie, die nach Absetzen von Paricalcitol nach drei Monaten wieder auf die Baseline-Ausgangswerte zurückging. Einschränkend hinsichtlich einer weitergehenden Aussage ist das Fehlen einer Kontrollgruppe und die geringe Patientenzahl anzumerken.

In Versuchen entwickelte sich bei diabetischen Knockout-Mäusen ohne Vitamin D-Rezeptor eine schwere Albuminurie und Glomerulosklerose durch die wachsende Verdickung der glomerulären Basalmembran und Funktionseinschränkung der Podozyten.^{88, 89} Weiterhin wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit Paricalcitol und einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker am Mausmodell mit diabetischer Nephropathie der Entwicklung einer Albuminurie vorbeugte. In Assoziation mit der verringerten Bildung von Renin blieb auch die glomeruläre Filtrationsbarriere intakt und reduzierte das Auftreten einer Glomerulosklerose.^{88, 89} Bei einer randomisierten kontrollierten Studie an Patienten mit diabetischer Nephropathie zeigte sich unter Gabe von 2 µg

Paricalcitol pro Tag zusätzlich zu einer suffizienten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blockade, eine signifikante Reduktion der verbleibenden Albuminurie.⁹⁰ In unserer Studie stieg mit dem Schweregrad der Vitamin D-Defizienz auch die Proteinurie. Hier könnte der Einsatz von Vitamin D zusätzlich zur etablierten Therapie einen Gewinn in der Behandlung bewirken.

4.1.3 Herz-Kreislauf-System

Eine Hypertrophie des Herzmuskels war signifikant häufiger je niedriger die Vitamin D-Werte waren. Die Beziehung zwischen Vitamin D-Status und klinischem Outcome wurden nach Alter, Geschlecht, BMI und Jahreszeit der Probenentnahme adjustiert. Hier zeigte sich, dass die Vitamin D-defizienten Patienten ein 6,4- (25(OH)D<15 ng/ml) bzw. 7,5-fach (25(OH)D 15-30 ng/ml) erhöhtes Risiko für eine generelle Hypertrophie hatten und ein 2,4- bzw. 2,9-fach erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz im Vergleich zur Referenzgruppe. Vitamin D-Defizienz ist assoziiert mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz.^{91, 92} Dieser Effekt wurde bereits bei Kindern mit Vitamin D-Mangel-Rachitis nachgewiesen.⁹³ Ebenfalls sind niedrige Vitamin D-Spiegel mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Hypertonikern assoziiert.⁹⁴

Durch die seit 2001 verfügbare Therapie der Enzymsubstitution mit Alpha- oder Beta-Galactosidase A konnte ein wichtiger Schritt in der Behandlung getan werden. Jedoch spricht nicht jeder Patient gut auf die Therapie an.

Neuere Studien zeigten, dass Patienten mit bereits vorhandener Fibrosierung des Herzens vor Therapiebeginn eine schlechtere Ansprechrate auf die Agalsidase-Gabe haben.⁹⁵ Zusätzliche supportive Therapiemöglichkeiten werden aktuell diskutiert um Morbidität, Mortalität und Lebensqualität der Patienten zu optimieren. In diesem Kontext ist eine adäquate Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems allgemein empfohlen. Zusätzlich könnte eine Gabe von Vitamin D empfehlenswert sein.

Antihypertrophe und antiproliferative Effekte von Vitamin D-Metaboliten wurden in zahlreichen Arbeiten beschrieben.⁶⁹ In hypertrophierten Herzen wurde eine

gesteigerte Expression des Vitamin D-Rezeptors in den Kardiomyozyten und Fibroblasten entdeckt.⁶⁶

Unabhängig von der Ursache geht eine linksventrikuläre Hypertrophie mit einer ungünstigen Langzeitprognose einher. Die Framingham Heart Study zeigte, dass eine Zunahme der linksventrikulären Masse das relative Risiko erhöht, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben.⁹⁶

In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Kardiomyozyten und Fibroblasten die Enzyme 1 α -Hydroxylase und 24-Hydroxylase exprimieren.^{66, 97}

Zusätzlich kann die Vitamin D-Rezeptor-Aktivierung den kardialen Calcium-Einstrom modulieren und eine beschleunigte Relaxierung der Kardiomyozyten bewirken. Dies wiederum kann die diastolische Funktion des Herzens verbessern.⁶⁹ O'Connell und Mitarbeiter zeigten, dass sich in Zellkulturen die Proliferationsrate in Anwesenheit von 1,25(OH)₂D₃ verringerte.⁹⁸ All diese Studien schreiben dem Vitamin D eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer ventrikulären Hypertrophie zu. Chen und Mitarbeiter haben mit ihren Veröffentlichungen nicht nur den Effekt der Hypertrophierung bei niedrigen Vitamin D-Spiegeln gezeigt, sondern ebenso eine Hochregulierung des Vitamin D-Rezeptors in bereits hypertrophiertem Gewebe. Sie beschreiben dies als Gegenmechanismus gegen weitere Hypertrophierung und geben an, dass eine Gabe von Vitamin D, Vitamin D-Analoga oder Mitteln, die den Vitamin D-Metabolismus beeinflussen über diesen Mechanismus günstig wirken könnte. In experimentellen Studien am Tiermodell wurde außerdem gezeigt, dass Calcitriol oder wirksame Analoga nicht nur eine linksventrikuläre Hypertrophie verringern, sondern auch die diastolische Relaxation stärken und damit den enddiastolischen Blutdruck senken.⁶⁷ Weitere Effekte waren eine Reduktion der Expression von kardialer mRNA, von Serumwerten des natriuretischen Peptids sowie von Episoden an Pumpversagen des Herzens.⁹⁹⁻¹⁰²

Besonders bei Patienten mit Morbus Fabry ist die diastolische Funktionsstörung sehr eng mit den klinischen Symptomen assoziiert, so dass eine weitere Therapieoptimierung zusätzlich zu den etablierten Optionen sinnvoll wäre.

Die Konversion von 25(OH)D zu 1,25(OH)₂D ist hauptsächlich von der Konzentration des zirkulierenden 25(OH)D abhängig. Dieser Zusammenhang

könnte eine wichtige Determinante für den Effekt von Vitamin D auf das Myokard sein.

Auch in klinischen Studien wurde eine Assoziation von niedrigen 25(OH)D-Spiegeln und damit steigendem kardiovaskulärem Risiko beschrieben.^{78, 103-106}

Der protektive Effekt von Vitamin D auf artherosklerotische Läsionen und vaskuläre Kalzifikation zeigt sich durch zahlreiche Mechanismen. Calcitriol hemmt durch Bindung an den Vitamin D-Rezeptor in glatten Muskelzellen deren Proliferation.¹⁰⁷ Andererseits steigert ein verringertes Vitamin D das Serumlevel von Parathormon, was wiederum das kardiovaskuläre Risiko erhöht.¹⁰⁸ Auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das eine zentrale Rolle bei der Blutdruckregulation spielt, hat Vitamin D einen hemmenden Einfluss und senkt dadurch die Aktivität von Renin und Angiotensin II.¹⁰⁹

4.1.4 Fabry-typische Symptome

Die typischen Symptome traten ebenfalls häufiger in der Vitamin D-defizienten Gruppe auf. Dazu zählen chronische Schmerzen, der Bedarf nach Schmerzmitteln, die Anwesenheit von Ödemen, Diarrhoe, Hitzeintoleranz und Cornea verticillata. Hier zeigte sich, dass allen voran die Vitamin D-defiziente Gruppe am schlechtesten abschnitt. Die Ergebnisse könnten erklären, dass betroffene Patienten das Sonnenlicht meiden und dadurch einen Vitamin D-Mangel noch verstärken.

Der Mensch gewinnt Vitamin D entweder aus der durch UV-B-Licht induzierten Synthese in der Haut oder durch Nahrungsaufnahme. Das dadurch gewonnene Vitamin D wird rasch in der Leber zu 25(OH)D hydroxiliert und zirkuliert in bis zu 1000fach erhöhten Konzentrationen im Vergleich zu dem potentesten Vitamin D-Metaboliten 1,25(OH)D (Calcitriol) im Körper.¹¹⁰ Die Produktion von 1,25(OH)D in der Niere ist stark davon abhängig, wieviel Substrat im Körper verfügbar ist. Bei Patienten, die chronisch erkrankt sind, sind die verringerte Sonnenlichtexposition, eine reduzierte Synthesekapazität der Haut sowie der Verlust von Vitamin D-Bindeprotein im Urin Hauptgründe für die hohe Prävalenz

von niedrigen 25(OH)D-Spiegeln.¹¹¹ Beim Morbus Fabry kommen zusätzliche Faktoren hinzu. So genannte Fabry-Krisen, anfallartige, periodisch wiederkehrende Schmerzattacken, die von den Extremitäten in andere Körperteile ausstrahlen, chronische Schmerzen sowie Hitzeintoleranz vor allem in den Sommermonaten verstärken die Vermeidung von Sonnenlichtexposition und damit den Mangel an Vitamin D. Da etwa 90% des benötigten Vitamin D vom Körper endogen durch UV-Strahlung gebildet wird, hat ein Fehlen der Sonnenexposition weitreichende Konsequenzen. Eine suffiziente Substitution über exogene Quellen muss ausgleichend wirken. Die deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine tägliche Vitamin D-Zufuhr von 20 µg. Da etwa zwei bis vier µg pro Tag über die Ernährung zugeführt werden, muss bei fehlender Hautsynthese eine orale Substitution erfolgen, um die empfohlenen Werte zu erreichen.

Die Vitamin D-Mangelversorgung in Deutschland wurde in mehreren Veröffentlichungen beschrieben. Eine Substitution von Vitamin D-Präparaten wird für Risikopatienten empfohlen. Patienten, die an Morbus Fabry erkrankt sind und frühzeitig kardiale und renale Komplikationen erleiden und zusätzlich von einem Vitamin D-Mangel durch oben genannte Faktoren wie Hitzeintoleranz, gastrointestinale Beschwerden etc. betroffen sind, können als Risikogruppe für Komplikationen durch Minderversorgung angesehen werden.

4.2 Limitationen der Studie

Trotz der beeindruckenden experimentellen und klinischen Ergebnisse früherer Studien können wir mit unserer Beobachtungsstudie keine Kausalität beweisen. Es ist nicht auszuschließen, dass Vitamin D-Defizienz eine Folge der linksventrikulären Hypertrophie und Herzinsuffizienz ist und deswegen lediglich die Schwere der Herzerkrankung ausdrückt. Patienten mit der schwersten Krankheitsausprägung könnten das Sonnenlicht aufgrund von Herzinsuffizienz, Fatigue-Syndrom oder Hypohidrosis meiden. Die Patienten mit ausgeprägter Proteinurie sind vermutlich am deutlichsten von einem Vitamin D-Verlust betroffen. Einerseits könnte Vitamin D diesbezüglich ein Marker sein, der den

Ausprägungsgrad der Krankheit reflektiert. Andererseits könnte ein Mangel an Vitamin D kausal am Krankheitsgeschehen beteiligt sein. Dies ließe sich jedoch ausschließlich durch eine randomisierte kontrollierte Studie klären.

Über die Auswirkungen und den Verlauf des langfristigen Vitamin D-Status kann ebenfalls nur spekuliert werden. Hier sind weitere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen nötig.

Weiterhin gilt es auszuwerten, inwieweit eine Enzymersatztherapie Einfluss auf die Vitamin D-Werte der Patienten hat. Eine dahingehende Untersuchung bezüglich dieser Frage gibt es bisher nicht und bedarf höherer Fallzahlen.

Morbus Fabry ist eine seltene Stoffwechselerkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von 1:40.000 bei Männern sowie 1:117.000 in der Gesamtbevölkerung. Eine Aussage unserer Studie hinsichtlich Auswirkungen eines Vitamin D-Mangels bezogen auf die Gesamtbevölkerung kann nicht mit Sicherheit getroffen werden. Fabry-Patienten erleiden im Vergleich frühzeitig Komplikationen, die in der Gesamtbevölkerung die häufigsten Todesursachen darstellen. Dazu gehören kardio- sowie zerebrovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen. Für die Zukunft gilt es zu klären, ob eine Vitamin D-Substitution bei diesen Risikopatienten einen Nutzen haben könnte. Dafür sind randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien nötig.

Mit einer Studienpopulation von 111 Patienten handelt es sich angesichts der Seltenheit der Erkrankung um eine relativ große Studie. Dank der langjährigen Erfahrung in der Behandlung und Therapie im Fabry-Zentrum Würzburg konnten detaillierte Daten erhoben werden.

4.3 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt eine hohe Prävalenz von Vitamin D-Mangel in einem Kollektiv von Morbus Fabry-Patienten. Mit steigender Vitamin D-Defizienz erhöht sich das Risiko einer hypertrophen Kardiomyopathie, Proteinurie sowie klinischen Symptomen. Um zu klären, ob eine Vitamin D-Substitution bei Patienten mit Morbus Fabry kardiale und renale Komplikationen zu reduzieren vermag, sind randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien nötig.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Morbus Fabry ist eine multisystemische Erkrankung, die zahlreiche Komplikationen mit sich bringt. Eine verminderte Aktivität des Enzyms α -Galactosidase führt zu einer Anreicherung von Globotriaosylceramiden in verschiedenen Organen und Geweben. Betroffene Patienten entwickeln häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine renale Fibrose. Wegen Hitzeintoleranz und Hypohidrosis vermeiden Patienten häufig eine Sonnenexposition. Wir stellten die Hypothese auf, dass ein Vitamin D-Mangel an der Ausprägung einer Fabry-Kardiomyopathie beteiligt ist.

In dieser Querschnittstudie wurde der Einfluss des Vitamin D-Status auf die typischerweise auftretenden Komplikationen der Erkrankung an 111 Patienten mit gesichertem Morbus Fabry vor Beginn einer Enzyersatztherapie untersucht. Dafür bestimmten wir das 25(OH)D und teilten die Patienten anhand dieser Werte in drei Gruppen ein: Vitamin D-defizient (25(OH)D <15 ng/ml), Vitamin D-insuffizient (25(OH)D 15-30 ng/ml und Vitamin D-suffizient (25(OH)D >30 ng/ml). Es erfolgten Magnetresonanztomographie- und echokardiographische Untersuchungen zur Bestimmung der linksventrikulären Masse und einer möglichen Kardiomyopathie. In Querschnittsanalysen wurden Assoziationen zwischen auftretenden klinischen Symptomen und dem Vitamin D-Status durch lineare bzw. binäre logistische Regressionsanalysen bestimmt und nach Alter, Geschlecht, BMI und Jahreszeit der Messung adjustiert.

Die Patienten waren im Durchschnitt $40,1 \pm 12,5$ Jahre alt (42% männlich) und hatten einen durchschnittlichen 25(OH)D-Wert von $23,5 \pm 11,4$ ng/ml. Patienten der defizienten 25(OH)D-Gruppe hatten ein adjustiertes 6-fach erhöhtes Risiko für eine hypertrophe Kardiomyopathie verglichen mit der suffizienten Kontrollgruppe ($p=0,04$). Die durchschnittliche linksventrikuläre Masse unterschied sich signifikant: 170 ± 75 g in der defizienten, 154 ± 60 g in der insuffizienten und 128 ± 58 g in der suffizienten Gruppe ($p=0,01$). Mit dem Schweregrad der Vitamin D-Defizienz stieg der Median einer vorhandenen Proteinurie sowie die Prävalenz von Hitzeintoleranz, Ödemen, Cornea

verticillata, Diarrhoen und dem Bedarf einer Schmerzmedikation. Unsere Studie hat gezeigt, dass Patienten mit niedrigen Vitamin D-Werten gehäuft an Komplikationen leiden.⁷⁵ Dazu gehören die progressive Fabry-Nephropathie, hypertrophe Kardiomyopathie und die Krankheit typischerweise begleitende klinische Symptome. Zum jetzigen Zeitpunkt können wir allerdings eine Vitamin D-Therapie, basierend auf unseren Daten noch nicht grundsätzlich empfehlen obwohl eine Vitamin D-Supplementierung über Vitamin D angereicherte Nahrungsmittel im Allgemeinen empfohlen wird. Unsere Ergebnisse sind bisher nur Beobachtungen und können einen kausalen Zusammenhang nicht beweisen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Grzeschik KH, Grzeschik AM, Banhof S, Romeo G, Siniscalco M, van Someren H, Meera Khan P, Westerveld A, Bootsma D. X-linkage of human α -galactosidase. *Nat New Biol.* 1972;240:48-50
2. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin lii HA, Kopp JB. Natural history of fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase a activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:122-138
3. Desnick Rea. A-galactosidase a deficiency: Fabry disease. *The metabolic and molecular basis of inherited disease* New York; 1995:2741-2784.
4. Lyon MF. Gene action in the x-chromosome of the mouse (*mus musculus* L.). *Nature.* 1961;190:372-373
5. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M, Roscher AA, Muntau AC. Disease manifestations and x inactivation in heterozygous females with fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95:30-38
6. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, Jabbour F, Beldjord C, De Mazancourt P, Germain DP. X-chromosome inactivation in female patients with fabry disease. *Clin Genet.* 2016;89:44-54
7. Juchniewicz P, Kloska A, Tylki-Szymanska A, Jakobkiewicz-Banecka J, Wegrzyn G, Moskot M, Gabig-Ciminska M, Piotrowska E. Female fabry disease patients and x-chromosome inactivation. *Gene.* 2018;641:259-264
8. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:249-254
9. al. De. A-galactosidase a deficiency: Fabry disease. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 2001;8. Ausgabe:3733-3774
10. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H, et al. An atypical variant of fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:288-293
11. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of anderson-fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;105:1407-1411
12. Wanner C. Fabry disease model: A rational approach to the management of fabry disease. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl A:S2-5
13. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001;38:769-775

14. Hulkova H, Ledvinova J, Poupetova H, Bultas J, Zeman J, Elleder M. [postmortem diagnosis of fabry disease in a female heterozygote leading to the detection of undiagnosed manifest disease in the family]. *Cas Lek Cesk.* 1999;138:660-664
15. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, Elleder M, Aschermann M. Cardiac manifestations in fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:75-83; discussion 65
16. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM, European FOSI. Cardiac manifestations of anderson-fabry disease: Results from the international fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28:1228-1235
17. Elleder M. Sequelae of storage in fabry disease--pathology and comparison with other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;92:46-53; discussion 45
18. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with fabry disease on dialysis in the united states. *Kidney Int.* 2002;61:249-255
19. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1547-1557
20. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, Serra AL, Marodi L, Mignani R, Cianciaruso B, Vujkovic B, Lemay R, Beitner-Johnson D, Waldek S, Warnock DG. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data from the fabry registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2220-2228
21. Mehta A, Ginsberg L, Investigators FOS. Natural history of the cerebrovascular complications of fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:24-27; discussion 29-10
22. Schiffmann R, Ries M. Fabry's disease--an important risk factor for stroke. *Lancet.* 2005;366:1754-1756
23. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in anderson-fabry disease: Pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:121-125
24. Uceyler N, He L, Schonfeld D, Kahn AK, Reiners K, Hilz MJ, Breunig F, Sommer C. Small fibers in fabry disease: Baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16:304-314
25. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, Gal A, Beck M. The early clinical phenotype of fabry disease: A study on 35 european children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2003;162:767-772
26. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M, Investigators FOSE. Clinical manifestations of fabry disease in children: Data from the fabry outcome survey. *Acta Paediatr.* 2006;95:86-92
27. Jack CI, Morris AI, Nasmyth DG, Carroll N. Colonic involvement in fabry's disease. *Postgrad Med J.* 1991;67:584-585

28. Rowe JW, Gilliam JI, Warthin TA. Intestinal manifestations of fabry's disease. *Ann Intern Med.* 1974;81:628-631
29. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2743-2749
30. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, Aerts JM, Hirth A, Hollak CE. Treatment of fabry disease: Outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One.* 2007;2:e598
31. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in fabry disease: In vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S111-117
32. Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, Najafian B. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with fabry disease with amenable gla mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet.* 2017;54:781-786
33. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in fabry disease: 18-month results from the randomised phase iii attract study. *J Med Genet.* 2017;54:288-296
34. Hughes DA, Evans S, Milligan A, Richfield L, Mehta A. A multidisciplinary approach to the care of patients with fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of fos.* Oxford; 2006.
35. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8:539-548
36. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, Rolfs A, Rivera A, Waldek S, Germain DP. Fabry disease: A review of current management strategies. *QJM.* 2010;103:641-659
37. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C. The fabry cardiomyopathy: Models for the cardiologist. *Annu Rev Med.* 2011;62:59-67
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD WG. Kdigo clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (ckd-mbd). *Kidney Int Suppl.* 2009:S1-130

39. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin d₃ and its photoisomers in human skin. *Science*. 1982;216:1001-1003
40. Zittermann A. Vitamin d in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89:552-572
41. Holick MF. Vitamin d deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281
42. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones--a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*. 2000;52:513-556
43. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin d receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26:662-687
44. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin d. *Physiol Rev*. 1998;78:1193-1231
45. Norman AW. Receptors for 1 α ,25(OH)₂D₃: Past, present, and future. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1360-1369
46. Holick MF. Resurrection of vitamin d deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062-2072
47. Holick MF. High prevalence of vitamin d inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:353-373
48. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin d for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18-28
49. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin d insufficiency. *Lancet*. 1998;351:805-806
50. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis d in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338:777-783
51. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin d status. *Osteoporos Int*. 2005;16:713-716
52. McKenna MJ. Differences in vitamin d status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*. 1992;93:69-77
53. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin d inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260:245-254
54. Ku Y-C. Relationship between vitamin d deficiency and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 2013;5:337-346
55. Holick MF. Vitamin d status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-78
56. Davies PS, Bates CJ, Cole TJ, Prentice A, Clarke PC. Vitamin d: Seasonal and regional differences in preschool children in great britain. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:195-198
57. Lawson M, Thomas M, Hardiman A. Dietary and lifestyle factors affecting plasma vitamin d levels in asian children living in england. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:268-272

58. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin d in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res.* 1998;13:544-548
59. Guillemant J, Le HT, Maria A, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Wintertime vitamin d deficiency in male adolescents: Effect on parathyroid function and response to vitamin d3 supplements. *Osteoporos Int.* 2001;12:875-879
60. Zittermann A, Scheld K, Stehle P. Seasonal variations in vitamin d status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:501-506
61. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin d deficiency in turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:173-177
62. Hegarty V, Woodhouse P, Khaw KT. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin d and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly people. *Age Ageing.* 1994;23:478-482
63. Bischoff H, Stahelin HB, Vogt P, Friderich P, Vonthein R, Tyndall A, Theiler R. Immobility as a major cause of bone remodeling in residents of a long-stay geriatric ward. *Calcif Tissue Int.* 1999;64:485-489
64. Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M, Bellony R, Maamer M, Agbomson F, Brazier M. Prevalence and biological consequences of vitamin d deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995;62:576-581
65. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N. 25-hydroxyvitamin d3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation.* 2005;111:1666-1671
66. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, Law CS, Gardner DG. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension.* 2008;52:1106-1112
67. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, Yeghiazarians Y, Gardner DG. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin d receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011;124:1838-1847
68. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin d and human health: Lessons from vitamin d receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29:726-776
69. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. Vitamin d deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54:1103-1113
70. Witham MD, Dove FJ, Sugden JA, Doney AS, Struthers AD. The effect of vitamin d replacement on markers of vascular health in stroke patients - a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:864-870
71. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Combined calcium and vitamin d supplementation is not superior to calcium supplementation alone in improving disturbed bone

- metabolism in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1388-1394
72. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin d3 for 1 year. *J Intern Med.* 2010;267:462-472
73. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(oh)2-vitamin d3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the h1-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:533-537
74. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, Bengtsson BA, Rosenberg K, Hasholt L, Sorensen SA, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U. Osteopenia: A common aspect of fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med.* 2007;9:812-818
75. Drechsler C, Schmiedeke B, Niemann M, Schmiedeke D, Kramer J, Turkin I, Blouin K, Emmert A, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Weidemann F, Breunig F, Wanner C. Potential role of vitamin d deficiency on fabry cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:289-295
76. Johal M, Levin A. Vitamin d and parathyroid hormone in general populations: Understandings in 2009 and applications to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1508-1514
77. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, Takasu J, Adler S, Norris K. Hypovitaminosis d in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1144-1151
78. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasani RS. Vitamin d deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503-511
79. Deegan PB, Bahner F, Barba M, Hughes DA, Beck M. Fabry disease in females: Clinical characteristics and effects of enzyme replacement therapy. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of fos.* Oxford; 2006.
80. Hanley DA, Davison KS. Vitamin d insufficiency in north america. *J Nutr.* 2005;135:332-337
81. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin d status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1212-1221
82. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis d in elderly women in italy: Clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 2003;14:577-582
83. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis d among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern italy for initial screening. *Osteoporos Int.* 1999;9:226-229
84. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin d supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD007470

85. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2102-2111
86. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin d treatment for reduction of residual proteinuria: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1863-1871
87. Pisani A, Sabbatini M, Duro G, Colomba P, Riccio E. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in fabry disease patients: A prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:661-666
88. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, Quigg RJ, Li YC. Renoprotective role of the vitamin d receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008;73:163-171
89. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with at1 blocker and vitamin d analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: Blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:15896-15901
90. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin d receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (vital study): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1543-1551
91. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin d deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3927-3935
92. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, Marz W. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke.* 2008;39:2611-2613
93. Brown J, Nunez S, Russell M, Spurney C. Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: Case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:818-823
94. Fallo F, Catena C, Camozzi V, Luisetto G, Cosma C, Plebani M, Lupia M, Tona F, Sechi LA. Low serum 25-hydroxyvitamin d levels are associated with left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:871-876
95. Pieroni M, Camporeale A, Della Bona R, Sabini A, Cosmi D, Magnolfi A, Bolognese L. Progression of fabry cardiomyopathy despite enzyme replacement therapy. *Circulation.* 2013;128:1687-1688
96. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the framingham heart study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-1566
97. Akeno N, Saikatsu S, Kawane T, Horiuchi N. Mouse vitamin d-24-hydroxylase: Molecular cloning, tissue distribution, and transcriptional regulation by 1alpha,25-dihydroxyvitamin d3. *Endocrinology.* 1997;138:2233-2240

98. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-dihydroxyvitamin d3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol*. 1997;272:H1751-1758
99. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, Rigor DL, Stillman I, Tamez H, Kroeger PE, Wu-Wong RR, Karumanchi SA, Thadhani R, Kang PM. Activated vitamin d attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:16810-16815
100. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin d receptor (vdr) in the t-tubules of cardiac myocytes: Vdr knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008;149:558-564
101. Przybylski R, McCune S, Hollis B, Simpson RU. Vitamin d deficiency in the spontaneously hypertensive heart failure [shhf] prone rat. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:641-646
102. Bae S, Yalamarti B, Ke Q, Choudhury S, Yu H, Karumanchi SA, Kroeger P, Thadhani R, Kang PM. Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats. *Cardiovasc Res*. 2011;91:632-639
103. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. Vitamin d, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:575-584
104. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin d and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010;51:228-233
105. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin d deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012;109:359-363
106. Eaton CB, Young A, Allison MA, Robinson J, Martin LW, Kuller LH, Johnson KC, Curb JD, Van Horn L, McTiernan A, Liu S, Manson JE. Prospective association of vitamin d concentrations with mortality in postmenopausal women: Results from the women's health initiative (whi). *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1471-1478
107. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of vitamin d analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2006;186:20-28
108. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*. 2013;165:655-664, 664 e651-655
109. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin d(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110:229-238
110. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin d. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:F8-28

111. Jacob AI, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW. Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr.* 1984;114:1313-1319

7 ANHANG

7.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Fabry-Kardiomyopathie	4
Abbildung 2: Vitamin D-Strukturformel	9
Abbildung 3: Synthese und Metabolismus von Vitamin D, reguliert durch Calcium, Phosphat und Knochenmetabolismus (mit freundlicher Genehmigung von M.F. Holick, Copyright Massachusetts Medical Society) ³⁷	10
Abbildung 4: Non-kalzämische Wirkungen des Vitamin D nach Holick ⁴²	12
Abbildung 5: Jahreszeitabhängige UV-Bestrahlungsstärke am Beispiel München 2012/13 mit freundlicher Genehmigung von Dr. Henner Sandmann, www.suvmonet.de	14
Abbildung 7 Anzahl der Patienten des Fabry-Zentrums für interdisziplinäre Therapie Würzburg	18
Abbildung 8: Gruppenverteilung nach Vitamin D-Status	26
Abbildung 9: Fabry-typische Symptome.....	33
Abbildung 10 Odds ratios für die Beziehung zwischen Vitamin D-Status und klinischem Outcome, nach Alter, Geschlecht, BMI und Jahreszeit adjustiert.....	34

7.2 *Tabellenverzeichnis*

Tabelle 1 Wichtigste Symptome des Morbus Fabry. Eine Übersicht	6
Tabelle 2 Behandlungsempfehlungen bei Morbus Fabry nach Hughes ³³	7
Tabelle 3: Nomenklatur des Vitamin D	8
Tabelle 3: 25(OH)D-Referenzbereiche (vgl. Holick 2009) ⁵¹	13
Tabelle 4 Vitamin D-Status in verschiedenen Populationen in Sommer und Winter (vgl. Zittermann) ³⁶	15
Tabelle 6 Charakteristika der Morbus Fabry-Patienten	25
Tabelle 7 Charakteristika - Allgemeine Werte	27
Tabelle 8 Charakteristika - Niere	28
Tabelle 9 Charakteristika - Herz	29
Tabelle 10 Baseline-Charakteristika MRT-Herz	30
Tabelle 11 Baseline-Charakteristika - Fabry-typische Symptome.....	31

7.3 Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH)D	1,25-Dihydroxy-Vitamin D
25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
ACE-Inhibitor	Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor
AT2-Inhibitor	Angiotensin II-Rezeptor-Inhibitor
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
CKD	Chronic kidney disease
CKD-MDB	Chronic kidney disease – mineral and bone disorders
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTPA	⁹⁹ Tc Diethylenetriaminpentaessigsäure
Etc.	Et cetera
FGF-23	Fibroblasten growth factor 23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GL3	Globotriaosylceramide
IL-6/10	Interleukin-6/10
KDIGO	Kidney Disease in Global Outcome
KHK	Koronare Herzkrankheit
LPS	Lipopolysaccharid
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study Group
Metab.	Metabolisches
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
UK	United Kingdom
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VSMC	Vascular smooth muscle cells

8 DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herr Prof. Dr. med. Christoph Wanner angefertigt. Für die Vergabe des Themas möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph Wanner bedanken. Ebenso herzlich bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler für die Übernahme des Korreferates.

Für die konstruktive Betreuung und Unterstützung sowie die aus zahlreichen Diskussionen hervorgegangenen Anregungen und Verbesserungen bedanke ich mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. Dr. Christiane Drechsler.

Zuletzt bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, die mir nicht nur mein Medizinstudium ermöglichten, sondern mich auch stets liebe- und verständnisvoll in meinem Leben unterstützen.