

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn

Diagnosefindung und Therapieevaluation bei Kardiomyopathien
mittels Magnetresonanztomographie
am Beispiel M. Fabry

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Sabrina Koeppe
aus Würzburg

Würzburg, August 2008

Referent: Prof. Dr. med. D. Hahn
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. F. Weidemann
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:
05.05.2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Physikalische Grundlagen	2
1.2.1	Bildkontrast und Wichtung	2
1.2.2	Gradientenecho-Sequenz	3
1.2.3	Inversion-Recovery-Sequenz	5
1.3	Late Enhancement	5
1.3.1	Pathophysiologie des Late Enhancement und Sequenztechnik	6
1.3.2	Klinische Anwendung und Nutzen	8
2	Morbus Fabry	9
2.1	Genetik	9
2.2	Molekularbiologie	10
2.3	Symptome und Pathogenese	11
2.3.1	Gefäßsystem	11
2.3.2	Nervensystem	12
2.3.3	Herz	12
2.3.4	Niere	14
2.3.5	Haut	14
2.4	Diagnostik	15
2.5	Therapieansätze	16
2.5.1	Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa	18
2.5.2	Enzymersatztherapie mit Agalsidase beta	19
2.5.3	Enzym-Enhancement und Substratinhibition	20
2.5.4	Gentherapie	20
2.6	Zusammenfassung und Ziel der Arbeit	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Bildgebung und Datenerhebung	23
3.1.1	Funktionsanalyse	23

3.1.2	Wanddicken- und Wandbewegungsanalyse.....	25
3.1.3	Late Enhancement und LE-Planimetrie	27
3.2	Studienaufbau und Patientenauswahl.....	28
3.3	Auswertung der Daten und Statistik.....	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Demografische Übersicht der ERT-Gruppe.....	31
4.2	Gesamtkollektiv unter ERT.....	32
4.2.1	Linksventrikuläre Herzmasse.....	33
4.2.2	Ejektionsfraktion, Füllungsvolumina und Herzzeitvolumen	36
4.2.3	Late Enhancement	37
4.2.4	Wanddicken- und Wandbewegungsanalyse.....	39
4.3	Männerkollektiv unter ERT	44
4.3.1	Linksventrikuläre Herzmasse.....	44
4.3.2	Ejektionsfraktion, Füllungsvolumina und Herzzeitvolumen	46
4.3.3	Late Enhancement	47
4.3.4	Wanddickenanalyse.....	50
4.3.5	Wandbewegungsanalyse	55
4.4	Frauenkollektiv unter ERT.....	61
4.4.1	Linksventrikuläre Herzmasse.....	61
4.4.2	Ejektionsfraktion, Füllungsvolumina und Herzzeitvolumen	63
4.4.3	Wanddickenanalyse.....	64
4.4.4	Wandbewegungsanalyse	67
4.5	Variabilitätsstudie.....	70
5	Diskussion	74
5.1	Linksventrikuläre Herzmasse.....	74
5.2	Füllungsvolumina und Funktionsparameter.....	78
5.3	Late Enhancement	80
5.4	Wanddickenanalyse.....	82
5.5	Wandbewegungsanalyse	85
5.6	Variabilitätsstudie.....	89
5.7	Limitationen	91
5.7.1	GRE versus SSFP.....	91

5.7.2	Manuelles Tracing.....	92
5.7.3	Segmenteinteilung.....	93
5.7.4	Follow-up-Untersuchungen.....	93
5.7.5	Begleiterkrankungen	94
5.7.6	Definition der linksventrikulären Hypertrophie.....	95
6	Zusammenfassung.....	96
7	Ausblicke.....	98
8	Anhang	100
8.1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	100
8.2	Literaturverzeichnis.....	107
	Veröffentlichungen.....	116

Lebenslauf

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional	
3D	dreidimensional	
α -GAL	α -Galaktosidase	
AFD	Anderson-Fabry-Disease	Morbus Fabry
AV	atrioventrikulär	
CAD	chronic coronary artery disease	chronische koronare Herzkrankheit
CO	Cardiac Output	Herzzeitvolumen
DCM	dilated cardiomyopathy	dilatative Kardiomyopathie
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat	
ED	Enddiastole	
EDV	enddiastolisches Volumen	
EDWT	enddiastolic wall thickness	enddiastolische Wanddicke
EF	Ejektionsfraktion	
EKG	Elektrokardiographie	
ERT	enzyme replacement therapy	Enzyersatztherapie
ES	Endsystole	
ESV	endsystolisches Volumen	
ESWT	endsystolic wall thickness	endsystolische Wanddicke
FID	free induction decay	
FISP	fast imaging with steady state precession	
FLASH	fast low-angle shot	
FOS	Fabry Outcome Survey	
FOV	field of view	
Gd-DTPA	Gadopentatensäure Dimeglumin	
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	
GRE	Gradientenecho	
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	hypertrophe Kardiomyopathie
IR	inversion recovery	
KHK	koronare Herzkrankheit	
KM	Kontrastmittel	
KOF	Körperoberfläche	
LE	late enhancement	

LV	linker Ventrikel, linksventrikulär	
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie	
LVM	linksventrikuläre Herzmasse	
MRI	magnetic resonance imaging	
MRT	Magnetresonanz-Tomographie	
MSSI	Mainzer Severity Score Index	
NIH	National Institute of Health	
PSIR	phase-sensitive inversion-recovery	Phasen-sensitive IR-Sequenz
RV	rechter Ventrikel, rechtsventrikulär	
SI	Signalintensität	
SV	Schlagvolumen	
TE	time of echo	Echozeit
TI	time of inversion	Inversionszeit
TR	time of repeat	Repetitionszeit
WBS	Wandbewegungsstörung(en)	
WT	wall thickening	Wanddickenveränderung

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlebte seit ihrer Erfindung innerhalb kurzer Zeit eine rasante Entwicklung. Mittlerweile gibt es ein weites Feld an verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten, so dass die MRT heute neben der Entdeckung der Röntgenstrahlen zu den wichtigsten Erfindungen in der Geschichte der medizinischen Diagnostik gezählt wird. Zahlreiche Nobelpreise wurden für Errungenschaften der MRT und ihrem technischen Umfeld verliehen, zuletzt 2003 an den Chemiker Paul Lauterbur und den Physiker Sir Peter Mansfield [76], die der Bildgebung mittels Magnetresonanz (MR) Mitte der 70er Jahre die Tür zum klinischen Einsatz in der Medizin öffneten. Rückblickend kann man sagen, dass sich die Bildqualität in den ersten 15 Jahren ungefähr um den Faktor 1000 verbesserte [98]. Im Rahmen dessen, bedingt durch den Einsatz größerer Magneten und weiter verbesserter Messtechniken, begann etwa ab 1986 das dynamische Cine-Imaging des Herzens Fuß zu fassen [16,73], welches in seiner heutigen Form Goldstandard zur Untersuchung vieler Fragestellungen bezüglich des Herzens und seiner Funktion ist.

Die Kardio-MRT als nicht-invasives, strahlungsfreies Bildgebungsverfahren mit standardisierten Anwendungsprotokollen, guter Reproduzierbarkeit und hoher Bildqualität bietet überzeugende Vorteile gegenüber anderen verfügbaren Untersuchungsmethoden wie z.B. Echokardiographie, Computertomographie, Szintigraphie und Koronarangiographie. Diese Eigenschaften kommen besonders zum Tragen, wenn zum einen häufige oder langfristig regelmäßige Kontrollen notwendig sind z.B. bei chronischen Erkrankungen oder bei Untersuchungen von Frauen und Kindern mit erhöhter Strahlensensibilität. Zum anderen sind sie notwendige Voraussetzung für den Einsatz als Screeninguntersuchung, die eine hohe Genauigkeit in Verbindung mit geringstmöglichem Schädigungspotenzial erfordern.

1.2 Physikalische Grundlagen

1.2.1 Bildkontrast und Wichtung

Die Möglichkeit, ein Bild zu kontrastieren, d.h. Gewebearten unterschiedlich hell oder dunkel darzustellen, beruht auf den gewebespezifischen Relaxationszeiten. Einige Beispiele basierend auf einem 1,5 T-Magnetfeld sind in Tabelle 1 zu finden:

Gewebe	N(H)	T ₁ (ms)	T ₂ (ms)
Liquor	100	2400	160
weiße Hirnsubstanz	70	780	90
graue Hirnsubstanz	85	920	100
Fettgewebe	100	260	80
Herzmuskel [39]		> 600	> 60

Tabelle 1: Gewebespezifische Protonendichte N(H) und T₁- und T₂-Relaxationszeit.

In der Praxis werden statt einzelner Anregungspulse Pulssequenzen verwendet, während der Abstand zwischen den Einzelpulsen durch TR (time of repeat) beschrieben wird. Nach jedem Puls erfolgt eine Messung des erzeugten Signals. Der zeitliche Abstand zwischen Anregung und Messung wird durch TE (time of echo) definiert. Die messbare MR-Signalintensität (SI) ist direkt proportional zu M_Z und der Protonendichte N(H) und gleichzeitig abhängig von TR und TE (Gleichung 1):

$$SI \sim N(H) \cdot M_Z \cdot \left(1 - e^{-TR/T_1}\right) \cdot e^{-TE/T_2}$$

SI: Signalintensität

N(H): Protonendichte

M_Z: Longitudinalmagnetisierung

Gleichung 1: Einfluss von TR und TE auf die gesamte Signalintensität SI.

Je nachdem wie man TR und TE wählt, kann die Signalintensität SI gewebespezifisch variiert und können Kontraste gesteuert werden. Laut Gleichung 1 bestimmt TR den Einfluss von T₁ und TE den Einfluss von T₂ auf den Bildkontrast.

Wählt man nun TR relativ kurz (TR << T₁), haben die Spins nur wenig Zeit, in Z-Richtung zurückzuklappen. Gewebe mit kurzer T₁-Relaxationszeit können daher ein stärkeres Echo zurückgeben als solche mit langer T₁-Zeit und erscheinen daher hell. Man spricht von einer

T₁-Wichtung. Lange Repetitionszeiten heben die Differenzierung nach T₁-Zeit auf: e^{-TR/T_1} strebt gegen Null, so dass sich aus $1 - e^{-TR/T_1}$ der neutrale Faktor 1 ergibt (siehe Gleichung 1). Bei einer kurz gewählten Echozeit TE (TE << T₂) besteht noch eine relativ hohe Phasenkohärenz, alle Gewebearten sind signalreich. Gemäß Gleichung 1 strebt der Faktor e^{-TE/T_2} bei kurzer TE gegen 1. Ist TE hingegen lang im Bereich der T₂-Zeiten, geben nur noch Gewebearten mit langer T₂-Relaxationszeit ausreichend Signal und erscheinen in der T₂-Wichtung hell, alle anderen dunkel.

Die Protonenwichtung entspricht einer Kombination aus T₁- und T₂-Wichtung. Sie dient der Gewebedifferenzierung nach ihrer Protonendichte N(H). Tabelle 2 fasst die Ergebnisse noch einmal kurz zusammen:

	Gewebeeigenschaft	
<u>T₁-Wichtung</u> - TR kurz - TE kurz	T ₁ kurz hell (z.B. Fett)	T ₁ lang dunkel (z.B. Muskel)
<u>T₂-Wichtung</u> - TR lang - TE lang	T ₂ kurz dunkel (z.B. Muskel)	T ₂ lang hell (z.B. Wasser)
<u>Protonenwichtung</u> - TR lang - TE kurz	N(H) niedrig dunkel (z.B. Knochen)	N(H) hoch hell (z.B. Wasser)

Tabelle 2: Übersicht der Wichtungen und Gewebedarstellung in Abhängigkeit von den Relaxationszeiten.

Zur Verstärkung der SI-Differenzen kommt i.v.-appliziertes, paramagnetisches Kontrastmittel (KM) wie z.B. Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA, Gadopentatensäure Dimeglumin) zum Einsatz, welches den Protonen die Energieabgabe erleichtert und auf diese Weise die T₁-Zeit verkürzt und das Signal verstärkt. In hohen Konzentrationen bewirkt es eine T₂-Verkürzung mit einer Signalabnahme in T₂-gewichteten Bildern. Bei unseren Untersuchungen des Herzens verwenden wir zur KM-gestützten Funktionsbildgebung T₁-gewichtete Sequenzen.

1.2.2 Gradientenecho-Sequenz

Je nach Untersuchungsobjekt und -ziel verwendet man in der MR-Bildgebung eine Vielzahl von Sequenzen. Bei einem Teil unserer Untersuchungen der Herzfunktion kommen Gradientenecho-Sequenzen (GRE) zum Einsatz, deren wesentlicher Vorteil in der hohen Aufnahmegeschwindigkeit liegt. So wird im Gegensatz zu Spinecho-Sequenzen nur ein RF-Puls zur Anregung benötigt. Die dadurch erzeugte Quermagnetisierung zerfällt anschließend durch den angelegten Dephasierungsgradienten, es kommt zu einem FID (free induction

decay). Der nachfolgend eingeschaltete Rephasierungsgradient entgegengesetzter Polarität rephasiert die zuvor dephasierten Spins und bewirkt ein ansteigendes Signal, das GRE, nach einer gewebespezifischen Verzögerung TE. Hierbei werden allerdings nur die Spins refokussiert, deren Dephasierung durch den ersten Gradienten verursacht wurde. Phasenshifts infolge chemical shift, lokal unterschiedlicher Gewebesuszeptibilität oder Magnetfeldinhomogenitäten sind irreversibel. Folglich wird das Signalverhalten im Wesentlichen durch T₂* vorgegeben. Daraus resultieren auch die verhältnismäßig hohe Artefaktanfälligkeit und die Notwendigkeit einer hohen Feldhomogenität, um Artefakten entgegenzuwirken.

Je kleiner zudem TE gewählt wird (< 10 ms), desto stärker ist die T₁-Wichtung und desto geringer treten T₂*-Effekte in Erscheinung. Sobald die Transversalmagnetisierung wieder vollständig aufgehoben ist, kann ein erneuter RF-Puls appliziert werden. Dieser Zustand wird umso schneller erreicht, je kleiner der Flipwinkel α gewählt wird. Bei Winkeln unter 20° treten allerdings T₁- und T₂-Effekte in den Hintergrund, so dass das Kontrastierungsmuster am ehesten einer Protonenwichtung entspricht. Zusätzlich werden durch kleinere Flipwinkel Sättigungseffekte minimiert. Welcher Flipwinkel für ein Gewebe mit einer spezifischen Relaxationszeit T₁ optimal ist, kann über die sogenannte Ernst-Gleichung berechnet werden:

$$\cos \alpha = e^{-\frac{TR}{T_1}}$$

Gleichung 2: Ernst-Gleichung zur Berechnung des optimalen Flipwinkels für maximale Signalintensität.

Die folgende Grafik verdeutlicht schematisch den Ablauf einer Einzelsequenz:

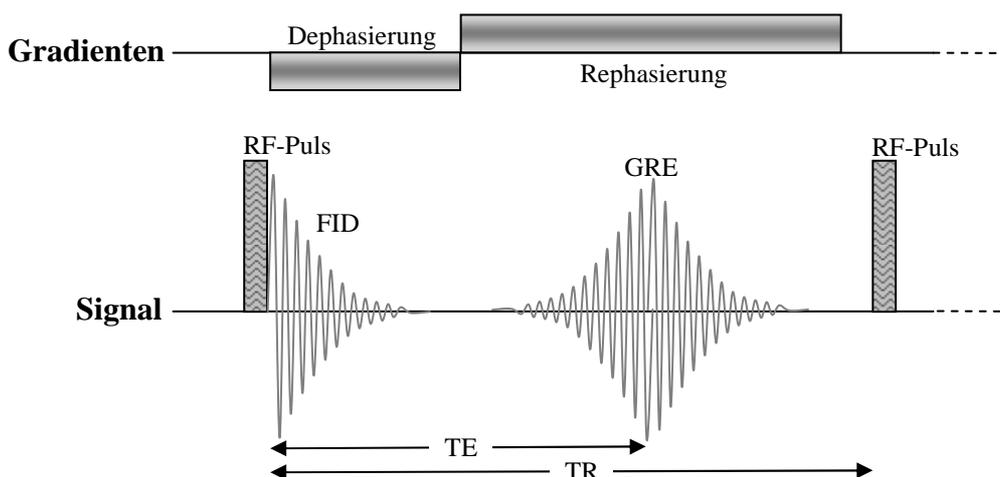


Abbildung 1: Schematischer Ablauf einer GRE-Sequenz.

Bei sehr kurzen Repetitionszeiten ($TR < 100$ ms) sind zusätzliche Spoilingsequenzen sinnvoll, um Kohärenzen der Transversalmagnetisierung über einen oder mehrere Zyklen hinaus zu zerstören. So soll sichergestellt werden, dass vor Einsetzen des RF-Pulses die Transversalmagnetisierung vollständig erloschen ist, d.h. die Steady-State-Magnetisierung komplett in z-Richtung orientiert ist. Sequenzen dieser Art werden herstellerspezifisch z.B. FLASH genannt. Turbo-FLASH bezeichnet Sequenzen mit einem TR unter 10 ms und Flipwinkeln deutlich unter 45° . [28]

1.2.3 Inversion-Recovery-Sequenz

Inversion-Recovery-Sequenzen (IR-Sequenzen) erzeugen in erster Linie T_1 -gewichtete Bilder. Technisch bedeutet das Folgendes: Zuerst wird ein 180° -Puls (Inversionspuls) gesendet, die Spins klappen um 180° aus der ursprünglichen Orientierung und senden nach wie vor kein Signal, da keine Quermagnetisierung vorliegt und damit M_{XY} gleich Null ist. Mit zunehmender T_1 -Relaxation tritt Quermagnetisierung auf und auch das Signal nimmt zu. Nach einem bestimmten Zeitraum, der mit TI (time of inversion) bezeichnet wird, wird ein 90° -Puls angelegt, der die Spins um 90° aus der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Position auslenkt und damit die bisher entstandene Transversalmagnetisierung M_{XY} messbar macht. Ist der Zeitraum TI z.B. sehr kurz gewählt, befinden sich Spins mit einer langen T_1 -Zeit bei Eintreffen des 90° -Pulses noch annähernd in der signalarmen Ausgangsposition, während Spins mit kurzer T_1 -Zeit bereits stark relaxiert sind und damit viel Signal produzieren. So kann dieser Effekt bei Geweben mit unterschiedlichen T_1 -Zeiten zur Verbesserung der jeweiligen Kontrastierung beitragen, was z.B. bei der Darstellung von Late Enhancements von Nutzen ist.

1.3 Late Enhancement

Late Enhancement bezeichnet eine zeitlich verzögerte Kontrastmittelaufnahme und Anreicherung in geschädigtem Myokardgewebe, welche über eine Veränderung der T_1 -Relaxivität in der MRT mittels oben genannter Sequenzen sichtbar gemacht werden kann. Dieser Sachverhalt wurde erstmalig 1986 durch Goldman et al. beschrieben [35]. Seitdem wurden eine Vielzahl von Aufnahmetechniken entwickelt, wie z.B. durch Simonetti, der mit der Einführung segmentierter IR-GRE-Sequenzen [87] einen entscheidenden Schritt in Richtung der klinischen Routinediagnostik ermöglichte.

1.3.1 Pathophysiologie des Late Enhancement und Sequenztechnik

Pathophysiologisch liegt in den geschädigten Myokardabschnitten eine Erweiterung des Extrazellulärraumes mit interstitiellem Ödem zugrunde sowie eine gestörte Zellmembranintegrität. Bedingt durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Minderperfusion fibrotisch veränderter Areale kommt es zu einem verzögerten wash-in des Kontrastmittels. Die erhöhte Permeabilität der Zellmembranen führt zu einem Kontrastmittelaustritt ins Interstitium mit nachfolgender Konzentrierung, verursacht durch den ebenfalls gestörten wash-out im kranken Gewebe. Es resultiert folglich neben einer erhöhten Kontrastmittelkonzentration auch eine Verlängerung der Verweildauer im geschädigten Gewebe. Der paramagnetische Effekt von Gd-DTPA wirkt sich verkürzend auf die T_1 -Relaxivität benachbarter Protonen aus, so dass sich geschädigte und gesunde Bereiche zunehmend differenzieren lassen. Folgende Grafik (Abbildung 2) verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Signalintensität und dem zeitlich versetzten Anfluten des Kontrastmittels:

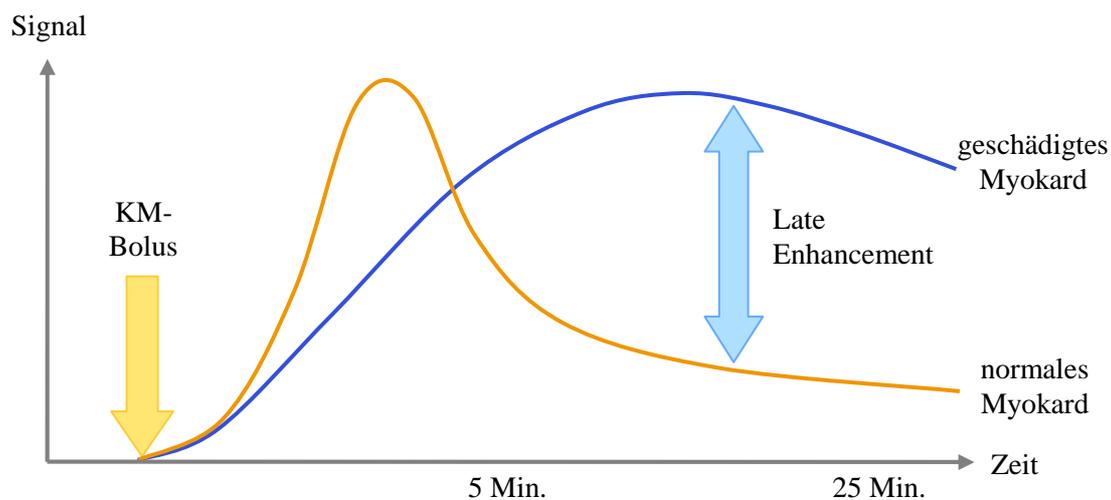


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Signalintensität und zeitlich verzögerter Kontrastmittelaufnahme in geschädigtes Gewebe im Vergleich zu gesundem Myokard.

Für die Darstellung der Late Enhancements sind schnelle GRE-Sequenzen die Technik der Wahl. Die Messung beginnt 10-15 Minuten nach Injektion von 0,1-0,2 mmol/kg KG Gd-DTPA in einem Zeitfenster von etwa 20 Minuten, wenn das Kontrastmittel aus dem gesunden Gewebe bereits zu einem großen Teil wieder ausgewaschen ist. Die Datenakquisition erfolgt EKG-getriggert in der Diastole, um Bewegungsartefakte gering zu halten. Abbildung 3 stellt vereinfacht den Ablauf einer IR-GRE-Sequenz dar.

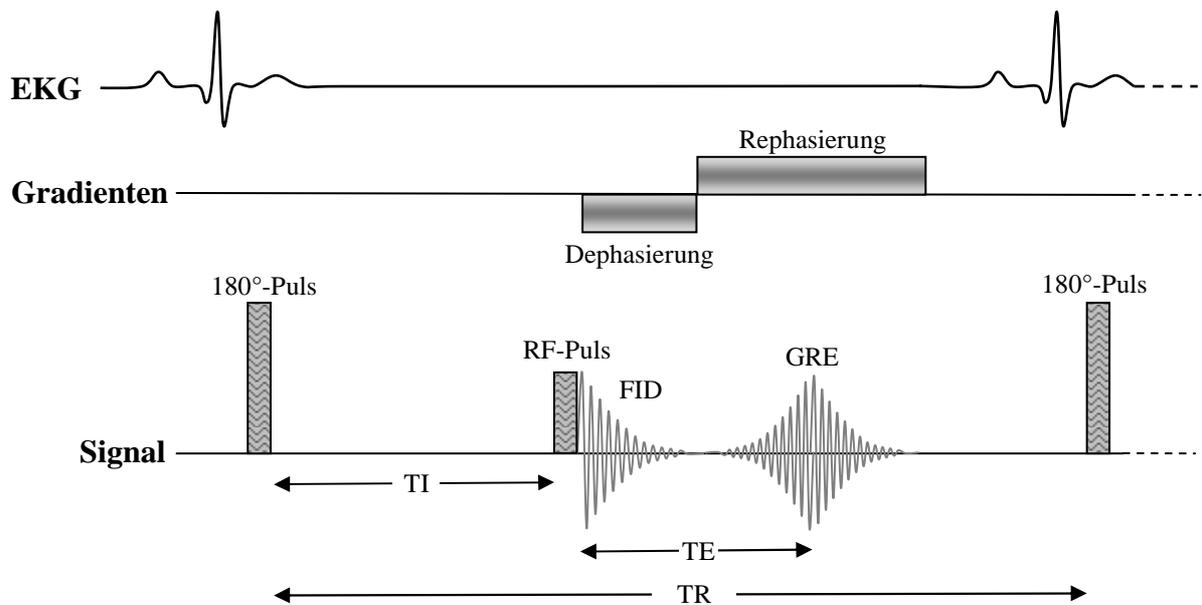


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des Ablaufs einer EKG-getriggerten 2D-IR-GRE-Sequenz.

Als wesentlicher Schritt wird mit Hilfe des initialen 180° -Pulses das Signal gesunden Myokardgewebes ausgelöscht, um einen optimalen Kontrast zum geschädigten Gewebe zu erzielen [87]. Dazu muss patientenspezifisch die optimale Inversionszeit TI gefunden werden.

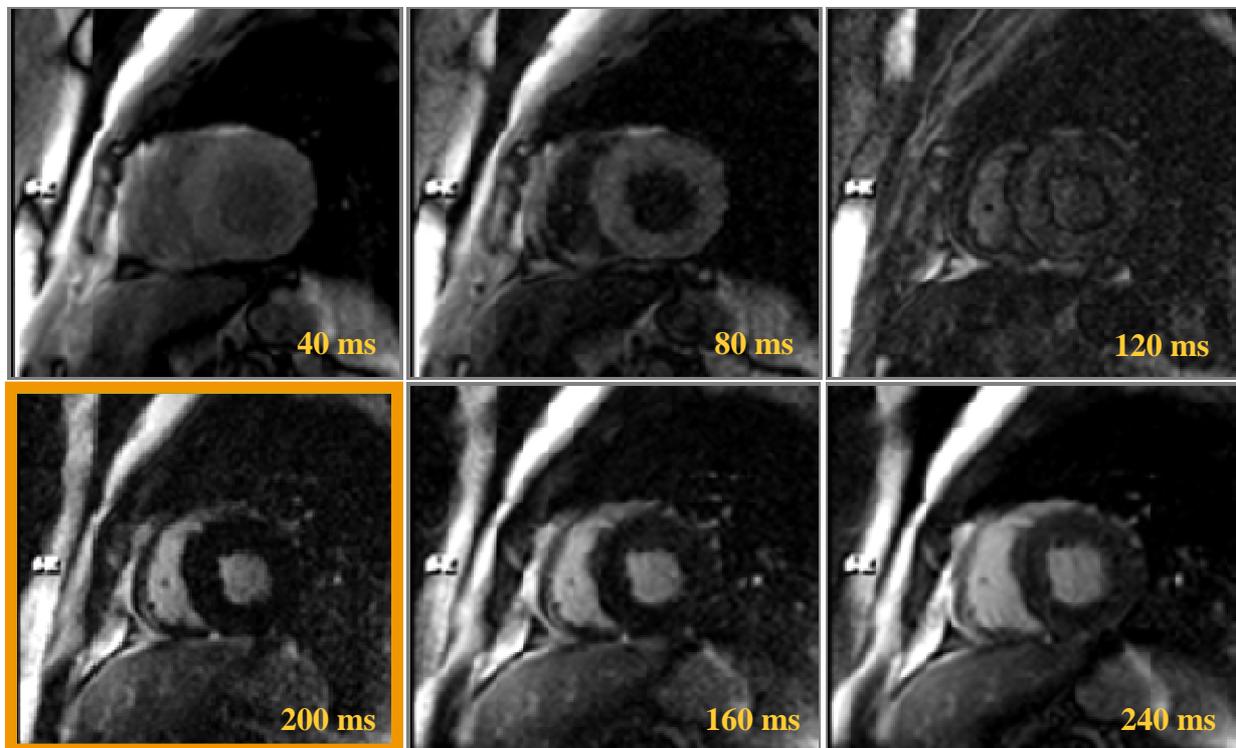


Abbildung 4: Beispiel einer Scoutmessung mit mehreren Inversionszeiten während einer Atemstillstandsphase. Die optimale TI beträgt in dieser Darstellung 200 ms, wie im markierten Bild ersichtlich.

Eine Möglichkeit besteht in mehrfachen Aufnahmen einer identischen Schicht mit unterschiedlichen Inversionszeiten, um sich auf diesem Wege an die passende TI (um 300 ms) heranzutasten. Eleganter ist die Durchführung einer speziellen Scoutmessung, bei der eine Testschicht während einer Atemstillstandsphase mit verschiedenen Inversionszeiten gemessen wird. Aus den erhaltenen Bildern kann die jeweils bestkontrastierte Phase ausgewählt und die entsprechende TI für weitere Messungen herangezogen werden. Abbildung 4 zeigt ein Beispiel einer Scoutmessung. Als Anhaltspunkt für die zu erwartende Inversionszeit kann man von umso kürzerer TI ausgehen, je höher die Kontrastmitteldosierung und je kürzer die Zeitspanne zwischen Injektion und Messung gewählt ist.

Eine Vereinfachung der Aufnahmetechnik ist möglich durch sogenannte Phasen-sensitive IR-Sequenzen (PSIR), welche unempfindlich gegenüber variablen Inversionszeiten sind, so dass zusätzliche Scoutmessungen nicht mehr erforderlich sind und statt dessen eine feste TI zwischen 200 und 350 ms gewählt wird [40]. Ein weiterer Ansatz, um die Bildgebung zu beschleunigen, sind 3D-Techniken mit SSFP (steady state free precession), wie z.B. 3D-IR-TrueFISP, anhand dieser Dewey et al. eine Verkürzung der Messzeit um den Faktor 9 gelang [26] im Vergleich zu 2D-Sequenzen. Nachteilig ist hier allerdings die erhöhte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte.

1.3.2 Klinische Anwendung und Nutzen

Mittels oben genannter Techniken lässt sich irreversibel geschädigtes Gewebe klar vom gesunden Myokard abgrenzen und anschließend quantifizieren durch manuelle oder automatische Planimetrie. Dieses macht man sich bei der Herzinfarkt Diagnostik zunutze, wo die LE-Darstellung mittels MRT etablierter Goldstandard zur Infarktlokalisierung und Ausdehnungsbestimmung ist [57]. Inzwischen wird die LE-Bildgebung auch zunehmend zur Abklärung nicht-ischämischer Kardiomyopathien herangezogen. Sie findet z.B. Anwendung bei dilatativer und hypertropher Kardiomyopathie (DCM und HCM) aber auch bei Myokarditiden, kardialer Sarkoidose und Speichererkrankungen wie der Amyloidose [57] zum nicht-invasiven Nachweis fibrotischer oder nekrotischer Myokardabschnitte. Der flächendeckende Einsatz der MRT bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien befindet sich aktuell noch im Stadium der Evaluation. So ist beispielsweise die Reproduzierbarkeit und untersucherspezifische Variabilität insbesondere der Fabry-Kardiomyopathie bislang nicht validiert, was ebenfalls Gegenstand dieser Studie sein soll.

2 Morbus Fabry

Bei M. Fabry handelt es sich um eine relativ seltene, vererbare Enzymmangelkrankheit, die mit intrazellulären Substratablagerungen in den verschiedensten Organen einhergeht. Im Jahr 1898 beschrieben die Mediziner Johann Fabry aus Deutschland und William Anderson aus England unabhängig voneinander erstmals die dermatologischen Symptome dieser bis dahin unbekanntes Krankheit an zwei männlichen Patienten [3,31]. Im englischen Sprachraum ist daher auch die Bezeichnung „Anderson-Fabry-Disease“ (AFD) gebräuchlich. Erst fast fünfzig Jahre später wurde als eigentliche Ursache der damals beschriebenen Angiokeratome eine generalisierte Speicherkrankheit erkannt und M. Fabry in die Gruppe der Sphingolipidosen eingeordnet [91]. Der Erkrankung liegt ein Enzymmangel der Ceramidtrihexosidase zugrunde, welche später in α -Galaktosidase A (α -GAL) umbenannt wurde und heute rekombinant für therapeutische Zwecke hergestellt werden kann.

2.1 Genetik

Das Gen, welches letztendlich das Enzym α -GAL A kodiert, liegt auf dem langen Arm des x-Chromosoms am Genlocus Xq 22.1 und ist 12kb lang [48]. Eine Mutation im Bereich dieses Gens kann die Funktion des daraus gebildeten Enzyms schwer beeinträchtigen oder sogar aufheben, das Spektrum reicht von kleineren Deletionen bis zu komplexen Neuarrangements. Mittlerweile sind über 160 Mutationen bekannt [49]. Man geht bislang von einem x-chromosomal rezessiven Erbgang des Gendefektes aus [95]. Demzufolge sind Männer erheblich häufiger vom Vollbild des M. Fabry betroffen als Frauen, die durch ein zweites gesundes x-Chromosom möglicherweise vor dem Enzymmangel geschützt sind.

Die Inzidenz von M. Fabry bei Männern liegt in Europa bei 1:40 000 [24] bzw. für die Gesamtbevölkerung bei 1:117 000 [63]. Bei Frauen unterscheidet man homozygote erkrankte Patientinnen und heterozygote Trägerinnen (Konduktorinnen). Ein heterozygoter Trägerstatus schützt jedoch nicht vor dem Ausbrechen der Krankheit [4]. Häufig findet man hier eine herabgesetzte Enzymaktivität, die typische Fabry-Symptomatik ist oft schwächer ausgeprägt als beim Vollbild, welches allerdings auch unter heterozygoten Trägerinnen vorkommt. Außerdem häufen sich Berichte, dass heterozygote Frauen keineswegs nur Konduktorinnen sind, sondern lediglich einen späteren Krankheitsbeginn aufweisen, ggf. unter Beteiligung nur einzelner Organsysteme wie Herz oder Nieren [100]. Es sind jedoch auch schwere Fälle bekannt. Dies legt die Überlegung nahe, dass es sich entgegen der bisherigen Annahme doch

um einen x-chromosomal dominanten Erbgang handeln könnte [44]. Dank der zufälligen Inaktivierung eines x-Chromosomes bei Frauen in der Embryonalentwicklung ist es trotzdem möglich, dass diese eine normale Enzymaktivität besitzen und unter Umständen völlig beschwerdefrei sind [78]. Letztendlich geht man davon aus, dass die bislang unbekannte Zahl heterozygot betroffener Frauen mindestens genauso hoch ist wie die Anzahl erkrankter Männer, da diese das defekte Gen obligatorisch an ihre Töchter weitergeben.

In letzter Zeit wurde auch im Zusammenhang mit Heterozygotie gehäuft von Fabry-Fällen mit leichterem Verlauf berichtet. Dabei geht es einerseits um eine „late-onset“ Variante, bei der die Krankheitssymptome erst im Erwachsenenalter auftreten anstatt typischerweise in früher Jugend. Weiterhin werden eine kardiale und eine renale Variante diskutiert, deren Symptome sich weitgehend auf das kardiovaskuläre System bzw. die Niere beschränken und die ebenfalls erst in fortgeschrittenem Alter auftreten. Als mögliche Ursache geht man von einer unzureichenden Restaktivität der α -GAL aus [27,55,70]. Aufgrund der ehemals weitverbreiteten aber offensichtlich falschen Annahme, dass nur homo- oder hemizygot Träger des Gendefektes auch an M. Fabry erkranken können, dürfte die Zahl der un- bzw. falsch diagnostizierten Erkrankten um ein Vielfaches höher liegen als bisher bekannt ist. Gerade bei den Fällen mit isoliertem Herz- oder Nierenbefall dürfte die Dunkelziffer besonders hoch sein. Eine Reihenuntersuchung von 153 Männern mit hypertropher Kardiomyopathie ergab eine Prävalenz von M. Fabry von 1,4% bzw. 6,3% der unter bzw. über 40-Jährigen [80], auch eine Studie von Nakao et al. stützt diese These [71]. Daher sind Screening-Maßnahmen in Familien mit Auftreten von M. Fabry sowie bei unklarer Herzsymptomatik oder Niereninsuffizienz neben einer genauen Familienanamnese sicherlich sinnvoll.

Neben dem x-chromosomalen Erbgang wurden auch einige Fälle von Neumutationen im α -GAL-Gen beschrieben [38,78]. Diese treten allerdings extrem selten auf und beschränken sich auf Einzelfälle. Trotzdem zeigen sie, dass eine negative Familienanamnese bezüglich M. Fabry kein Ausschlusskriterium sein muss.

2.2 Molekularbiologie

Die α -Galaktosidase A ist ein intralysosomales Enzym, das im Rahmen des intrazellulären Stoffwechsels von Glykosphingolipiden die hydrolytische Spaltung von Globotriaosylceramid (Gb₃, Gal-Gal-Glc-Cer) und Galabiosylceramid (Ga₂, Gal-Gal-Cer) katalysiert. Dies spielt besonders beim Abbau der Globosid-haltigen Membranen alter Erythrozyten eine große Rolle. Bei herabgesetzter oder fehlender α -GAL-Funktion akkumulieren nicht abgebaute

Glykosphingolipide hauptsächlich in Form von Gb₃ und zu einem wesentlich geringeren Teil auch von Ga₂ in den Lysosomen. Die durch die Ablagerungen stark vergrößerten Vakuolen sind in nahezu allen Gewebearten zu finden, besonders stark häufen sie sich im vaskulären Endothel, in glatten Muskelzellen, in Perineuralzellen, in Herzmuskelzellen und in den Glomeruli der Niere an. Zunächst findet man konzentrisch lamellär aufgebaute Einschlusskörperchen intralysosomal, in späten Stadien ist das Zytoplasma annähernd vollständig durch frei vorliegendes Substrat ausgefüllt, wodurch zelluläre Dysfunktionen und letztendlich die Degeneration der Zelle bedingt sind. In Körperflüssigkeiten wie Blutserum, Lymphe und Tränenflüssigkeit sind ebenfalls stark erhöhte Spiegel von Gb₃ und Ga₂ messbar [24]. Der multiple Organbefall erklärt die enorme Variationsbreite der möglichen Fabry-Symptome, die im Folgenden näher beschrieben sind.

2.3 Symptome und Pathogenese

Die Symptome von M. Fabry sind äußerst heterogen und im Vergleich der erkrankten Familien untereinander unterschiedlich stark gewichtet. Die Erkrankung zeigt sich typischerweise erstmals im Kindes- bis Jugendalter in Form von relativ unspezifischen Beschwerden wie Schmerzen, Fieber, Müdigkeit und Hypohidrose. Bisher wurde die Diagnose im Schnitt um das 29. Lebensjahr herum gestellt, wenn die Krankheit bereits weit fortgeschritten war [68]. Das lag nicht selten am breiten Beschwerdebild und am geringen Bekanntheitsgrad der Krankheit. Eine frühe Diagnosestellung ist jedoch unerlässlich für eine effiziente Therapie. Die Leitsymptome betreffen folgende Organsysteme [24]:

2.3.1 Gefäßsystem

Die intrazellulären Glykosphingolipid-Ablagerungen führen zu einer progressiven Verdickung des Endothels. Dadurch kommt es zu durch reaktive Vasospasmen ausgelösten Stenosen, die zu Ischämien bis hin zu Infarkten in den verschiedensten Organsystemen führen können. Das Risiko von vaskulären Ischämien und Thrombosen ist stark erhöht, die wiederum zentralnervöse Folgen nach sich ziehen können, die bereits in relativ jungen Jahren gehäuft auftreten. Die peripheren Gefäße verlieren durch zunehmende Versteifung bereits früh die Fähigkeit zur Vasokonstriktion, im weiteren Krankheitsverlauf auch zur Vasodilatation, was dem Körper die Temperaturregulation stark erschwert und als Ursache für die von Patienten häufig beklagte Hitzeintoleranz bzw. Beschwerdezunahme bei Temperaturschwankungen angesehen wird [24].

2.3.2 Nervensystem

Häufigstes und zugleich unangenehmstes Symptom sind akute und quälend brennende Schmerzattacken und so genannte „Fabry-Krisen“, die bei 90% aller hemizygoten Patienten bereits im Alter von ca. 10 Jahren erstmals auftreten. Sie beginnen peripher an Armen und Beinen, strahlen aus nach proximal und dauern von wenigen Minuten bis hin zu Wochen. Gelegentlich treten die Schmerzen auch im Bereich des Abdomens auf, was nicht selten als Appendizitis oder Nierenkolik fehldiagnostiziert wird. Hinzu kommen chronisch bohrende oder brennende Akroparästhesien der Extremitäten. Mögliche Trigger sind u.a. Infekte, körperliche Aktivität, Stress, Müdigkeit oder Temperaturschwankungen. Man geht davon aus, dass fortschreitende Gb₃-Ablagerungen in den Axonen peripherer sensibler Neurone sowie in den dorsalen Wurzelganglien zur Irritation und letztlich Degeneration der Zellen führen und somit verantwortlich für die Schmerzen sind [69].

2.3.3 Herz

Neben den genannten systemischen Auswirkungen von M. Fabry liegt der Schwerpunkt unserer Beobachtungen auf den Veränderungen am Herzen. Nicht selten trägt die kardiale Dekompensation erheblich zum klinischen Beschwerdebild bei. Die Patienten leiden z.B. an Belastungsdyspnoe, vermutlich ausgelöst durch eine zunehmende linksventrikuläre Dysfunktion. Bei Linhart et al. [52] konnten bei einem Viertel ihres Patientenkollektivs diastolisch erhöhte Füllungsdrücke nachgewiesen werden als Zeichen einer milden bis moderaten diastolischen Dysfunktion. Schwere Fälle sowie systolische Funktionsstörungen sind jedoch nicht beschrieben. Weiterhin klagen über 50% der Betroffenen über pectanginöse Beschwerden ohne belegbare Stenose in der Koronarangiographie [43]. Man führt dies am ehesten auf koronare Vasospasmen zurück, die durch endotheliale Ablagerungen von Gb₃ begünstigt, wenn nicht sogar ausgelöst werden. Hinzu kommt die ohnehin reduzierte koronare Reserve durch die regelmäßig auftretende linksventrikuläre Hypertrophie.

Da sich Gb₃ neben den Herzmuskel- und Endothelzellen auch im Reizleitungssystem abgelagert [41], sind Leitungsstörungen bis hin zum symptomatischen AV-Block, Brady- bzw. Tachykardien [71] und Repolarisationsstörungen zu finden. Im EKG werden ST-Strecken-Senkungen und T-Negativierungen beschrieben sowie gelegentlich Ableitungen mit Anzeichen eines Myokardinfarktes, jedoch ohne organisches Korrelat [61].

Ein häufiger Befund, wenn auch funktionell nicht im Vordergrund stehend, ist eine ebenfalls ablagerungsbedingte Verdickung und mechanische Beeinträchtigung der Mitralklappe in

Verbindung mit einer Papillarmuskelhypertrophie [43,52] analog zur Verteilung der Gb₃-Ablagerungen mit besonders hohen Konzentrationen in Mitralklappe, linkem Ventrikel und linkem Vorhof [43].

In der bildgebenden Diagnostik fällt eine in vielen Fällen ausgeprägte linksventrikuläre, meist konzentrische Hypertrophie auf ohne Dilatation [52], die sich wie eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) präsentiert [92] und die mit der Krankheitsschwere korreliert [52], wodurch der myokardialen Masse und der Wanddicke besondere diagnostische Bedeutung zukommt. Hervorgerufen wird diese Wandverdickung nicht etwa durch die Anhäufung von Gb₃ allein, was nur etwa 1% der überschüssigen Muskelmasse ausmacht [27,96], sondern es handelt sich um eine echte Hypertrophie, deren Auslöser noch weitgehend unbekannt ist. Ein Erklärungsansatz wäre die Störung der ursprünglichen myokardialen Architektur durch Gb₃-Depots, was ein reaktives Remodeling mit konsekutiver Vermehrung der kontraktilen Proteine hervorruft. Insgesamt ist letztendlich ein Circulus Vitiosus denkbar, indem sich eine gewisse Hypertrophie in Verbindung mit einer fibrotisch bedingten Wandversteifung als Hindernis für die diastolische Füllung darstellt, so dass ein reduziertes enddiastolisches Volumen (EDV) und damit eine verminderte Ejektionsfraktion (EF) resultieren. Dies führt zu einer renalen Minderperfusion mit reaktivem Blutdruckanstieg, was wiederum eine vermehrte Pumpleistung des Herzens zur Folge hat mit kardialer Hypertrophie in letzter Konsequenz [43].

Bei einem großen Teil der Patienten sind in der MRT scharf begrenzte Areale mit erhöhter Signalintensität (Late Enhancement, LE) nachweisbar, die zumeist in den basal-inferolateral lokalisierten Herzabschnitten liegen. Ähnliche Befunde konnten bei der hypertrophen Kardiomyopathie [66], dilatativen Kardiomyopathie [59], Glycogenose IIIa [65] sowie nach Myokardinfarkten nachgewiesen werden. Allerdings unterscheidet sich die Morphologie in diesen Fällen deutlich von denen bei M. Fabry, die quasi nie subendokardial zu finden und keinem typischen koronararteriellen Versorgungsgebiet zuzuordnen sind [57]. Typisch ist eine halbmondförmige, fleckig bis streifige Struktur, die in extremen Fällen transmurale Ausdehnung annehmen kann. Ursächlich geht man von einer fokalen Myokardfibrose aus [64], die zu einer Erweiterung des interstitiellen Raumes mit vermindertem wash-out-Verhalten führt, wodurch sich das Kontrastmittel an dieser Stelle anreichern kann [8,57]. Die initial gehegte Vermutung, es handele sich um massive Gb₃-Depots, konnte in bioptischen Studien nicht bestätigt werden [27], jedoch scheinen sie ein wichtiger Trigger zu sein.

Es scheint, dass die kardialen Symptome im Vergleich zur Schädigung anderer Organe relativ früh einsetzen und daher zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist weit fortgeschritten sind.

Nach MacDermot versterben 15% aller Fabry-Patienten an den Folgen der HCM [55]. Andere Gewebe sind vermutlich bereits durch eine geringe Restaktivität der α -GAL vor Gb₃-bedingter Schädigung relativ geschützt. Dies könnte das in Kapitel 2.1 beschriebene Phänomen der „kardialen Variante“ von AFD erklären, indem sich bei geringer Restaktivität der α -GAL wie z.B. bei heterozygot betroffenen Patienten die klinischen Symptome zunächst auf das kardiovaskuläre System beschränken [70]. Daher bietet sich insbesondere das Herz hinsichtlich der Frühdiagnostik an [51,103].

2.3.4 Niere

Zu den ebenfalls früh auftretenden Symptomen gehören Proteinurie, Mikro- bzw. Makrohämaturie und Lipidurie. Sie stehen am Anfang im Vordergrund als Zeichen einer glomerulären Schädigung bei zunächst erhaltener Nierenarchitektur. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem Befall der renalen Gefäße durch die oben beschriebenen Pathomechanismen, sowie nun auch zum Auftreten intratubulärer Gb₃-Ablagerungen und einer erheblichen Degeneration von Nierengewebe in Verbindung mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Eine Azotämie manifestiert sich häufig nach dem 20.-30. Lebensjahr. Komplikationen wie z.B. renaler Hypertonus und rasch progrediente Niereninsuffizienz sind zahlreich und enden nicht selten in einer terminalen Niereninsuffizienz, die gleichzeitig die häufigste Todesursache bei Fabry-Patienten darstellt [37].

2.3.5 Haut

Durch die fortschreitende Aneurysmabildung der kleinen Gefäße auch in der Haut bilden sich zahlreiche Angiokeratome, die beinahe immer zu finden sind. Die rötlich-violetten bis blauschwarzen leicht erhabenen Läsionen von ca. einem bis mehreren Millimetern Durchmesser befinden sich hauptsächlich im Bereich der Leisten, der Genitale, des Gesäßes, der Oberschenkelinnenseiten und periumbilikal. Sie treten meist in der Adoleszenz erstmals auf, sind progredient bezüglich Anzahl und Größe, können aber unter Umständen auch fehlen. Infolge der selektiven Schädigung peripherer Nerven und Lipidablagerungen in Gefäßen rund um kutane Schweißdrüsen tritt häufig eine Hypo- bis Anhidrose auf, die die Hitzeintoleranz noch verstärkt. Zusätzlich sind Störungen der Tränen- oder Speichelsekretion möglich [24].

2.4 Diagnostik

Generell sind die Schmerzsymptomatik sowie das gehäufte und frühzeitige Auftreten von Nieren- und Herzerkrankungen innerhalb einer Familie richtungweisend. Beim Verdacht auf M. Fabry ist daher eine genaue Analyse des Stammbaumes unerlässlich, um gleichzeitig auch eventuelle heterozygote Trägerinnen zu identifizieren, deren Erkrankung noch subklinisch verläuft.

Meist führt die Untersuchung der Enzymaktivität der α -Galactosidase A zur Diagnosestellung. Diese kann in Leukozyten und Blutplasma, alternativ auch in kultivierten Hautfibroblasten, Gewebebiopsaten oder Tränenflüssigkeit gemessen werden [24]. Die α -GAL-Aktivität beträgt in Leukozyten gesunder Probanden etwa 0,23 bis 1,14 mU/mg [101]. Homozygot erkrankte Patienten haben in der Regel weit niedrigere Werte bis hin zu völlig fehlender Enzymaktivität, wohingegen heterozygot betroffene Frauen unter Umständen Werte im Normbereich aufweisen können und daher auf diesem Weg keine sichere Diagnosestellung möglich ist. In solchen Fällen bietet sich eine genetische Mutationsanalyse an, die auch bereits pränatal durchgeführt werden kann [14].

Um möglichst alle Folgeschäden des Enzymmangels aufzudecken, sind eine Reihe weiterer Untersuchungen notwendig. Im Rahmen einer dermatologischen Untersuchung können die typischen Angiokeratome durch eine Hautbiopsie diagnostiziert werden. Substratablagerungen im Bereich der Cornea und der Linse werden in einer ophthalmologischen Untersuchung mit der Spaltlampe sichtbar.

Da die Nieren oft und früh schwer von der Krankheit betroffen sind, sind engmaschige Kontrollen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Kreatinin-Clearance notwendig. Bereits in frühen Stadien kann eine milde bis terminal schwere Proteinurie nachgewiesen werden. In der mikroskopischen Untersuchung des Urins finden sich krankheitstypische doppelbrechende Lipidsubstrate [24].

Zur Abklärung einer kardialen Komponente, die ja wie bereits erwähnt unter Umständen auch isoliert auftreten kann, wird eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt, um eventuelle Zeichen einer Herzinsuffizienz aufzudecken. Häufig auftretende Rhythmus- und Reizleitungsstörungen erkennt man im EKG [51]. Eine Echokardiographie gehört ebenfalls zum Standard. Man konzentriert sich hier auf die Messung der Wanddicke verschiedener Bereiche des Ventrikels inklusive Beurteilung der Kontraktilität des Herzmuskels und auf die Bestimmung funktioneller Parameter wie Ejektionsfraktion (EF) und Ventrikelvolumina.

Ende 2003 entwickelten Whybra et al. den Mainzer Severity Score Index (MSSI) [101], ein Punktesystem, welches allgemeine, neurologische, kardiale und renale Symptome bewertet und eine Gesamtsumme (Maximum 70 Punkte) errechnet. Anhand der Punktezahl können das Erkrankungsstadium und eventuelle Therapieerfolge objektiv beurteilt werden. Vernachlässigt wurde dabei allerdings die subjektive Beurteilung der Lebensqualität, die sich unter Umständen wesentlich vom Schweregrad der Krankheit unterscheidet.

Die Patienten der Fabry-Studie am Universitätsklinikum Würzburg erhielten zusätzlich zur Standarddiagnostik eine Untersuchung des Herzens mittels MRT. Sie umfasste neben einer Cine-Bildgebung mit Wanddicken- und Funktionsanalyse der Ventrikel, auch Late-Enhancement-Messungen und spektroskopische Aufnahmen, die eine Analyse des Energiehaushaltes des Myokards erlaubten.

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Bestimmung und Analyse der Wanddicke sowie der funktionellen Parameter des linken Ventrikels vor und nach einem Jahr ERT, was in Kapitel 2.6 genauer differenziert wird.

2.5 Therapieansätze

Die bisherige Behandlung orientiert sich hauptsächlich an den Symptomen der Erkrankung. So versucht man schmerzauslösende Reize wie Stress, Hitze und Anstrengung zu meiden. Chronische neuropathische Schmerzen können zum Beispiel durch prophylaktische Einnahme von Membranstabilisatoren wie Gabapentin, Diphenylhydantoin [53] oder Carbamazepin [50] gedämpft werden, allerdings müssen dafür teils erhebliche Nebenwirkungen von gastrointestinalen Störungen bis hin zur aplastischen Anämie in Kauf genommen werden. Der fortschreitende Verlust der Nierenfunktion kann durch natrium- und proteinarme Diät höchstens verlangsamt werden, dennoch ist im Spätstadium die Dialyse oder wenn möglich eine Nierentransplantation meist unumgänglich [18]. Selbst für den Fall, dass eine geeignete Spenderniere gefunden und verpflanzt werden kann, hat dies keinen Effekt auf die Schäden der übrigen Organe und das Fortschreiten der Krankheit.

Bei drohendem oder fortgeschrittenem Verschluss der Herzkranzgefäße wird die kardiologische Standardtherapie wie bei einer KHK durchgeführt. Rhythmusstörungen erfordern nicht selten das Einpflanzen eines Schrittmachers und den Einsatz von Antikoagulantien. Bei Herzklappenfehlern im Zusammenhang mit M. Fabry wird die normale antibiotische Endokarditisprophylaxe durchgeführt. Diese Maßnahmen beseitigen zumeist einige der Beschwerden, jedoch nicht die Ursache und wirken daher nie kurativ.

Eigentliches Ziel einer langfristig effektiven und kurativ orientierten Therapie muss also die Vermeidung weiterer Substratakkumulation oder sogar die Reduktion bereits bestehender Ablagerungen sein. In diesem Bereich gibt es im Allgemeinen drei Ansätze:

1. exogener Ersatz des fehlenden Enzyms
2. endogener Ersatz des fehlenden Enzyms (Gentherapie)
3. Verminderung oder Stopp der intrazellulären Gb₃-Produktion

Während die Gentherapie und das Substratinhibitions-Modell bislang noch an der technischen Umsetzung scheitern, wird die Enzymersatztherapie (ERT, enzyme replacement therapy) an weltweit mehreren spezialisierten Zentren in Studien erfolgreich durchgeführt wie auch am Universitätsklinikum Würzburg. Die dazu benötigten Enzyme werden rekombinant hergestellt aus Kulturen menschlicher Fibroblasten. In Europa stehen generell zwei Produkte zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Glykosylierung, Herkunft der ursprünglichen Zelllinie und Dosierung unterscheiden: Agalsidase alfa (Replagal[®], Transkaryotic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA) und Agalsidase beta (Fabrazyme[®], Genzyme, Inc. Cambridge, MA, USA). In der Würzburger Fabry-Studie kommt Fabrazyme[®] zum Einsatz und wird intravenös in einer Dosis von 1 mg/kgKG alle 14 Tage appliziert. Als bekannte Nebenwirkungen kann es zu einer reversiblen Blutdruckerhöhung, Tachykardie während der Infusion, sowie zu einer vorübergehenden Temperaturerhöhung, Schüttelfrost und Kälteempfindung kommen. Gelegentlich kommen Unwohlsein oder Atemnot vor. Ebenso wurden allergische Reaktionen beschrieben [30]. Diese Erscheinungen waren jedoch reversibel entweder spontan oder nach Reduktion der Infusionsrate bzw. der Gabe von Antipyretika und/oder Antihistaminika.

Um die Verträglichkeit des Medikaments zu verbessern, beginnt man mit einer niedrigen Infusionsrate von 0,3 ml/min und erhöht die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise wenn möglich bis auf 0,6 ml/min. Regelmäßige Messungen von Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach jeder Applikation dienen dem unmittelbaren Monitoring. Die Kosten einer Enzymersatz-Therapie belaufen sich auf etwa 150.000 – 200.000 € pro Patient jährlich [45].

2.5.1 Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa

Die größte Multicenter-Studie ist das Fabry Outcome Survey (FOS), das europaweit angelegt ist und aktuell etwa 314 Fabry-Patienten umfasst. Therapeutisch kommt Agalsidase alfa zum Einsatz (Replagal[®], Transkaryotic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA) in einer Dosierung von 0,2 mg/kgKG wöchentlich bzw. zweiwöchentlich, je nach Studiendesign. Schwerpunkte der Verlaufsuntersuchungen unter ERT sind die Nierenfunktion und die Beeinflussung der Lebensqualität. Weiterhin erfolgt ein Monitoring der Herzfunktion mittels EKG und Echokardiographie. Baehner et al. beobachteten nach 12- bzw. 24-monatiger Therapie eine Stabilisierung der Niereninsuffizienz [4]. Es wird auch von einer Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie berichtet [4,5]. Eine Verbesserung der Anhidrose und der körperlichen Belastbarkeit, sowie die Regredienz der Schmerzsymptomatik spielen vor allem hinsichtlich der Lebensqualität eine große Rolle [5]. Eine Voraussage, welche der Symptome oder Krankheitsmanifestationen durch die ERT am stärksten beeinflusst werden, sei laut Whybra et al. allerdings aufgrund der weiten Variationsbreite nicht möglich [101]. Weiterhin befasst sich diese Studiengruppe mit der Therapie von M. Fabry betroffener Frauen. Ein unterschiedliches Ansprechen der Therapie in verschiedenen Altersgruppen konnte bislang nicht beobachtet werden [5].

Eine weitaus kleinere Placebo-kontrollierte Studie des National Institute of Health (NIH) mit insgesamt 26 männlichen Fabry-Patienten untersucht hauptsächlich die Nierenfunktion und die Schmerzsymptomatik sowie die Veränderungen unter 12- und 18-monatiger Therapie nach dem o.g. Schema. In bioptischen Untersuchungen konnte unter ERT eine Reduktion der Gb₃-Ablagerungen in Leber, Milz, Nieren und Herz [10] nachgewiesen werden. Zumindest im Fall der Nierenbeteiligung scheint dies auch mit einer Stabilisierung der Funktion einherzugehen [82]. Bereits nach sechsmonatiger Therapie zeigte sich eine Reduktion der Schmerzscores in Verbindung mit einer verbesserten Lebensqualität [82]. Die bei einem Teil der Patienten beobachtete Serokonversion mit konsekutiver IgG-Produktion gegen das substituierte Enzym beeinträchtigt laut Schiffmann weder die Wirksamkeit der ERT, noch steigert sie Häufigkeit oder Intensität eventuell auftretender Nebenwirkungen [82]. Zudem konnte von Brady et al. gezeigt werden, dass das rekombinant hergestellte Enzym Agalsidase alfa eine längere Halbwertszeit besitzt als das normale körpereigene Enzym [10]. Systematisch umfassende Untersuchungen der Herzfunktion unter der Therapie mit Replagal[®] liegen bislang nicht vor.

2.5.2 Enzyersatztherapie mit Agalsidase beta

Die Dosisfindungsstudie für Agalsidase beta (Fabrazyme[®], Genzyme, Inc. Cambridge, MA, USA) wurde an der Mount Sinai School New York doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt und in einer anschließenden Extensionsstudie an 58 männlichen Fabry-Patienten weitergeführt mit einer Dosierung von 1 mg/kgKG zweiwöchentlich. Die Verlaufskontrollen fokussieren auf die Nieren- aber auch auf die Herzfunktion. Mittels bioptischer Untersuchungen konnte eine gewebespezifische Anreicherung des substituierten Enzyms nachgewiesen werden [42]: mit ansteigender Dosis erfolgt zunächst eine Anreicherung im Lebergewebe, es folgen die Nieren sowie kurz darauf die Herzmuskelzellen; eine Anreicherung im Lungengewebe ist erst bei relativ hohen Enzymkonzentrationen messbar. Da die zelluläre Gb₃-Clearance zudem mit der Enzymaktivität steigt [29], ist die Reduktion der Gb₃-Ablagerungen folgerichtig renal ausgeprägter als kardial [30]. Nach Desnick et al. hat die zelluläre Gb₃-Clearance einen hohen prädiktiven Wert für die Verbesserung der klinischen Symptome von M. Fabry [25]. Dementsprechend zeigt sich eine relativ rasche Gb₃-Clearance des vaskulären Endothels in Verbindung mit regredienten klinischen Symptomen [29,30]. Die Nierenfunktion blieb unter Therapie in den meisten Fällen stabil ohne fortschreitende Insuffizienz [102]. Währenddessen waren elektro- und echokardiographisch keine signifikanten Zeichen einer verbesserten Herzfunktion nachweisbar. Bioptische Untersuchungen zeigten analog dazu nur eine sehr geringe Gb₃-Clearance des rechtsventrikulären Myokards [29,30]. Auch in dieser Studie konnte ein negativer Einfluss einer möglichen Serokonversion mit Antikörperbildung auf die ERT ausgeschlossen werden [102].

Die Fabry-Studie der Universitätsklinik Würzburg fokussiert insbesondere auf die Beeinflussung der Nieren- und Herzfunktion durch die ERT. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der zuvor genannten Studien wurde auch hier eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik inkl. der neuropathischen Schmerzen verzeichnet und der Abbau der mikrovaskulären Gb₃-Ablagerungen nachgewiesen [11]. Ebenso kam es zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion ohne Beeinflussung der Proteinurie [12]. Die Untersuchung der kardialen Veränderungen mittels MRT soll Ziel dieser Arbeit sein.

2.5.3 Enzym-Enhancement und Substratinhibition

Alternativ zur Substitution der fehlenden α -Galactosidase werden auch andere Wege beschritten, um die übermäßige Ablagerung von Gb₃ im Gewebe zu verhindern. Zum einen gibt es Ansätze, die auf der Stabilisierung katalytisch aktiver Enzyme basieren. Diese Genprodukte sind aufgrund ihrer fehlerhaften Struktur von sich aus instabil und damit vermindert bis gar nicht wirksam. Durch den Einsatz von Galactose oder 1-Deoxygalactonojirimycin wird versucht, die Lebensdauer dieser Mutantenzyme zu verlängern und so eine gewisse katalytische Minimalaktivität zu erreichen [25]. Logische Voraussetzung für ein solches Verfahren ist das Vorhandensein mutierter aber funktionsfähiger Enzyme, was nur bei einem geringen Teil aller Fabry-Patienten der Fall ist. Zum anderen besteht die Möglichkeit, die Bildung von Gb₃ zu vermindern, indem man die für die Gb₃-Synthese notwendige Glucosylceramid-Synthase mittels N-Butyldeoxynojirimycin hemmt. Allerdings ist die Frage nach einer möglichen Toxizität dieses Inhibitors zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt. Weiterhin würde durch dieses Vorgehen lediglich eine weitere Gb₃-Anhäufung verhindert im Sinne einer Schadensbegrenzung. Auf bereits im Gewebe abgelagerte Produkte hätte diese Therapie keinen Einfluss [25]. Folglich spielen diese aufgezeigten Behandlungsmöglichkeiten aktuell in der praktischen Anwendung keine wichtige Rolle.

2.5.4 Gentherapie

Eine künftig möglicherweise vielversprechende Behandlungsalternative von M. Fabry stellt die Gentherapie dar [86]. Es existieren bereits zahlreiche Ansätze im Tiermodell, welche auf der Modifikation von Körperzellen durch Retroviren, Adenoviren, Adeno-verwandten Viren oder nonvirale Komplexe basieren. Versuche einer *in vivo* Infektion durch gentechnisch veränderte Viren scheiterten bislang an verschiedenen Faktoren wie z.B. starker Immunogenität, der Gefahr möglicher Kreuzreaktionen mit Wildtypviren und der unter Umständen nur vorübergehenden Expression des α -GAL-A-Gens in den Zielzellen. Jedoch konnten mit der Hilfe verschiedener Zielzellen wie z.B. Leber-, Skelettmuskelzellen, Fibroblasten und Knochenmarkzellen durchaus ausreichende Enzym Spiegel im Serum nach dem Gentransfer erreicht werden.

So fokussiert sich die Forschung nun zunehmend auf die Stammzelltherapie. Dazu müssen zunächst Stammzellen aus dem Blut oder Knochenmark des Patienten gewonnen, gentechnisch modifiziert, angereichert und anschließend wieder replantiert werden. Im

Tiermodell konnte nach einer solchen Behandlung bereits ein signifikanter Anstieg der Serumentzymaktivität der α -GAL A bei Knock-out-Mäusen erzielt werden [77]. Eine Übertragung des Modells auf den Menschen steht jedoch noch aus und wird wohl auch erst in weiter Zukunft klinisch einsetzbar sein. Solange bleibt die Enzyersatztherapie eine der wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten im klinischen Rahmen.

2.6 Zusammenfassung und Ziel der Arbeit

Grundsätzlich lassen sich drei Patientengruppen unterscheiden:

- 1.) Hemi- oder homozygot Betroffene mit dem Vollbild des klassischen M. Fabry in Verbindung mit frühem Beginn, Progredienz der Organschäden und einer deutlich verminderten Lebenserwartung von etwa 41 Jahren ohne Behandlung [20].
- 2.) Heterozygote Träger mit leichter bis mittlerer Beschwerdesymptomatik bzw. schwerer Erkrankung eines einzigen Organsystems [100].
- 3.) Hemizygot Betroffene mit Restenzymaktivität, deren Beschwerden spät beginnen („late-onset“) oder sich auf ein Organsystem wie Herz oder Niere beschränken (kardiale bzw. renale Variante) [70,71,72].

Neben der Nieren- sollte vor allem der Herzfunktion ein besonderes Augenmerk gelten, da die hohe Mortalität bei M. Fabry hauptsächlich durch Funktionsstörungen dieser Organe begründet ist. Dennoch gibt es bisher nur wenige Daten über die Auswirkungen der Enzymersatztherapie auf das Herz. Einige Studien stützen sich dabei auf endomyokardiale Biopsien und die zelluläre Gb₃-Clearance unter ERT [29]. In anderen Studien steht die Überwachung der Herzfunktion mittels Echokardiographie im Vordergrund [5,43,51,89,102]. Der Einsatz von EKG und Langzeit-EKG sind weitestgehend Standard. Zusätzlich erfolgt in einigen Zentren die Herzbildgebung mittels MRT, welches eine strahlungsfreie Darstellung der Morphologie, der Funktion und möglicher Signalveränderungen im Myokard erlaubt. Jede dieser Varianten hat ihre Stärken, jedoch auch Schwächen.

Wie im folgenden Kapitel dargelegt, verwenden wir in unserer Studie daher eine Kombination dieser verschiedenen Möglichkeiten. Dies ermöglicht uns einen umfassenden Einblick in die Struktur des linken Ventrikels und seine globale wie lokale Funktion, so dass Veränderungen unter ERT in diesen Bereichen genau dargestellt werden können.

Es geht insbesondere um folgende Fragestellungen:

- Welche kardialen Veränderungen lassen sich mittels MRT bei M. Fabry beobachten und wie wirkt sich eine zwölfmonatige ERT mit Fabrazyme[®] aus?
- Welche Rolle spielt der Nachweis eines Late Enhancements hinsichtlich Erkrankungsschwere und Therapieansprechen?
- Welche Unterschiede bestehen zwischen homozygot erkrankten Männern und heterozygot betroffenen Frauen?

3 Material und Methoden

3.1 Bildgebung und Datenerhebung

In unserer Studie untersuchten wir die Patienten in Rückenlage mit Hilfe einer Phased-Array-Körperspule in einem 1,5 T Scanner (Symphony QUANTUM, Siemens, Erlangen, Deutschland). Für die kontrastmittelgestützte morphologische und funktionelle Bildgebung (Cine-MRT) verwendeten wir 2D-GRE-Sequenzen (FOV 240x320 mm²; Matrix 126x256; TR 9,9 ms; TE 4,8 ms; Flipwinkel 30°). Die Schichtdicke betrug 8 mm ohne Zwischenräume, die zeitliche Auflösung umfasste 40-50 ms. Die Serien bestanden aus Schnitten entlang der kurzen Herzachse sowie drei Längsachsenschnitten. Sowohl für die Erstuntersuchung (Baseline) als auch für die Jahreskontrolluntersuchung (Follow-up) wurde jeweils das gleiche Untersuchungsschema verwendet.

Für die Darstellung der Late-Enhancement-Serien wurden 10-15 Minuten nach Injektion von 0,2 mmol/kgKG Gd-DTPA (Multihance[®], Bracco Diagnostics, Italien) 2D-Turbo-GRE-Sequenzen mit Inversion-Recovery-Technik (FOV 240x320 mm²; Matrix 165x256; TR 7,5 ms; TE 3,4 ms; TI individuell je nach RR-Intervall EKG-getriggert; Flipwinkel 25°) aufgezeichnet. Die Schichtdicke betrug ebenfalls 8 mm ohne Zwischenräume, die Akquisitionszeit umfasste je 250 ms in der Diastole.

Für die darauf folgende Auswertung der Bilder, die funktionelle Analyse und Planimetrie, verwendeten wir die ARGUS Software Version VB31B (Siemens, Erlangen, Deutschland). Alle Auswertungen wurden vom gleichen Untersucher (SK) vorgenommen. Im Rahmen der Variabilitätsstudie erfolgte eine zweite Auswertung durch einen unabhängigen, erfahrenen Untersucher (WM).

3.1.1 Funktionsanalyse

Die Analyse der linksventrikulären (LV) Funktion erfolgte mit Hilfe der Cine-Schnittbilder entlang der kurzen Herzachse. Die Phasen Enddiastole (ED) und Endsystole (ES) wurden definiert durch die Zeitpunkte des maximalen bzw. minimalen intraventrikulären Volumens, so dass pro Schicht zwei Abbildungen zur Auswertung anstanden. Als erste kraniale Schicht (basal) wurde ein Schnittbild durch die AV-Klappenebene gewählt, in welchem die linksventrikuläre Zirkumferenz sowohl in ED als auch in ES zu mindestens 50% aus Myokard bestand. Die letzte kaudale Schicht (apikal) entsprach der letzten Schnittebene im Bereich der Herzspitze, auf der in der ES gerade noch intraventrikuläres Volumen sichtbar war [81].

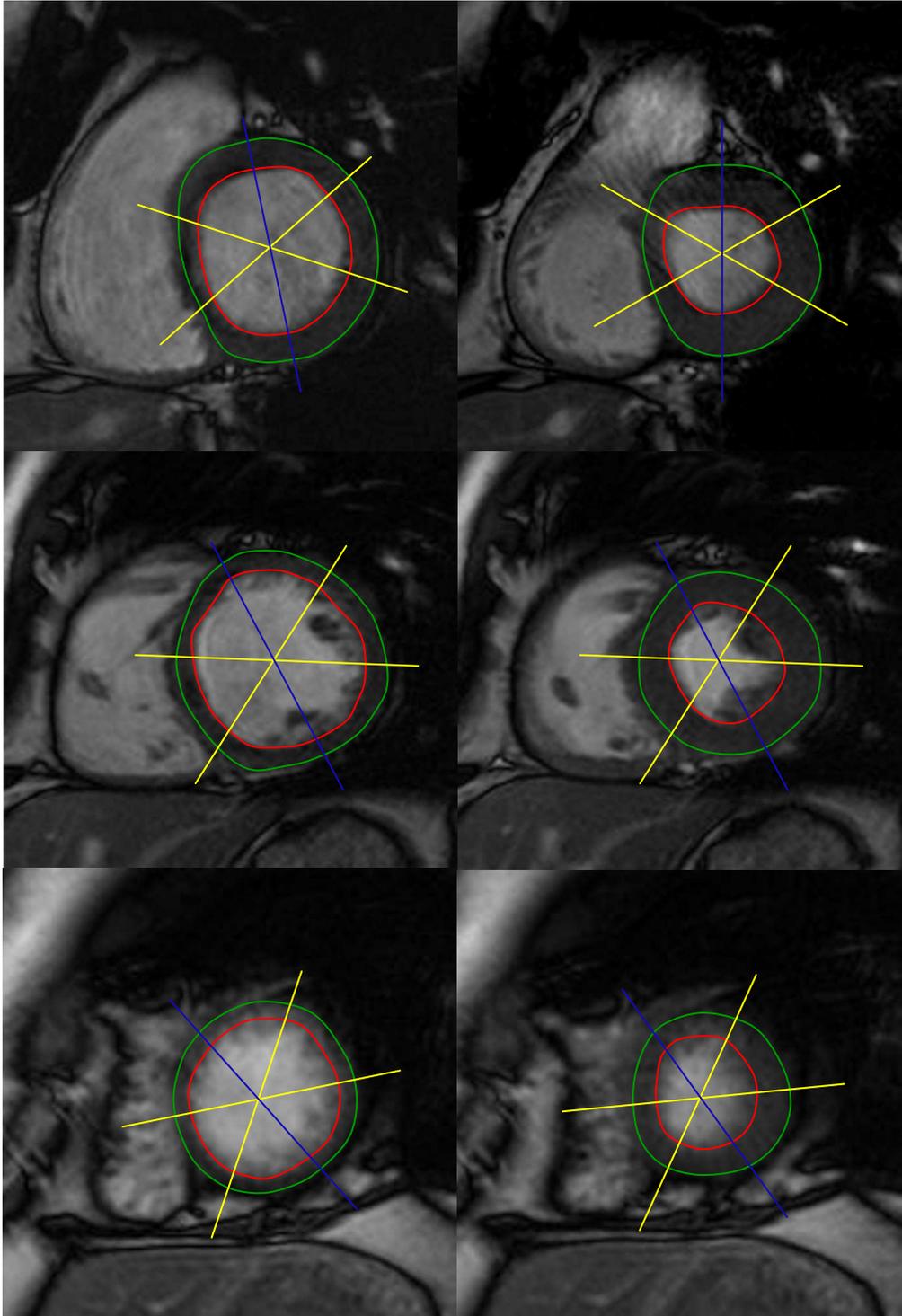


Abbildung 5: Repräsentatives Beispiel von Schnittbildern der kurzen Herzachse basal, mittventrikulär und apikal mit manueller Definition der myokardialen Grenzlinien und segmentaler Einteilung der linksventrikulären Wand.

Ein Untersucher (SK) zeichnete manuell mittels der Software ARGUS in den eben beschriebenen Bildern die jeweiligen endo- und epikardialen Grenzlinien ein, wobei die Trabekelstrukturen als Teil des Myokards gewertet, die Papillarmuskeln hingegen vom

eigentlichen LV-Volumen ausgeschlossen wurden. Abbildung 5 zeigt ein repräsentatives Beispiel des Auswertungsprinzips der kurzen Herzachsenschnitte.

Durch Summation der so markierten Flächeninhalte berechnete die Software anhand der Simpson-Formel Absolutwerte des intraventrikulären endsystolischen (ESV), enddiastolischen (EDV) und Schlagvolumens (SV) in Milliliter bzw. die Ejektionsfraktion (EF) in Prozent. Zusätzlich wurde die LV-Masse über die spezifische Dichte von Herzmuskulatur ($\zeta = 1,05 \text{ g/ml}$) [104] in Gramm bestimmt. Jedem Absolutwert wurde ferner ein normalisiertes Äquivalent pro Quadratmeter Körperoberfläche (KOF) in Abhängigkeit von Gewicht und Größe des Patienten zugewiesen, berechnet nach folgender Formel:

$$KOF = \frac{\text{Gewicht}[kg]^{0,425} \cdot \text{Größe}[cm]^{0,725}}{139,315}$$

Gleichung 3: Berechnung der Körperoberfläche KOF in ARGUS (Siemens).

Für jeden Wert wurde zudem die jeweilige Standardabweichung angegeben.

3.1.2 Wanddicken- und Wandbewegungsanalyse

Zunächst wurden die Bildersequenzen subjektiv-qualitativ durch zwei erfahrene Radiologen (MB, JS) hinsichtlich regionaler Wandbewegungsstörungen (WBS) beurteilt. Die anschließende Auswertung erfolgte computergestützt. Dazu wurde die LV-Myokardwand schichtweise in sechs zirkulär angeordnete Abschnitte unterteilt. Als Fixpunkt für den ersten Abschnitt wurde die anteriore Grenze des Ventrikelseptums definiert, so dass nun die Teilabschnitte den Segmenten anterior, lateral, posterior, inferior und septal gemäß dem Standard-17-Segment-Modell von Cerqueira et al. [15] – teils durch Zusammenfassen einzelner Abschnitte – zugeordnet werden konnten, siehe Abbildung 6. Pro Segment wurde die Wanddicke in ED und ES (EDWT, ESWT) in Millimetern berechnet sowie die Wanddickenzunahme (WT) infolge der Kontraktion in Millimetern und prozentual jeweils mit Standardabweichung ermittelt. Eine Wandbewegungsstörung (WBS) im Sinne einer Hypokinesie wurde in Anlehnung an Götte et al. [36] angenommen, wenn die relative Wanddickenveränderung (WT) im betreffenden Segment unter 30% der EDWT lag.

Die Auswertung erfolgte in zwei Varianten:

Zunächst wurde das Standard-Myokardsegment-Modell möglichst genau übernommen. Lediglich das 17. Segment, der tiefste Punkt der Herzspitze, musste vernachlässigt werden, da

dieser nur in Längsachsenschnitten suffizient beurteilbar ist. Die verwendete Software unterstützt jedoch diese Auswertungsvariante nicht. In der gewählten Aufteilung können nun Wanddicke und -bewegung dem LE-Ausmaß segmental exakt gegenübergestellt werden.

Weiterhin wurde die segmentale Auswertung einerseits in einen basalen, mittventrikulären und apikalen Abschnitt zusammengefasst, andererseits in einen septalen (Segmente 2, 3, 8, 9, 14), inferior/inferolateralen (Segmente 4, 5, 10, 11, 15, 16) und anterior/anterolateralen Abschnitt (Segmente 1, 6, 7, 12, 13), wie in Abbildung 6 ersichtlich. So können funktionell zusammengehörige Segmente gemeinsam dargestellt werden.

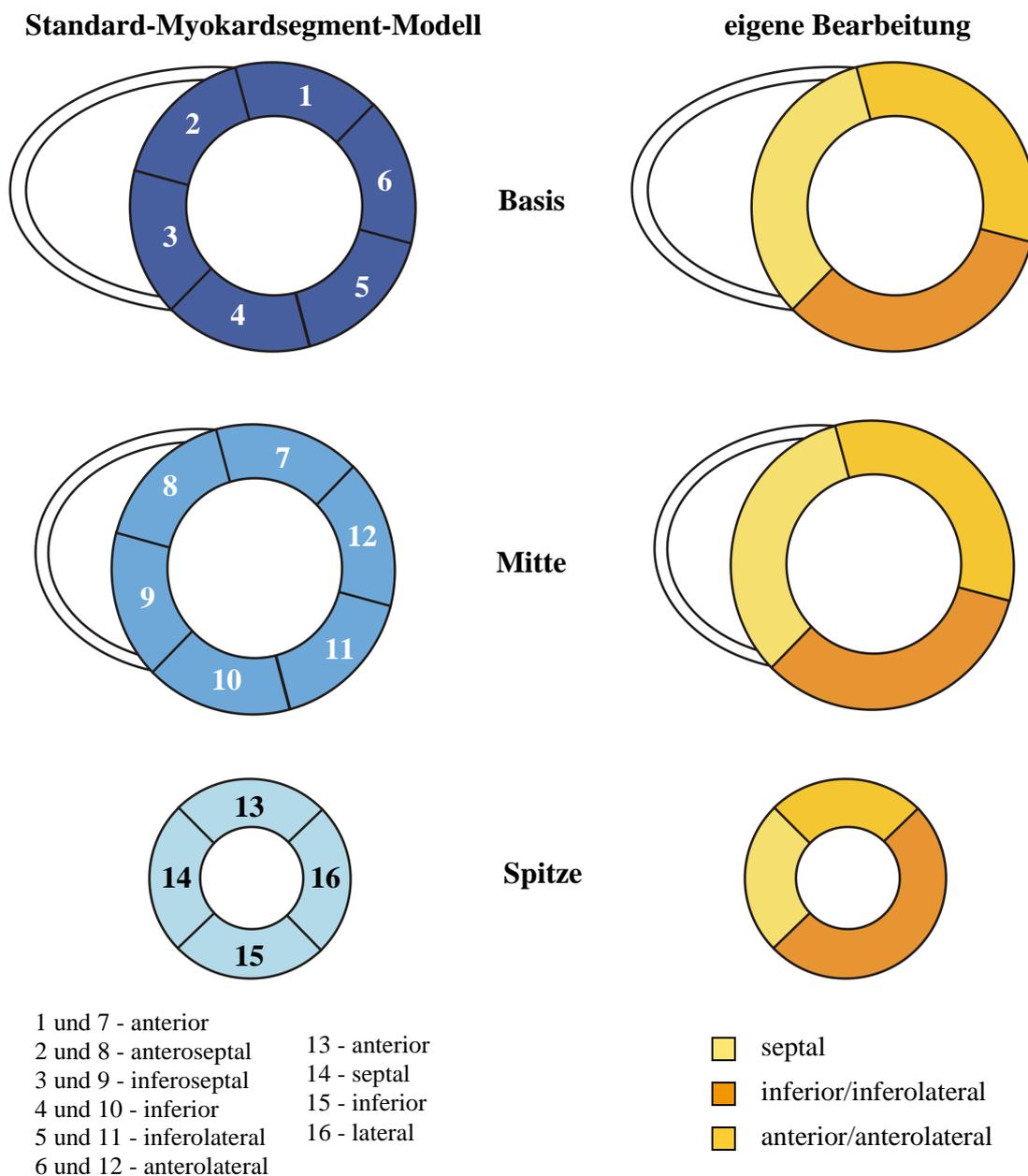


Abbildung 6: Modifizierte Darstellung des Standard-Myokardsegment-Modells von Cerqueira et al. [15] und Umsetzung der Wanddickenmessungen in der eigenen Bearbeitung mit Aufteilung in drei Abschnitte. Das 17. der Herzspitze entsprechende Segment wurde hier vernachlässigt.

3.1.3 Late Enhancement und LE-Planimetrie

Nach der visuellen Überprüfung der Late-Enhancement-Aufnahmen auf Bereiche mit intramuraler Kontrastanhebung mit der für M. Fabry typischen unregelmäßig-scharfen Begrenzung (im Folgenden vereinfachend LE genannt) durch die beiden oben genannten Radiologen erfolgte die systematische Quantifizierung der intensitätsreichen LE-Areale. Die Planimetrie funktionierte analog der unter 3.1.1. beschriebenen Funktionsanalyse durch manuelle Markierung der Areale mit angehobener Signalintensität mit Hilfe der Software ARGUS und gilt als Goldstandard [85], Abbildung 7 zeigt ein Bildbeispiel.

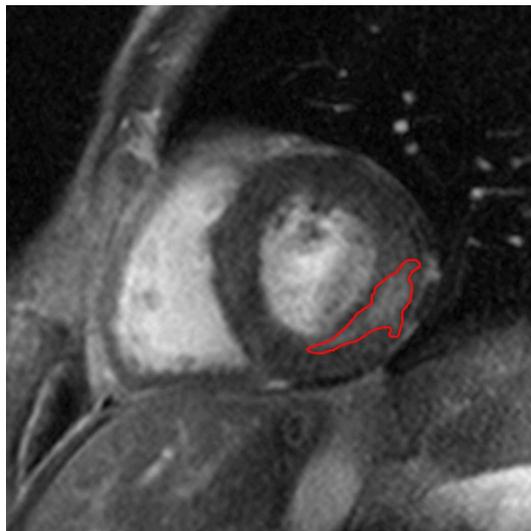


Abbildung 7: Manuelles Tracing der LE-Areale.

Das Ausmaß der LE-Areale wurde in Milliliter und als prozentualer Anteil am LV-Myokardvolumen angegeben [21]. Für den Fall, dass LE-Areale schlecht vom ebenfalls signalintensiven intraventrikulären Blutvolumen abgrenzbar waren, wurden die entsprechenden Cine-Bilder als Referenz zu Hilfe genommen.

Zusätzlich zur absoluten Quantifizierung wurde jedem Segment analog der Vorgehensweise bei Bello et al. [6] ein LE-Score zugewiesen. Die Einteilung pro Segment wurde wie folgt gewählt:

Hyperenhancement pro Segment	0%	1 – 25%	26 – 50%	51 – 75%	76 – 100%
LE-Score	0	1	2	3	4

Die Summe aller 17 Einzelscores ergibt den Gesamtscore, der minimal 0 Punkte und auf einer Grundlage von 17 zu beurteilenden Segmenten potenziell maximal 68 Punkte erreichen kann.

Zur Analyse der beobachterspezifischen Variabilität wurden vierzehn Datensätze der Baseline-Untersuchungen und zehn Datensätze der Follow-up-Untersuchungen durch denselben Untersucher (SK) nach einem Intervall zur Erstauswertung von 12 Monaten erneut ausgewertet (Intraobserver-Variabilität) sowie durch einen erfahrenen Alternativuntersucher (WM). Anschließend wurden die Ergebnisse mittels Bland-Altman-Analyse miteinander verglichen [7]. Die Auswertungen erfolgten jeweils in Unkenntnis der klinischen Daten sowie der zuvor berechneten Ergebnisse.

3.2 Studienaufbau und Patientenauswahl

Die Fabry-Studie der Universität Würzburg entspricht einer prospektiven Open-label-Studie der Phase 4 (postmarketing trial) an Patienten mit genetisch nachgewiesenem M. Fabry, die konsekutiv nach Diagnosestellung in die Studiengruppe aufgenommen wurden. Keiner der Patienten hatte jemals zuvor eine Enzymersatztherapie (ERT, enzyme replacement therapy) erhalten. Definierte Endpunkte der Studie waren Tod, neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit, cerebrovaskuläre Ereignisse wie TIA oder Schlaganfall, kardiale Zwischenfälle wie Myokardinfarkt, neu aufgetretene Arrhythmien, Durchführung von PTCA oder Bypass sowie eine Schrittmacherimplantation.

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 48 Patienten, darunter 25 Männer und 23 Frauen. ERT bekamen 31 Patienten (25 Männer, 6 Frauen), wovon zum Jahres-Follow-up 25 Patienten (21 Männer, 4 Frauen) zur Verfügung standen. Die Jahreskontrolle wurde im Schnitt nach 13 ± 2 Monaten (Spanne 7 - 18 Monate) durchgeführt.

Eine Patientin (56 Jahre) verweigerte die Jahreskontrolle mittels MRT wegen Platzangst, drei weitere Patienten (36, 33 und 37 Jahre) lehnten die Jahreskontrolluntersuchung aus persönlichen Gründen ab und ein Patient (45 Jahre) verstarb zehn Monate nach Beginn der ERT am plötzlichen Herztod, nachdem er bereits seit einem Jahr dialysepflichtig und schwer herzinsuffizient (NYHA IV) war. Bei einer Patientin (39 Jahre) war die ERT im Kontrollzeitraum für zwei Monate unterbrochen worden. Diese sechs Patienten sind folglich nicht in der Baseline-Gruppe der Fabry-Studie enthalten.

Bei vier männlichen Patienten war die Nierenfunktion bereits so weit eingeschränkt, dass vor Beginn der ERT bzw. in deren Verlauf mit einer Hämodialysebehandlung begonnen werden musste. Zwei weitere Männer hatten in der Vorgeschichte ein Nierentransplantat erhalten und wiesen im Verlauf zufriedenstellende Nierenfunktionswerte auf, so dass eine KM-Gabe weiterhin möglich und ein Ausschluss aus der Studie nicht notwendig war.

Tabelle 3 zeigt die Übersicht der demografischen Daten des gesamten Patientenkollektivs.

	ERT		keine ERT	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Baseline (B)	25	6	0	17
mittleres Alter	39 ± 8 Jahre	45 ± 8 Jahre	-	37 ± 11 Jahre
Altersspanne	18 - 54 Jahre	39 - 56 Jahre	-	14 - 65 Jahre
Follow-up (F)	21	4	0	4
mittleres Alter	40 ± 9 Jahre	45 ± 7 Jahre	-	29 ± 13 Jahre
Altersspanne	20 - 55 Jahre	40 - 56 Jahre	-	16 - 48 Jahre
mittleres Intervall B - F	13 ± 2 Monate		-	14 ± 2 Monate
Spanne B - F	7 - 18 Monate		-	11 - 17 Monate

Tabelle 3: Demographische Übersicht des gesamten Patientenkollektivs.

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug im AFD-Gesamtkollektiv $33,9 \pm 13,3$ Jahre (Spanne 1 - 65 Jahre), der zeitliche Abstand zwischen Diagnose und Therapiebeginn lag bei $3,7 \pm 6,8$ Jahren (Spanne 0 - 34 Jahre).

Vor Beginn der ERT wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Die Patienten wurden stationär aufgenommen und über die Behandlung und Diagnostik aufgeklärt. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese inkl. Stammbaumerstellung, Schmerzskala und Quality-of-Life-Analyse, eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutentnahme zur laborchemischen Untersuchung inkl. α -GAL-Aktivitätsmessung. Anschließend wurde das kardiologische Untersuchungsprofil mit EKG, Langzeit-EKG, Ergometrie, Echokardiographie inkl. Tissue-imaging und letztendlich die bereits erwähnte MRT-Untersuchung des Herzens durchgeführt. Für das Screening der Nierenfunktion wurde 24 h-Sammelurin auf Proteinurie untersucht und die GFR berechnet, nuklearmedizinisch wurde die ^{99m}Tc -DTPA-Clearance gemessen und eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Das Screeningprogramm wurde komplettiert durch eine dermatologische, neurologische und eine Lungenfunktionsuntersuchung. Dieser Algorithmus wurde nach einem Jahr in gleicher Weise wiederholt.

Die ERT wurde mit rekombinant gewonnener α -GAL A (Agalsidase β , Fabrazyme[®], Genzyme, Cambridge, Massachusetts, USA) in einer Dosierung von 1 mg/kgKG i.v. alle 14 Tage über ein Jahr durchgeführt. Die Infusionsrate betrug am Anfang 0,3 mg/min und wurde im Verlauf schrittweise gesteigert bis auf maximal 0,6 mg/min je nach individueller Verträglichkeit. Vor und nach der Behandlung erfolgte ein Monitoring mittels Messung von Blutdruck, Puls und Körpertemperatur.

Während der Infusionen bzw. im kurzen Intervall traten bei vier Patienten Kältegefühl und Schüttelfrost auf. Durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit bzw. kurzfristige Gabe von Antihistaminika oder Glukokortikoiden waren die Symptome jedoch gut kontrollierbar. Bis zu 12 Stunden nach Infusion wurde vereinzelt berichtet über Bauchschmerzen, Müdigkeit und Kältegefühl. Bei den genannten Erscheinungen handelte es sich um bekannte Nebenwirkungen der ERT [82] ohne die Notwendigkeit der Therapieunterbrechung.

Einige Patienten waren bereits vor Beginn der ERT dauerhaft medikamentös behandelt, u.a. mit β -Rezeptorblockern, ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten, Ca-Kanalblockern und ASS. Die jeweilige Medikation wurde während der Studiendauer weitergeführt und nur in Einzelfällen geringfügig angepasst.

Die Studie genügte den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki von 1964 und wurde vom örtlichen Ethikkomitee genehmigt. Von jedem Patienten lagen eine schriftliche Aufklärung und die Einverständniserklärung vor.

3.3 Auswertung der Daten und Statistik

Alle Daten werden als Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung angegeben.

Als Vergleichskollektiv aus gesunden Patienten (Normalkollektiv) dienten die von Sandstede et al. [81] publizierten MRT-Datensätze.

Zum Vergleich der Follow-ups mit den Baseline-Untersuchungen wurden der Wilcoxon-Test sowie der Mann-Whitney-U Test verwendet, um Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit bzw. ohne LE und der Gruppe der gesunden Probanden zu entdecken. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient wurde für den Vergleich der MRT-Daten untereinander und mit den klinischen Parametern herangezogen. Die Variabilität zwischen den verschiedenen Auswertungen durch denselben oder den Alternativauswerter wurden mittels der Methode nach Bland und Altman analysiert [7].

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant, von $p < 0,01$ als hochsignifikant eingeschätzt. Sofern nicht anders angegeben, entspricht p der zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit.

4 Ergebnisse

Als Vergleichswerte gesunder Patienten wird das bereits erwähnte Probandenkollektiv von Sandstede et al. [81] verwendet, welches gut mit den Ergebnissen von Semelka [84] und Alfakih [1] übereinstimmt. Daher dient Erstgenanntes hier als Grundlage der LVH-Diagnostik und liegt allen folgenden Vergleichsrechnungen zugrunde. Eine linksventrikuläre Hypertrophie wird angenommen, wenn die LV-Masse normalisiert auf die KOF außerhalb des 95%-Konfidenzintervalles des Mittelwertes des gesunden Probandenkollektivs liegt (Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen). Analog sind die Erwartungswerte für enddiastolisches LV-Volumen (EDV), endsystolisches LV-Volumen (ESV), Ejektionsfraktion (EF), Cardiac Output (CO), enddiastolische LV-Wanddicke (EDWT), endsystolische LV-Wanddicke (ESWT) und Wanddickenveränderung (WT) angegeben, wie in Tabelle 4 ersichtlich.

	Normalkollektiv		
	gesamt	Männer	Frauen
Masse (g)	80,0 - 193,6	121,3 - 190,8	78,1 - 141,8
Masse (g/m²)	51,6 - 94,0	62,3 - 95,1	49,1 - 80,0
EDV (ml)	55,8 - 162,2	64,2 - 171,3	53,6 - 139,9
EDV (ml/m²)	34,8 - 81,3	34,2 - 84,2	35,7 - 77,3
ESV (ml)	9,7 - 59,9	12,8 - 64,8	9,8 - 48,6
ESV (ml/m²)	6,7 - 30,2	7,0 - 32,1	6,8 - 27,2
EF (%)	57,9 - 79,6	56,5 - 78,7	60,5 - 80,3
CO (ml/min)	2,9 - 7,4	3,0 - 7,5	2,7 - 7,2
CO (ml/min/m²)	1,6 - 3,9	1,5 - 3,8	1,7 - 4,1
EDWT (mm)	4,1 - 10,4	5,0 - 10,9	4,2 - 8,4
ESWT (mm)	9,1 - 17,1	9,9 - 17,7	8,8 - 15,5
WT (%)	39,3 - 127,7	43,5 - 105,7	47,4 - 144,3

Tabelle 4: Übersicht über 95%-Konfidenzintervalle der LV-Parameter gesunder Probanden [81]

4.1 Demografische Übersicht der ERT-Gruppe

Das Kollektiv der AFD-Patienten, die im Rahmen dieser Studie sowohl ERT als auch Baseline- und Follow-up-MRTs erhielten, lässt sich wie folgt aufgliedern (siehe auch Tabelle 5): Die Gruppe umfasst insgesamt 25 Patienten, darunter vier Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug bei Diagnosestellung 36 ± 9 Jahre, woraufhin im Schnitt 4 ± 8 weitere Jahre bis zum Beginn der ERT vergingen, so dass das mittlere Alter bei Therapiebeginn bei 40 ± 9 Jahren liegt. Das Patientenalter rangiert zum Zeitpunkt der Baseline zwischen 18 und 54 Jahren bei den Männern bzw. zwischen 39 und 55 Jahren bei den Frauen. Hinsichtlich der

Altersstruktur besteht ein nicht signifikante Differenz zwischen Männern und Frauen ($p = 0,220$), welche tendenziell älter sind.

Bei keiner der vier teilnehmenden Frauen kann in den 2D-Turbo-GRE-Sequenzen eine Signalanhebung im Sinne eines LE nachgewiesen werden. Hingegen sind in der Gruppe der Männer bei 11 von 21 Patienten LEs in verschiedenen Schweregraden sichtbar.

alle AFD-Patienten mit ERT			
n = 25			
40 ± 9 Jahre			
18 - 55 Jahre			
Männer		Frauen	
n = 21		n = 4	
39 ± 9 Jahre		44 ± 7 Jahre	
18 - 54 Jahre		39 - 55 Jahre	
LE-negativ	LE-positiv	LE-negativ	LE-positiv
n = 10	n = 11	n = 4	n = 0
34 ± 7 Jahre	44 ± 7 Jahre	44 ± 7 Jahre	
18 - 43 Jahre	33 - 54 Jahre	39 - 55 Jahre	

Tabelle 5: Demografische Übersicht über AFD-Patienten unter ERT

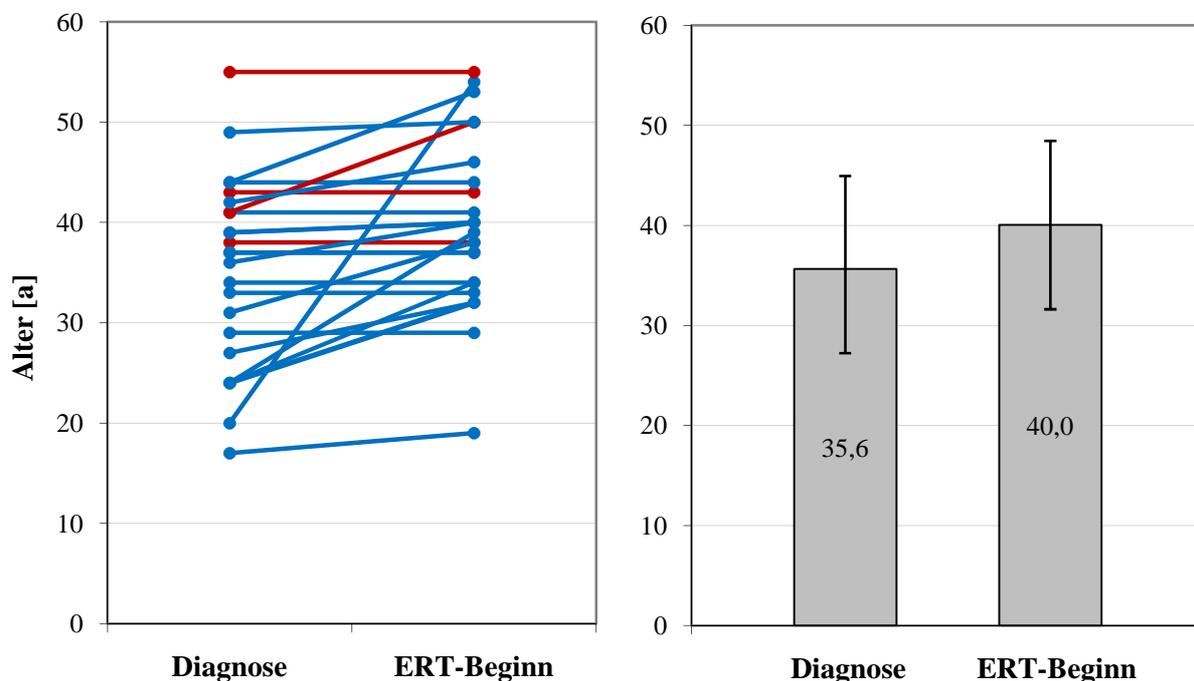


Abbildung 8: Individuelles und durchschnittliches Alter aller ERT-Patienten bei Diagnosestellung und Therapiebeginn

Die Grafiken in Abbildung 8 zeigen die zeitliche Verzögerung zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn. Dieser unter Umständen sehr lange Zeitabstand resultiert teils aus einem

Mangel an Behandlungsmöglichkeiten zum Diagnosezeitpunkt, teils aus vermeintlich fehlender Behandlungsindikation. Jedoch ist bei 14 Patienten ein Behandlungsbeginn innerhalb von bis zu einem Jahr zu verzeichnen, was in der Regel einem konsequent durchgeführten Familienscreening zu verdanken ist.

4.2 Gesamtkollektiv unter ERT

4.2.1 Linksventrikuläre Herzmasse

In Tabelle 6 ist eine Übersicht der linksventrikulären Herzmasse (LVM) als Absolutwert bzw. nach Normalisierung auf die Körperoberfläche dargestellt jeweils im Vergleich zum Kollektiv 43 gesunder Probanden.

	<u>alle AFD-Patienten</u>			<u>gesunde Probanden</u>			<u>p</u>
n	25			43			
Alter [a]	40,0	±	8,5	46,8	±	16,8	0,093
Masse abs. [g]							
Baseline	180,8	±	47,0	136,8	±	28,4	0,002
Follow-up	173,7	±	49,8				0,002
p (B-F)	0,135						
Masse norm. [g/m²]							
Baseline	95,2	±	23,9	72,8	±	10,6	0,001
Follow-up	89,9	±	24,6				0,001
p (B-F)	0,054						

Tabelle 6: Baseline und Follow-up: Vergleich der linksventrikulären Herzmasse von AFD-Patienten vs. Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

Zum Zeitpunkt der Baseline besteht bei 13 von 25 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), darunter auch bei 2 von 4 Frauen. Im Schnitt beträgt die normalisierte LVM $95,2 \pm 23,9 \text{ g/m}^2$ in der Baseline und $89,9 \pm 24,6 \text{ g/m}^2$ im Follow-up und ist damit zu jedem Zeitpunkt signifikant höher als in der gesunden Vergleichsgruppe (jeweils $p = 0,001$). Das Ausmaß der Hypertrophie ist bei Männern und Frauen in etwa vergleichbar mit einer LVM von $97,8 \pm 24,8 \text{ g/m}^2$ bzw. $95,2 \pm 23,9 \text{ g/m}^2$. Die grafische Darstellung der normalisierten LVM ist in Abbildung 9 ersichtlich.

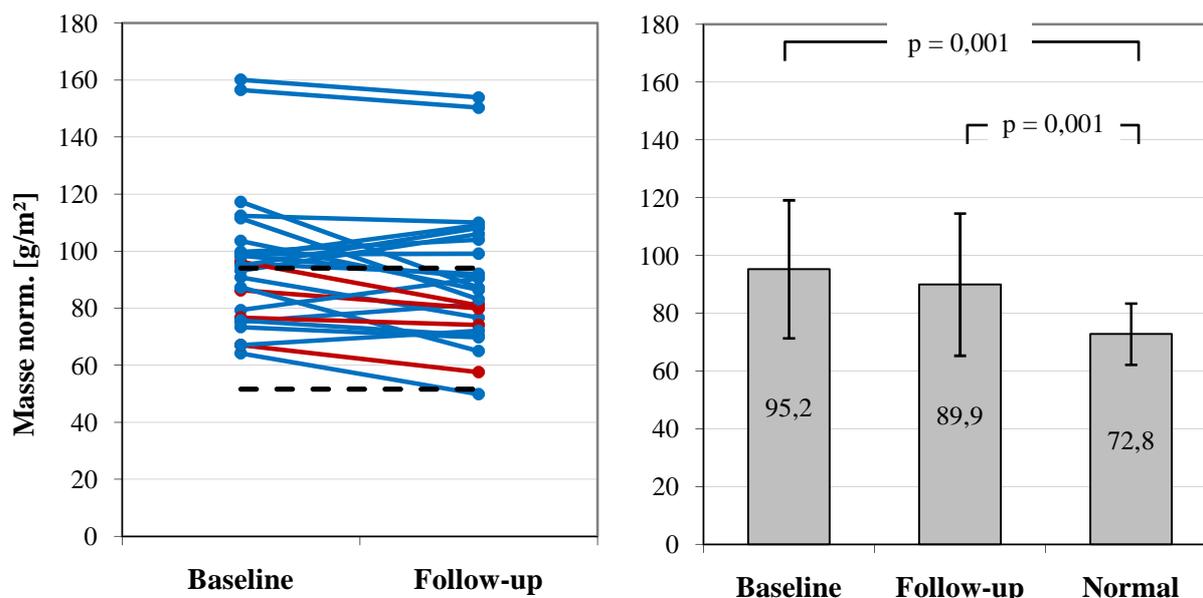


Abbildung 9: Normalisierte LV-Masse des gesamten Patientenkollektivs in Baseline und Follow-up im Vergleich mit dem Normalkollektiv. Die gestrichelten Linien bezeichnen die Ober- und Untergrenze des Normalkollektivs (Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen). Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

Abbildung 10 zeigt ein Beispiel extremer linksventrikulärer Hypertrophie bei einem LE-positiven Patienten.

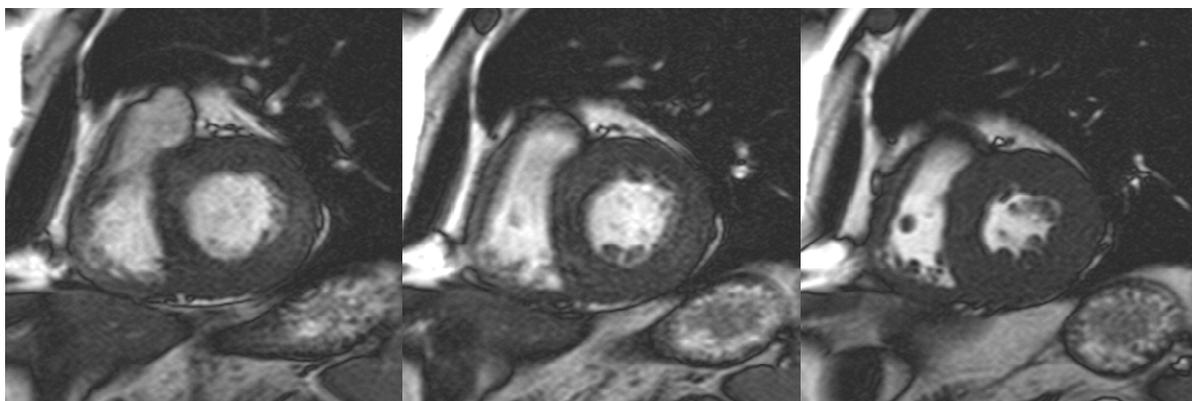


Abbildung 10: 54-jähriger männlicher Patient mit extremer linksventrikulärer Hypertrophie von 112 g/m², konzentrischer Konfiguration und positivem Late Enhancement.

In der Zweituntersuchung nach einem Jahr überschreitet die LVM nur noch bei 9 von 25 Patienten die Hypertrophiegrenze. Bei 6 Patienten, darunter eine Frau, ist die LVM regredient auf Normalniveau, bei 2 männlichen Patienten hingegen leicht progredient und erfüllt nun die Kriterien für eine manifeste LVH. Insgesamt ist ein leichter Rückgang der LVM zu verzeichnen, der allerdings gerade noch kein signifikantes Niveau erreicht ($p = 0,054$), siehe exemplarisch Abbildung 11.

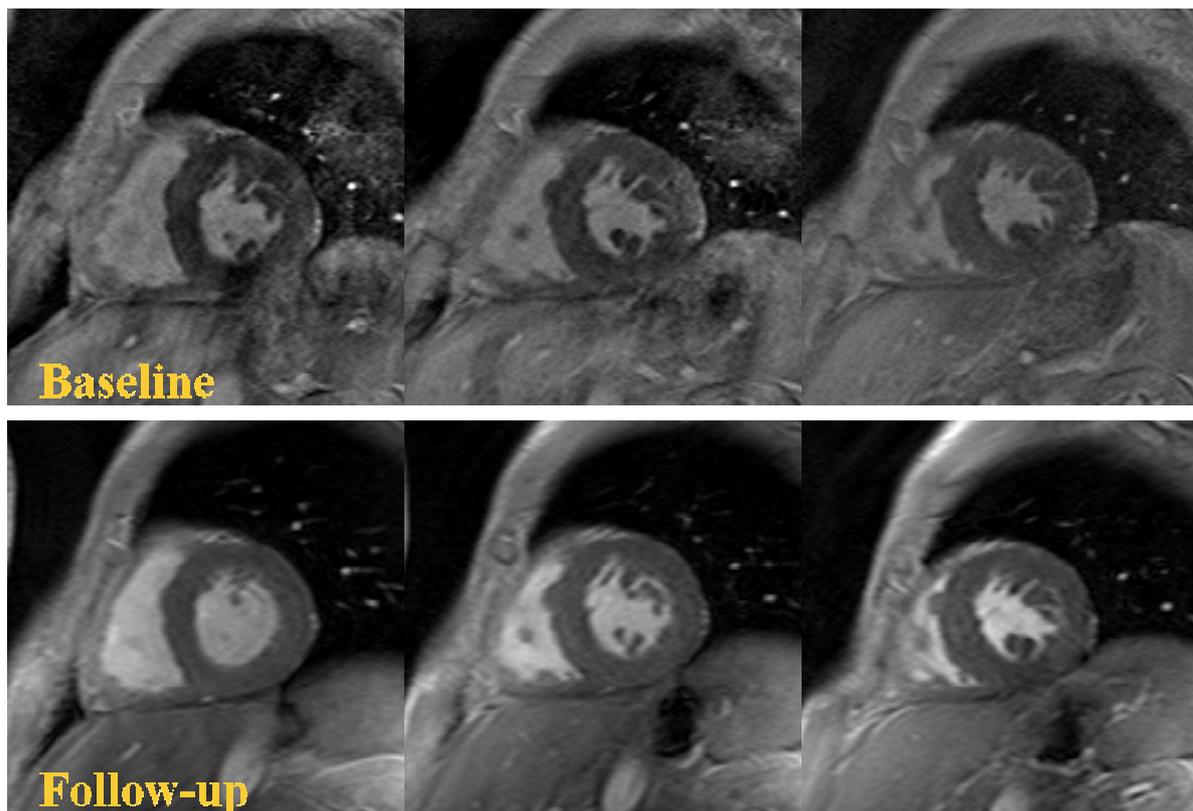


Abbildung 11: Geringe Abnahme der schweren linksventrikulären Hypertrophie eines initial 46-jährigen Patienten von 112 g/m² auf 83 g/m² innerhalb von 12 Monaten ERT.

Die normalisierte Masse korreliert außerdem positiv mit dem Alter der Patienten ($R = 0,548$, $p = 0,005$), grafische Darstellung in Abbildung 12. Die - wenn auch geringfügige - Massenabnahme um 5,8% unter ERT ist allerdings unabhängig vom Alter der Patienten.

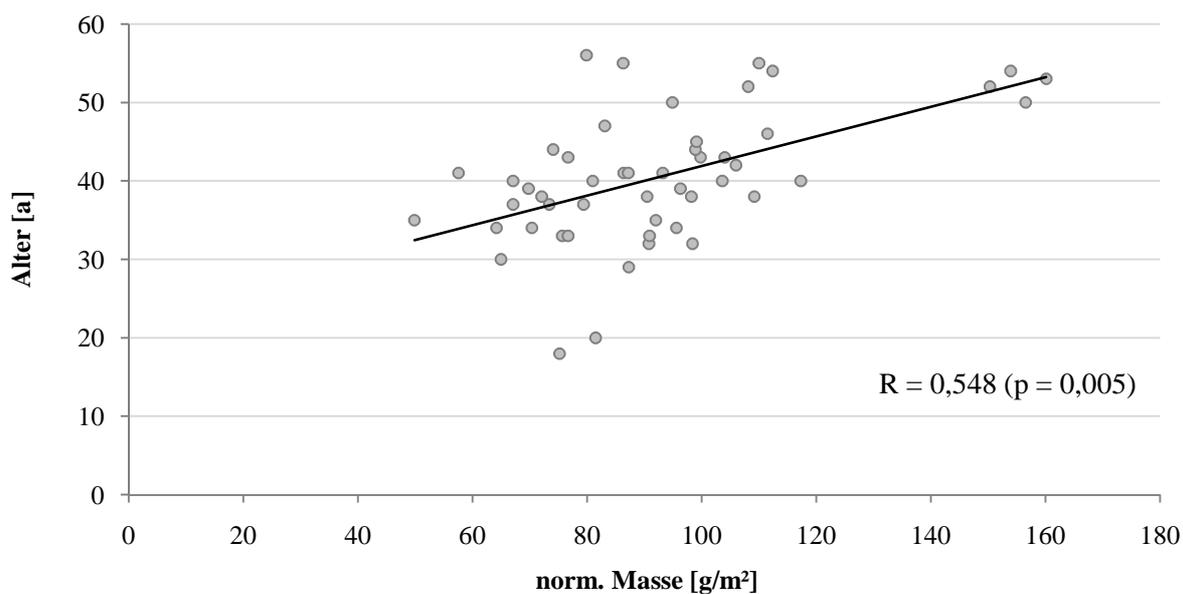


Abbildung 12: Positive Korrelation zwischen dem Patientenalter und der normalisierten LV-Masse (g/m²) als Ausdruck der mit dem Alter fortschreitenden LV-Hypertrophie.

4.2.2 Ejektionsfraktion, Füllungsvolumina und Herzzeitvolumen

Wie in Tabelle 7 und Abbildung 13 zu sehen, liegt das normalisierte enddiastolische LV-Volumen (EDV) sowohl in Baseline als auch in Follow-up mit $74,6 \pm 13,2$ ml/m² und $68,5 \pm 21,4$ ml/m² deutlich über dem Normwert von $58,1 \pm 11,6$ ml/m² ($p = 0,000$ und $0,036$). Die geringfügige Abnahme unter ERT ist nicht signifikant. In der Follow-up-Untersuchung zeigt sich außerdem ein positiver Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der LV-Masse und dem EDV ($R = 0,413$, $p = 0,040$), was eine Kombination aus Hypertrophie und Dilatation nahe legt.

	n	alle AFD-Patienten	gesunde Probanden	p
EF [%]				
Baseline		62,0 ± 6,3	68,8 ± 5,4	0,000
Follow-up		65,1 ± 6,1		0,021
p (B-F)		0,003		
EDV norm. [ml/m²]				
Baseline		74,6 ± 13,2	58,1 ± 11,6	0,000
Follow-up		68,5 ± 21,4		0,036
p (B-F)		0,139		
ESV norm. [ml/m²]				
Baseline		28,7 ± 8,1	18,5 ± 5,9	0,000
Follow-up		24,7 ± 9,3		0,006
p (B-F)		0,022		
CO norm. [l/min/m²]				
Baseline		3,2 ± 0,7	2,7 ± 0,6	0,014
Follow-up		2,9 ± 0,8		0,528
p (B-F)		0,145		

Tabelle 7: Baseline und Follow-up: Vergleich von Ejektionsfraktion und Cardiac Output von AFD-Patienten vs. Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

Im Gegensatz zum EDV nimmt das ebenfalls überdurchschnittliche endsystolische LV-Volumen (ESV) signifikant ab von $28,7 \pm 8,1$ ml/m² auf $24,7 \pm 9,3$ ml/m² ($p = 0,022$). Die EF ist mit $62,0 \pm 6,3\%$ bzw. $65,1 \pm 6,1\%$ sowohl in der Baseline als auch im Follow-up deutlich signifikant geringer als im gesunden Vergleichskollektiv mit $68,8 \pm 5,4\%$ ($p = 0,000$ bzw. $0,021$). Von der Funktionseinschränkung ist hauptsächlich das männliche Patientenkollektiv betroffen mit einer EF von $60,9 \pm 5,5\%$ bzw. $64,4 \pm 5,4\%$ vor und nach ERT. Entsprechend den Veränderungen der LV-Volumina innerhalb der 12-monatigen Therapie ist insgesamt ein hoch signifikanter Anstieg der EF zu verzeichnen ($p = 0,003$), wenn auch der Wert unter dem

gesunder Probanden bleibt. Man kann folglich von einer Verbesserung der globalen Pumpfunktion des linken Ventrikels ausgehen.

Was das Herzzeitvolumen (CO, cardiac output) betrifft, sind zu keinem Zeitpunkt pathologische Differenzen zum Normalkollektiv sichtbar. Der Wert zur Baseline ($3,2 \pm 0,7$ l/min/m²) liegt sogar geringfügig über dem Mittelwert gesunder Probanden ($p = 0,014$). Dieser Unterschied ist im Follow-up nicht mehr nachweisbar. Zusätzlich zeigt sich eine positive Korrelation zwischen EDV und CO sowohl in der Baseline ($R = 0,449$, $p = 0,011$) als auch im Follow-up ($R = 0,794$, $p = 0,000$). Das bedeutet, je höher das EDV, desto höher ist tendenziell auch das CO; es ist folglich keine globale Funktionsbeeinträchtigung messbar.

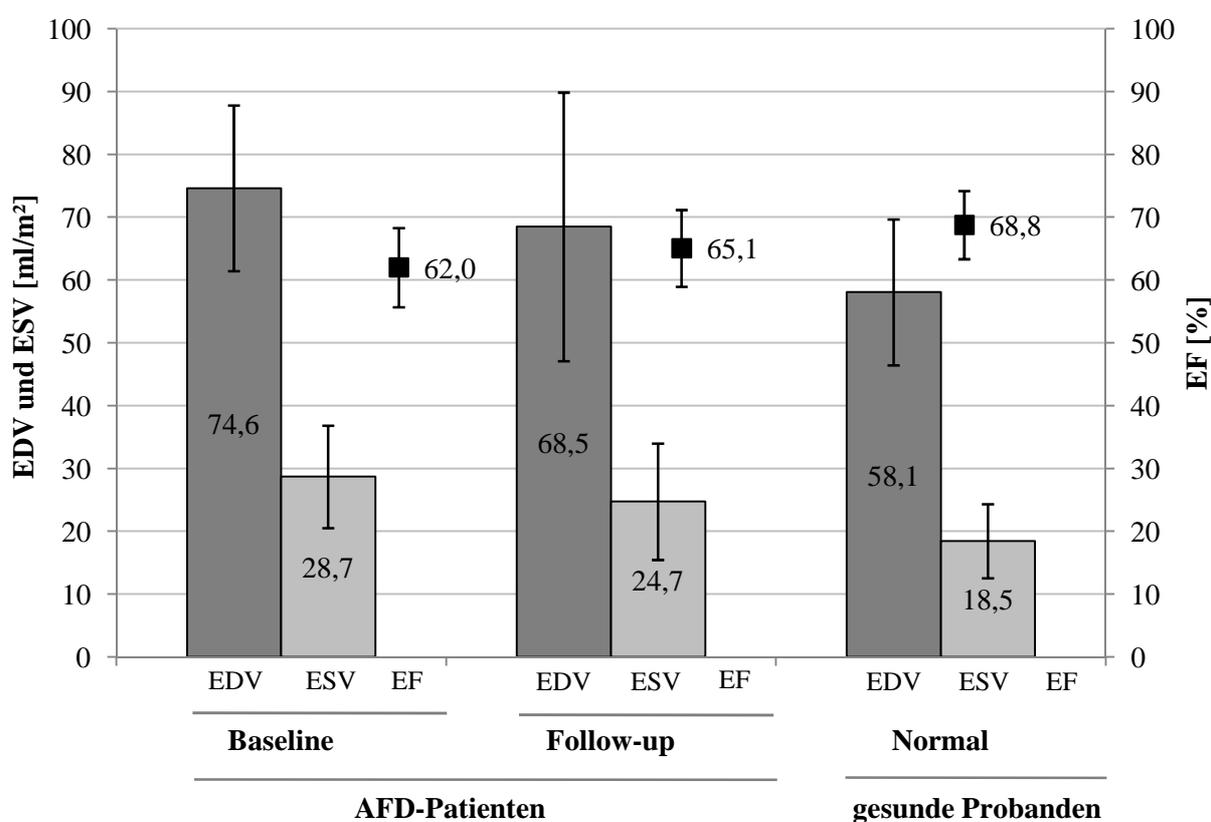


Abbildung 13: Übersichtsdarstellung von Ejektionsfraktion (EF), enddiastolischem und endsystolischem LV-Volumen (EDV, ESV) bei AFD-Patienten zu Baseline und Follow-up sowie bei gesunden Probanden. Die Differenzen sind jeweils signifikant ($p < 0,050$) bis auf EDV Baseline vs. Follow-up.

4.2.3 Late Enhancement

Unter den 25 Patienten sind bei 11 der 21 männlichen Patienten signalhyperintense Bereiche im Myokard des linken Ventrikels nachweisbar, während bei keiner der 4 Frauen ein Late Enhancement (LE) auftritt. Unter ERT entwickelt keiner der anfangs LE-negativen Patienten ein neu aufgetretenes LE. Anders hingegen die Entwicklung bei initial LE-positiven

Patienten: Hier findet sich eine signifikante Zunahme der LE-Volumina von $1,9 \pm 1,8\%$ des LV-Myokardvolumens auf $4,3 \pm 3,8\%$ im Follow-up ($p = 0,008$), Abbildung 14 zeigt ein Beispiel.

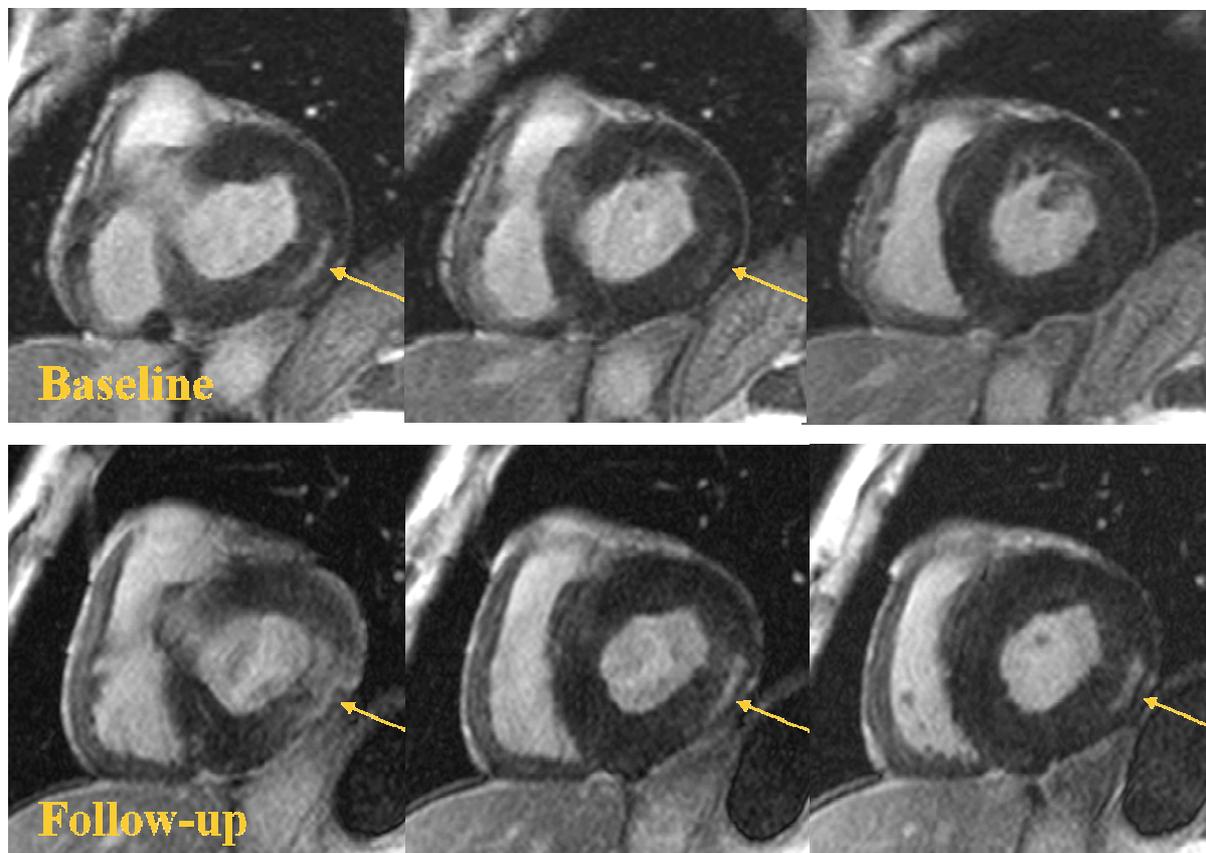


Abbildung 14: 53-jähriger männlicher Patient mit schwerer linksventrikulärer Hypertrophie von 160 g/m^2 . Das zu Beginn messbare Late Enhancement verdoppelt sich innerhalb eines Jahres unter ERT auf $2,4\%$.

Konsequenterweise korreliert das Patientenalter positiv mit dem Auftreten von LEs ($R = 0,438$, $p = 0,029$). Je älter der Patient ist, desto höher steigt die Wahrscheinlichkeit, ein LE zu diagnostizieren. Darüber hinaus korreliert das Vorhandensein von LEs positiv mit der normalisierten LV-Masse in Baseline ($R = 0,513$, $p = 0,009$) und Follow-up ($R = 0,470$, $p = 0,018$), was bestätigt, dass LE-positive Patienten eher zu LVH neigen und umgekehrt. Auch in der quantitativen Auswertung findet diese These Bestätigung. Je höher die normalisierte LV-Masse in Baseline bzw. Follow-up, desto höher fällt der LE-Gesamtscore im Follow-up aus ($R = 0,445$ bzw. $0,416$, $p = 0,026$ bzw. $0,039$). Eine genaue Beschreibung der Analyse der LE-Daten erfolgt im Kapitel 4.3.3, da in diesem Kollektiv ausschließlich Männer vom LE betroffen sind.

Abbildung 15 zeigt einige repräsentative Beispiele des LE-Musters bei M. Fabry. Die LE-Areale sind typischer Weise fleck- bis streifenförmig und befinden sich in nahezu allen Fällen im posterolateralen Bereich der linken Ventrikelwand und nicht wie in anderen HCM-Studien anteroseptal bzw. in der rechtsventrikulären Seitenwand [19].

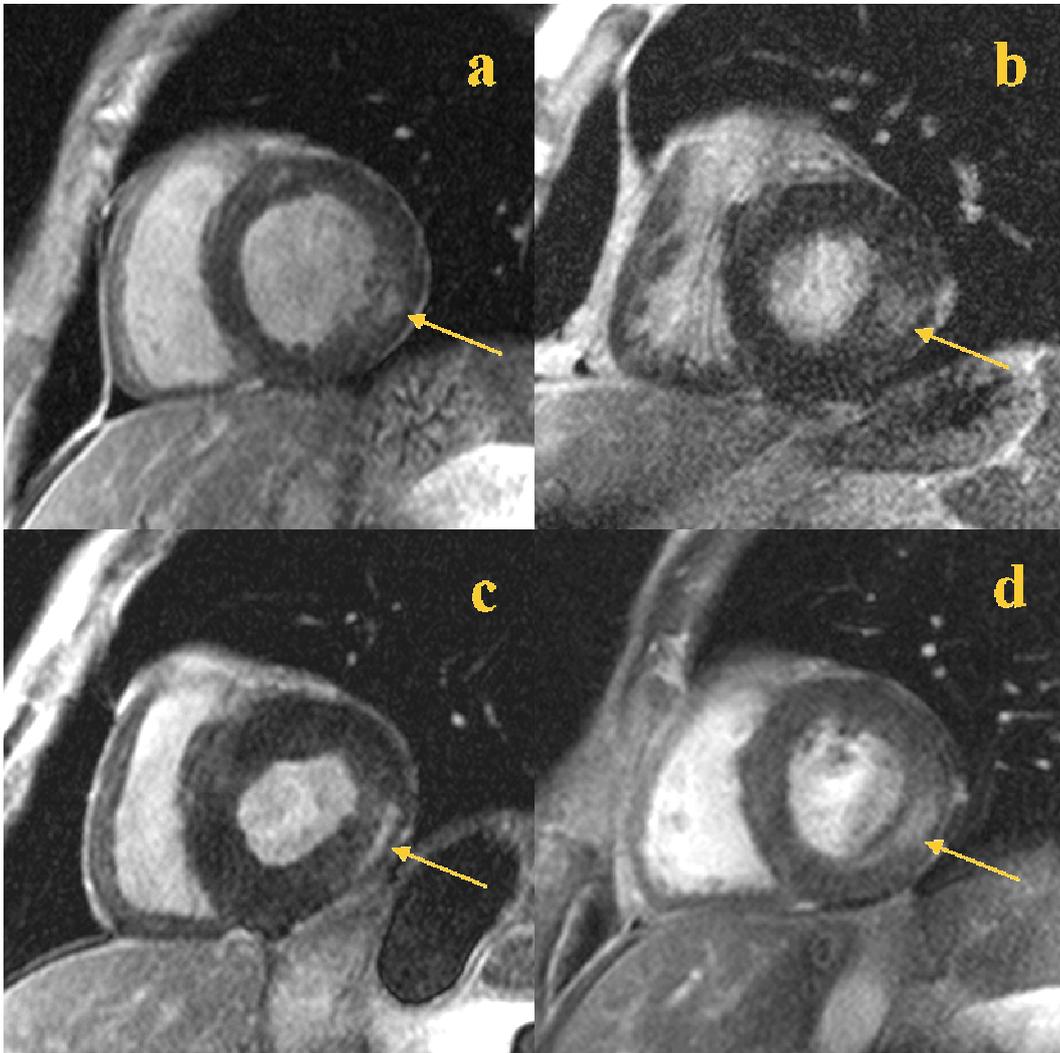


Abbildung 15: Typisches fleckig bis streifenförmiges Muster des Late Enhancement bei M. Fabry an vier repräsentativen Beispielen mit inferior-inferolateraler Lokalisation und intramuraler Ausdehnung. Ein subendokardiales Enhancement wurde in keinem Fall gefunden.

4.2.4 Wanddicken- und Wandbewegungsanalyse

Eine Übersicht der enddiastolischen Wanddicke EDWT und der systolischen Wanddickenzunahme (WT) für Baseline und Follow-up ist in Tabelle 8 dargestellt. Wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben, ist die Ausgabe aufgeteilt in die Bereiche basal, mittig und apikal bzw. inferior/inferolateral, anterior/anterolateral und septal.

Die EDWT liegt im Normalkollektiv von Sandstede et al. [81] im Schnitt bei $7,3 \pm 1,6$ mm (95%-Konfidenzintervall 4,1 - 10,4 mm), allerdings nicht unterteilt in verschiedene Bereiche. Dennoch übertreffen die Werte der AFD-Patienten ausnahmslos die Mittelwerte gesunder Probanden unabhängig von der Lage im Ventrikel, wenn nicht sogar die obere Grenze des Konfidenzintervalls. Es ist daher von einer globalen linksventrikulären Wandverdickung auszugehen.

Unter ERT sind bezüglich der EDWT nur geringe Veränderungen sichtbar. Lediglich in der LV-Mitte nahm die EDWT von $11,4 \pm 3,1$ auf $10,9 \pm 3,1$ mm auf signifikantem Niveau ab ($p = 0,019$). Im Bereich des Septums hingegen findet sich eine zwar geringfügige aber dennoch signifikante Zunahme der EDWT von $10,6 \pm 3,4$ auf $11,2 \pm 3,5$ mm ($p = 0,022$).

Bei der Betrachtung der kontraktiven Wanddickenveränderung WT (%) springt zunächst eine sehr hohe Standardabweichung ins Auge. Diese ergibt sich durch die unterschiedliche Kontraktilität der verschiedenen Ventrikelabschnitte (z.B. Septum und freie Seitenwand, Basis und Spitze) beim einzelnen Patienten aber auch durch die große Streubreite der Werte innerhalb des gesamten Kollektivs.

Im direkten Vergleich der WT zum Normalkollektiv mit $83,5 \pm 22,1\%$ (95%-Konfidenzintervall 39,3 - 127,7%) fällt eine deutliche Verminderung der WT bei AFD-Patienten auf, die jedoch die Untergrenze des Konfidenzintervalles nicht oder nur knapp unterschreitet.

Nach 12-monatiger ERT kann in 4 von 6 untersuchten Abschnitten eine signifikante Zunahme der Kontraktilität gemessen werden: mittig um 10,4 ($p = 0,005$), apikal um 27,3 ($p = 0,000$), inferior/inferolateral um 13,5 ($p = 0,011$) und septal um 11,5 Prozentpunkte ($p = 0,004$).

AFD-Patienten n = 25	EDWT in mm		WT in%		Korrelation	
					R	p
Basis						
Baseline	12,4	$\pm 3,1$	39,8	$\pm 41,6$	-0,308	0,000
Follow-up	12,2	$\pm 3,0$	38,6	$\pm 36,2$	-0,401	0,000
p (B-F)	0,400		0,726			
Mitte						
Baseline	11,4	$\pm 3,1$	67,0	$\pm 34,3$	-0,482	0,000
Follow-up	10,9	$\pm 3,1$	77,4	$\pm 36,7$	-0,639	0,000
p (B-F)	0,019		0,005			
Spitze						
Baseline	9,6	$\pm 3,3$	63,8	$\pm 34,3$	-0,430	0,000
Follow-up	9,1	$\pm 3,3$	91,1	$\pm 56,0$	-0,576	0,000
p (B-F)	0,094		0,000			

AFD-Patienten	EDWT in mm	WT in%	Korrelation	
inferior/inferolateral				
Baseline	11,2 ± 3,2	60,9 ± 32,7	-0,441	0,000
Follow-up	10,8 ± 3,3	74,4 ± 48,7	-0,672	0,000
p (B-F)	0,106	0,011		
anterior/anterolateral				
Baseline	11,1 ± 3,4	70,4 ± 40,6	-0,461	0,000
Follow-up	10,8 ± 3,1	75,8 ± 41,5	-0,616	0,000
p (B-F)	0,187	0,125		
septal				
Baseline	10,6 ± 3,4	35,5 ± 36,7	-0,400	0,000
Follow-up	11,2 ± 3,5	47,0 ± 46,5	-0,521	0,000
p (B-F)	0,022	0,004		

Tabelle 8: Übersichtsdarstellung der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) und der Wanddickenveränderung WT (%) aller Patienten unter ERT unterteilt in die Abschnitte Basis-Mitte-Spitze und inferior/inferolateral-anterior/anterolateral-septal. Auswertung mittels Wilcoxon-Test und Korrelationstest.

Ebenfalls ist in Tabelle 8 eine negative Korrelation zwischen EDWT und WT in allen Bereichen in Baseline und Follow-up ersichtlich. Abbildung 16 stellt diesen Sachverhalt zusammengefasst grafisch dar. Da EDWT in positiver und WT in negativer Korrelation zum Patientenalter und dem LE-Gesamtscore stehen, werden im Folgenden die jeweils berechneten Korrelationen korrigiert bezüglich Alter und LE-Gesamtscore dargestellt.

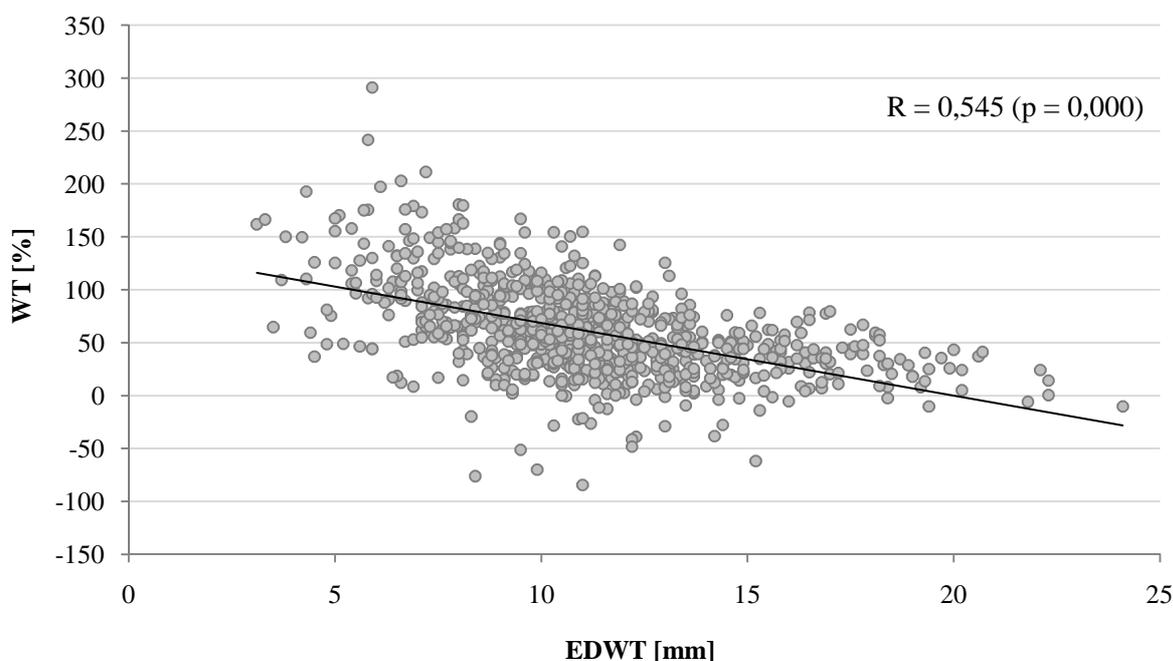


Abbildung 16: Negative Korrelation zwischen der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) und der Wanddickenveränderung WT (%) in Baseline und Follow-up im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore.

Dies bedeutet, dass eine erhöhte enddiastolische Wanddicke mit einer verminderten Kontraktionsfähigkeit im entsprechenden Segment korrespondiert.

Im Gegenzug zeigen Abschnitte mit erhöhter EDWT in der Erstuntersuchung eine stärkere Tendenz zur Wanddickenabnahme (negatives Delta EDWT) unter ERT als Segmente mit geringer oder ohne Hypertrophie. Die negative Korrelation dieser beiden Werte zeigt Abbildung 17.

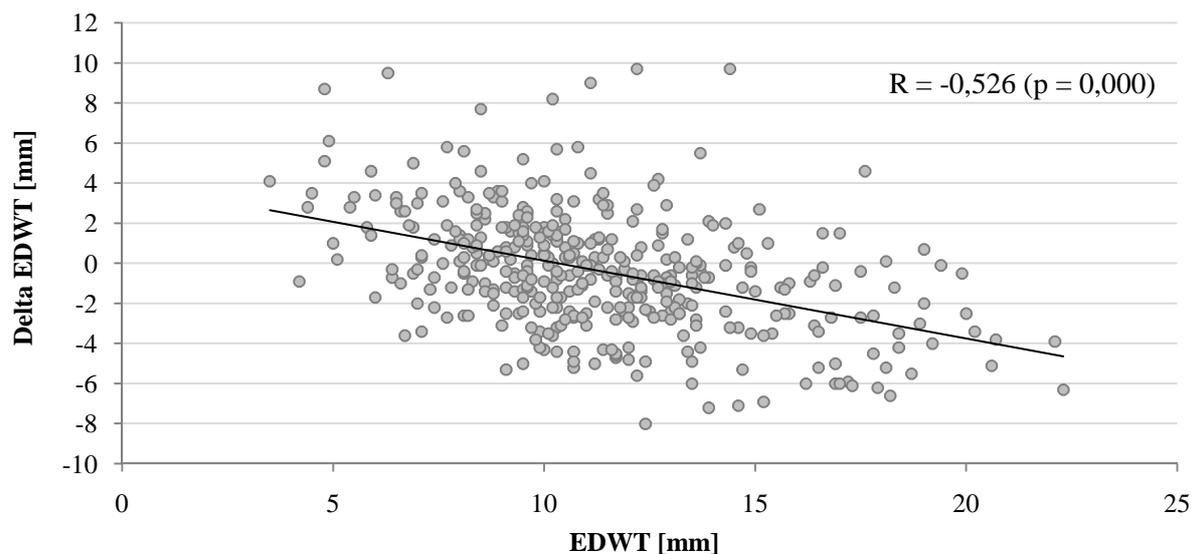


Abbildung 17: Negative Korrelation zwischen der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) zur Baseline und der Zunahme (Delta) der EDWT im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore.

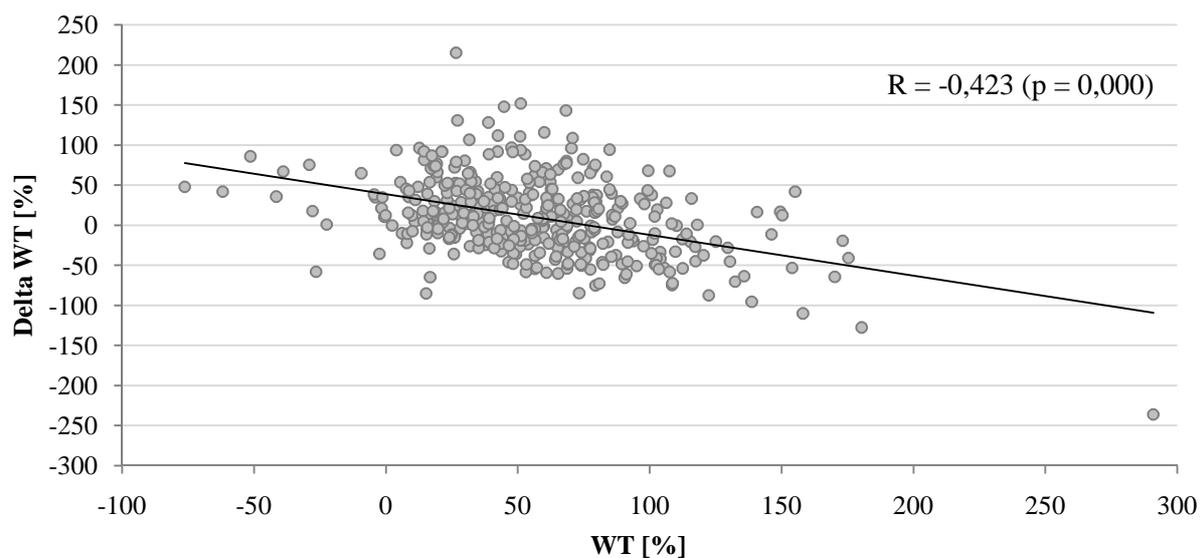


Abbildung 18: Negative Korrelation zwischen der Wanddickenveränderung WT (%) zur Baseline und der Zunahme (Delta) der WT im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore.

Analog ist eine negative Korrelation zu verzeichnen zwischen WT zur Baseline und Delta WT ($R = -0,423$, $p = 0,000$), was Folgendes bedeutet: Je kleiner die WT vor Therapiebeginn ist, desto größer ist die Verbesserungstendenz in Form einer Zunahme des Delta WT unter ERT, wie in Abbildung 18 dargestellt ist.

Zur Untermauerung der oben genannten Thesen stellt Abbildung 19 eine Gegenüberstellung von Delta WT und Delta EDWT dar und die negative Korrelation dieser beiden Werte.

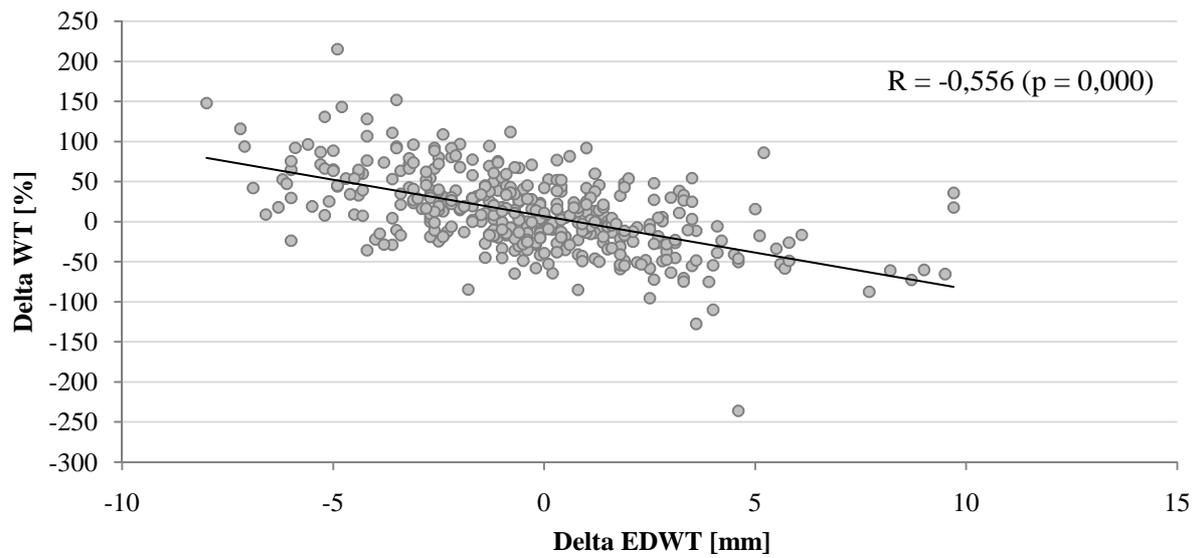


Abbildung 19: Negative Korrelation zwischen der Veränderung von enddiastolischer Wanddicke EDWT (mm) und Wanddickenveränderung WT (%) im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore.

Daraus kann konsequenterweise geschlussfolgert werden, dass eine Zunahme der Kontraktilität (positives Delta WT) vergesellschaftet ist mit einer Verminderung der Wanddicke (negatives Delta EDWT) unter ERT. Andererseits bedeutet es aber auch, dass bei einer unter Therapie zunehmenden Wanddicke (positives Delta EDWT) auch vermehrt Kontraktilitätsverluste (negatives Delta WT) auftreten können. Die Wanddicke ist logischerweise eng verknüpft mit den kontraktilen Eigenschaften des Myokards. Daher sind in den folgenden Kapiteln auch isolierte Veränderungen der EDWT bzw. WT unter ERT stets unter diesem Gesichtspunkt zu betrachten, möglicherweise als erster Hinweis auf weiterführende Veränderungen.

Letzten Endes ist eine positive Korrelation zwischen der normalisierten LV-Masse und dem Auftreten von Wandbewegungsstörungen (WBS) vorhanden, in der Baseline ($R = 0,514$, $p = 0,009$) wie im Follow-up ($R = 0,477$, $p = 0,016$). Das bedeutet, je höher die LV-Masse, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass segmental beschränkte oder sogar globale WBS

auftreten. Auch der grundsätzliche Nachweis eines LE korreliert positiv mit eventuell auftretenden WBS in Baseline ($R = 0,389$, $p = 0,055$) und Follow-up ($R = 0,508$, $p = 0,009$).

Zusammenfassend stellen Wandhypertrophie, erhöhte LV-Masse und LE-Nachweis messbare Parameter und Indikatoren für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium von M. Fabry dar. Es handelt sich damit um objektivierbare Risikofaktoren, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

4.3 Männerkollektiv unter ERT

4.3.1 Linksventrikuläre Herzmasse

In der Untergruppe der LE-positiven männlichen Patienten ist bei 8 von 11 Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) nachweisbar, nach einem Jahr ERT immerhin noch bei 6 von 11 Patienten. Dahingegen tritt eine LVH unter LE-negativen Patienten deutlich seltener auf, nämlich nur bei 3 von 10 Patienten, was sich zum Follow-up auf 2 Patienten verringert. In der Gegenüberstellung dieser beiden Gruppen fällt eine signifikant höhere normalisierte LV-Masse (LVM) bei LE-positiven Patienten auf sowohl zur Baseline ($108,7 \pm 28,7 \text{ g/m}^2$ vs. $85,7 \pm 12,0 \text{ g/m}^2$, $p = 0,009$) als auch zum Follow-up ($102,7 \pm 28,1 \text{ g/m}^2$ vs. $82,6 \pm 17,7 \text{ g/m}^2$, $p = 0,029$). Diese Aussage stützt auch die positive Korrelation zwischen dem LE-Gesamtscore und der normalisierten LV-Masse zu Baseline und Follow-up ($R = 0,266$ und $0,358$, $p = 0,000$).

	männliche AFD-Patienten		gesunde Männer ③	p		
	LE-positiv ①	LE-negativ ②		①-②	①-③	②-③
n	11	10	25			
Masse abs. [g]						
Baseline	208,3 ± 56,4	161,9 ± 25,2	156,1 ± 17,4	0,016	0,002	0,609
Follow-up	199,6 ± 59,5	159,2 ± 31,5		0,071	0,061	0,476
p (B-F)	0,374	0,721				
Masse norm. [g/m²]						
Baseline	108,7 ± 28,7	85,7 ± 12,0	78,7 ± 8,2	0,009	0,001	0,071
Follow-up	102,7 ± 28,1	82,6 ± 17,7		0,029	0,006	0,342
p (B-F)	0,213	0,445				

Tabelle 9: Gegenüberstellung der LV-Masse von männlichen Patienten LE-positiv und LE-negativ im Vergleich zu gesunden Männern. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-P).

Während sich das LE-positive Kollektiv durch eine sehr hohe LVM hoch signifikant vom Normalkollektiv abhebt (Baseline $p = 0,001$, Follow-up $p = 0,006$), weisen die Patienten der LE-negativen Untergruppe keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der LVM zu gesunden Probanden auf. Die minimal sichtbare Massenabnahme von 5,5% (LE-positiv) bzw. 3,6% (LE-negativ) erreicht kein signifikantes Niveau. Abbildung 20 zeigt die Zusammenstellung der normalisierten LVM bei LE-positiven und -negativen Patienten sowie gesunden Probanden.

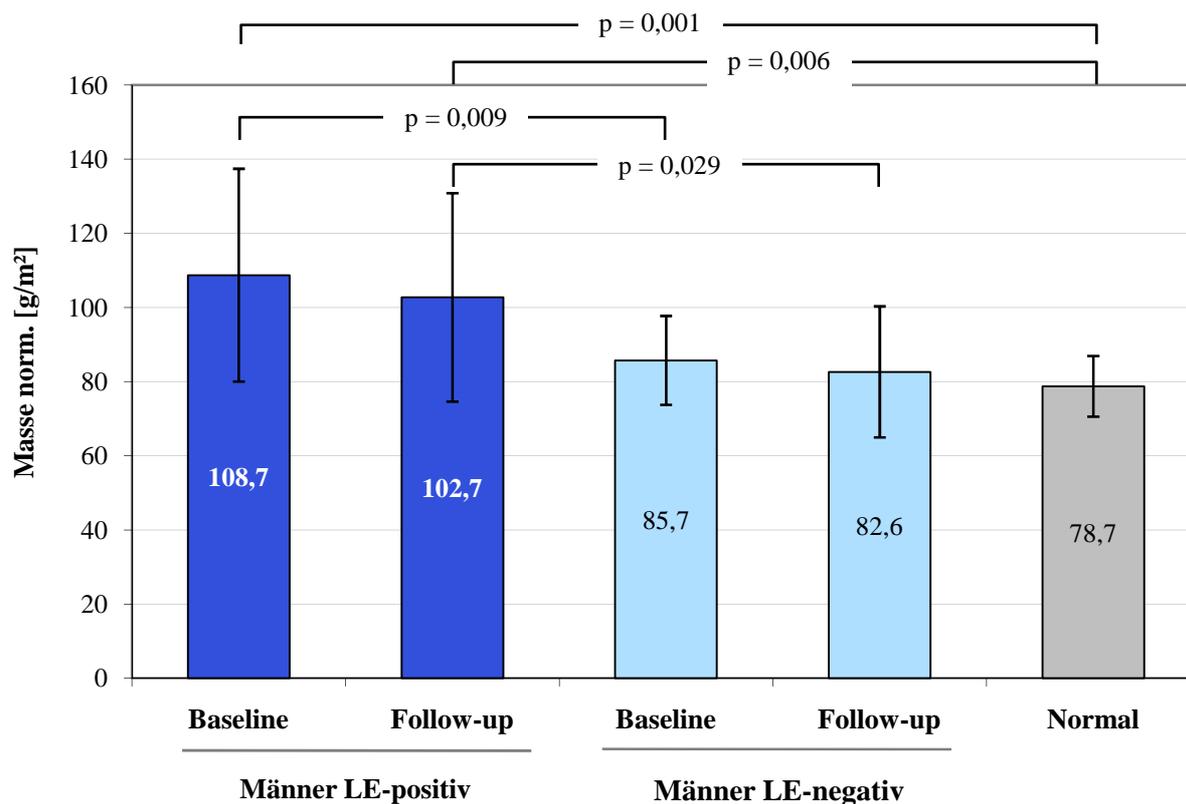


Abbildung 20: Normalisierte LV-Masse bei Männern LE-positiv und negativ in Baseline und Follow-up im Vergleich mit Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test.

4.3.2 Ejektionsfraktion, Füllungsvolumina und Herzzeitvolumen

In der Baseline-Untersuchung besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der LE-positiven und der LE-negativen Männergruppe, sowohl das enddiastolische LV-Volumen (EDV) als auch das endsystolische LV-Volumen (ESV) sind signifikant größer als im Normalkollektiv (EDV: $p = 0,003$ und $0,001$; ESV: $p = 0,001$ und $0,000$). Auch im Follow-up ist zwischen den Patientengruppen keine signifikante Differenz bezüglich des EDV und ESV sichtbar.

Bei beiden Gruppen nimmt das EDV unter der Therapie nicht signifikant ab, jedoch nähert sich das EDV des LE-positiven Kollektivs so sehr dem Normalwert an, dass nun keine signifikante Differenz mehr nachweisbar ist, wohl aber beim LE-negativen Kollektiv ($p = 0,005$). Gleiches gilt für das ESV, dessen Abnahme bei LE-positiven Männern von $28,8 \pm 6,6$ ml/m² auf $23,7 \pm 7,4$ ml/m² zusätzlich ein signifikantes Niveau erreicht ($p = 0,050$). Es zeigt sich ebenfalls eine negative Korrelation zwischen dem jeweiligen LE-Gesamtscore und den Füllungsvolumina: je höher der Score, desto geringer fallen tendenziell EDV ($R = -0,141$, $p = 0,009$ und $R = -0,158$, $p = 0,004$) und ESV aus ($R = -0,116$, $p = 0,033$ und $R = -0,211$, $p = 0,000$) sowohl in der Baseline als auch im Follow-up. Eine genaue Gegenüberstellung der Werte ist Tabelle 10 zu entnehmen. Der positive Zusammenhang zwischen EDV und der norm. Masse in Baseline und Follow-up ($R = 0,219$ und $0,356$, $p = 0,000$) zusammen mit insgesamt gesteigerter norm. Masse und erhöhtem EDV legt die Annahme nahe, dass hier eine globale LV-Hypertrophie mit dilatativer Komponente vorliegt.

Im Vergleich zum Normalkollektiv ist zum Zeitpunkt der Baseline die Ejektionsfraktion (EF) in beiden Gruppen, LE-positiv wie LE-negativ, mit $62,2 \pm 4,4\%$ bzw. $59,5 \pm 6,5\%$ deutlich niedriger als in der gesunden Vergleichsgruppe ($p = 0,010$ bzw. $0,001$). In beiden Gruppen steigt die EF im Verlauf der Therapie an, so dass zum Follow-up kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar ist. Der Anstieg um 4,1 bzw. 3,0 Prozentpunkte ist jeweils signifikant, wenn auch bei LE-negativen Männern stärker ($p = 0,037$) als bei LE-positiven ($p = 0,041$). Zudem besteht eine deutlich positive Korrelation zwischen der EF und der norm. Masse in Baseline und Follow-up ($R = 0,469$ und $0,466$, $p = 0,000$), was vermuten lässt, dass die alleinige LV-Hypertrophie noch nicht zu messbaren globalen Funktionsverlusten führt.

Darüber hinaus besteht allerdings keine nennenswerte Differenz zwischen den beiden Gruppen. Erwartungsgemäß weist das Herzzeitvolumen (CO) wie auch in den anderen Untergruppen keine Auffälligkeiten auf. Es besteht lediglich eine leichte negative Korrelation zwischen dem LE-Gesamtscore und CO in Baseline ($R = -0,197$, $p = 0,000$) sowie im Follow-

up ($R = -0,157$, $p = 0,004$) in dem Sinne, dass das Herzzeitvolumen sich tendenziell verschlechtert mit steigendem LE-Gesamtscore.

	männliche AFD-Patienten		gesunde Männer ③	p		
	LE-positiv ①	LE-negativ ②		①-②	①-③	②-③
n	11	10	25			
EF [%]						
Baseline	62,2 ± 4,4	59,5 ± 6,5	67,6 ± 5,5	0,306	0,010	0,001
Follow-up	65,2 ± 4,5	63,6 ± 6,4				
p (B-F)	0,041	0,037				
EDV [ml/m²]						
Baseline	75,8 ± 14,1	77,7 ± 12,6	59,2 ± 12,5	0,725	0,003	0,001
Follow-up	66,9 ± 23,8	76,7 ± 19,3				
p (B-F)	0,142	0,878				
ESV [ml/m²]						
Baseline	28,8 ± 6,6	31,7 ± 8,5	19,5 ± 6,3	0,647	0,001	0,000
Follow-up	23,7 ± 7,4	29,1 ± 10,3				
p (B-F)	0,050	0,444				
CO [l/min/m²]						
Baseline	3,3 ± 0,9	3,2 ± 0,5	2,6 ± 0,6	0,724	0,026	0,031
Follow-up	2,8 ± 0,9	3,1 ± 0,8				
p (B-F)	0,153	0,760				

Tabelle 10: Baseline und Follow-up: Vergleich von Ejektionsfraktion, Cardiac Output, enddiastolischen und endsystolischen Füllungsvolumina (EDV, ESV) LE-positiver und LE-negativer männlicher Patienten vs. Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

4.3.3 Late Enhancement

Bei 11 der 21 männlichen Patienten sind zum Zeitpunkt der Baseline signalhyperintense Bereiche im linksventrikulären Myokard sichtbar. Keiner der 10 LE-negativen Patienten entwickelt im Verlauf der 12-monatigen ERT ein neu aufgetretenes Late Enhancement. Auffällig ist allgemein eine hochsignifikante Altersdifferenz von etwa 10 Jahren ($p = 0,004$) beim Vergleich LE-positiver Männer mit Patienten ohne nachweisbares LE (positiv 44 vs. negativ 34 Jahre).

In der Baseline beträgt das Gesamtvolumen aller LE-positiven Areale $1,94 \pm 1,78\%$ des LV-Myokardvolumens, während der Therapie nimmt der Wert signifikant zu auf $4,27 \pm 3,77\%$ ($p = 0,008$). Das minimale LE-Ausmaß ist vor und nach ERT 0,5%. Zur Baseline macht das LE maximal 5,2% des Myokardvolumens aus, beim Follow-up bereits maximal 11,8%. Individuell betrachtet bleibt das relative LE-Volumen in zwei Fällen gleich, nimmt aber in neun Fällen teils erheblich zu, wie Tabelle 11 zu entnehmen.

Insgesamt wurden alle 17 Segmente nach dem AHA-17-Segmentmodell von Cerqueira et al. [15] analysiert, wobei die Segmente 2, 3, 9, 15 und 17 in allen Fällen frei von pathologischen

Signalanhebungen waren. Vor diesem Hintergrund wurde auch auf die technisch verhältnismäßig aufwändige Wanddickenanalyse des 17. Segmentes verzichtet, wie bereits in Kapitel 3.1.2 erwähnt. Die mittlere Anzahl betroffener Segmente beträgt $1,8 \pm 0,9$ Segmente (Rang 1 bis 4) zur Baseline und $3,4 \pm 1,8$ Segmente (Rang 2 bis 8) zum Follow-up, siehe auch Tabelle 11. Dies entspricht einer signifikanten Zunahme ($p = 0,010$) in acht Fällen, wobei sich bei drei Patienten keine wesentliche Veränderung hinsichtlich des Segmentbefalls zeigt. Bei keinem der Patienten nimmt das LE-Ausmaß ab.

Patient	Anzahl betroffener Segmente		LE-Score (Summe)		LE in%	
	B	F	B	F	B	F
1	4	4	7	10	4,8	10,1
2	2	4	2	4	0,5	1,5
3	2	2	2	2	0,5	0,5
4	2	4	5	12	5,2	11,8
5	1	2	2	4	0,9	2,8
6	1	2	2	4	1,2	2,5
7	2	2	4	5	1,4	1,4
8	1	3	2	5	1,2	2,4
9	1	3	2	6	1,1	2,5
10	2	3	2	6	0,6	4,0
11	2	8	3	13	3,9	7,4
MW \pm SD	$1,8 \pm 0,9$	$3,4 \pm 1,8$	$3,0 \pm 1,7$	$6,5 \pm 3,6$	$1,94 \pm 1,78$	$4,27 \pm 3,77$

Tabelle 11: LE-Analyse aller LE-positiven männlichen Patienten: Gegenüberstellung der Anzahl LE-positiver Segmente (von insgesamt 17 Segmenten), des LE-Scores und des prozentualen LE-Anteils am LV-Myokardvolumen zu Baseline (B) und Follow-up (F).

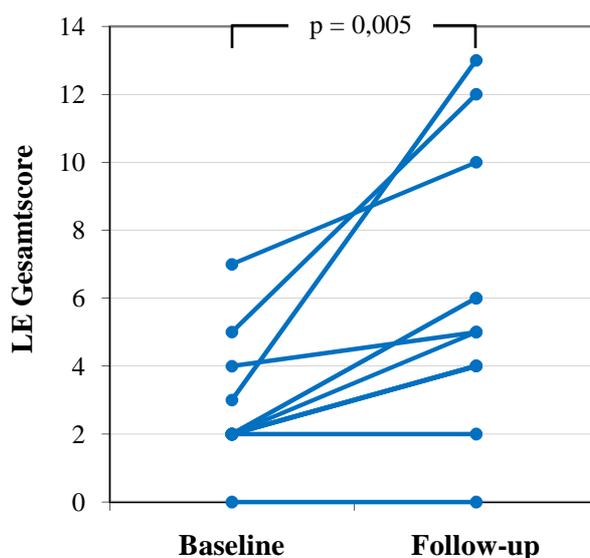


Abbildung 21: Gegenüberstellung aller männlichen Patienten: LE-Gesamtscore bei Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Wilcoxon-Test.

Zusätzlich wird pro Segment ein LE-Score zwischen 0 und 4 ermittelt, deren Summe den LE-Gesamtscore bildet. Durch Addition der Einzelwerte werden die jeweiligen LE-Scores für die horizontalen Abschnitte Basis, Mitte, Spitze und die vertikalen Abschnitte septal, inferior/inferolateral und anterior/anterolateral errechnet. Die genaue Einteilung ist in Kapitel 3.1.3 beschrieben. Dieser Gesamtscore rangiert vor Therapiebeginn zwischen 2 und 7 mit einem Mittelwert von $3,0 \pm 1,7$ und steigt im Verlauf auf $6,5 \pm 3,6$ (Rang 2 bis 13) hochsignifikant an ($p = 0,005$). Lediglich bei einem LE-positiven Patienten bleibt der LE-Gesamtscore bei 2 Punkten stabil, wie in Abbildung 21 ersichtlich.

Abbildung 22 zeigt die jeweils summierten LE-Scores aufgliedert zum einen nach der horizontalen Lage im Bereich der LV-Basis, LV-Mitte oder Spitze, zum anderen nach der vertikalen Aufteilung septal, inferior/inferolateral und anterior/anterolateral.

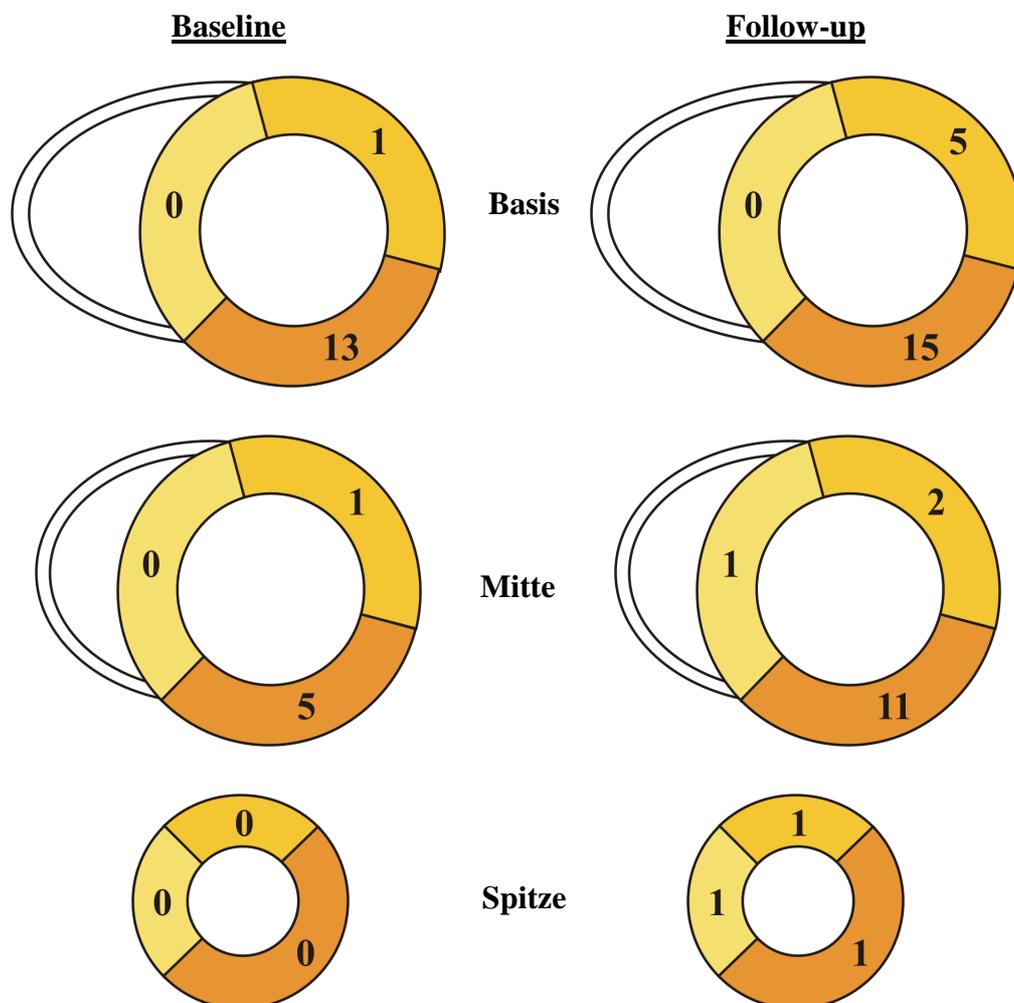


Abbildung 22: LE-positive männliche Patienten: LE-Score summiert pro Abschnitt basal, medial und apikal bzw. septal, inferior/inferolateral und anterior/anterolateral im Vergleich von Baseline und Follow-up.

Man sieht deutlich, dass sich die LE-positiven Bereiche anfangs auf inferior/inferolaterale, sowie basale bis mittige Myokardanteile konzentrieren, während anterior, septal und im Spitzenbereich gelegene Abschnitte eher spät bis gar nicht von den Signalanhebungen betroffen sind. Jedoch wird ist auch sichtbar, dass das Ausmaß der LE-Areale auch unter ERT eindeutig zunimmt.

Besonders auffällige Veränderungen fanden sich bei den Patienten 4 und 11, deren LE-Areale von zuvor 2 auf 4 bzw. 8 Segmente anwachsen mit einem damit verbundenen Anstieg des LE-Scores von 5 auf 12 bzw. 3 auf 13. Das entspricht einer Zunahme des LE-Volumens um 5,6 bzw. 3,5 Prozentpunkte auf ein Gesamtvolumen von 27,5 bzw. 9,6 ml, welches den Durchschnittswert aller LE-positiven Patienten von 4,27% deutlich überschreitet. Bei beiden Patienten ist keine Restenzymaktivität nachweisbar. Der Therapiebeginn erfolgt in beiden Fällen mit 54 und 46 Jahren überdurchschnittlich spät. Auch die Herzmasse liegt mit 112,4 und 111,5 g/m² im Vergleich zu sonst 95,2 g/m² über dem Durchschnitt des Patientenkollektivs. Auch die enddiastolischen und endsystolischen Volumina sind in beiden Fällen teils erheblich reduziert, so dass hier Zeichen einer kombinierten diastolisch-systolischen Funktionsstörung zu finden sind und bereits eine Herabsetzung der Gesamtfunktion mit reduziertem Output vorliegt. Wie weit hier die Erkrankung bereits fortgeschritten ist, spiegelt besonders gut die EDWT wieder, welche hier die Durchschnittswerte des Kollektivs in Tabelle 8 in allen Wandabschnitten teils erheblich überschreitet. Ebenfalls die im Kapitel 4.3.5 näher erläuterten Wandbewegungsstörungen treten bei den erwähnten Patienten mit je 6 hypo- bis akinetischen Segmenten verstärkt hervor. Dennoch lässt sich in den meisten untersuchten Variablen unter Therapie eine wenn auch geringe Verbesserungstendenz aufweisen. Allerdings ist aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, dessen Indikator das Auftreten von LEs ist, keine vollständige Normalisierung der kardialen Funktionsparameter zu erwarten.

4.3.4 Wanddickenanalyse

Die enddiastolische Wanddicke (EDWT) ist bei LE-positiven Patienten in der Regel deutlich höher als bei LE-negativen Patienten. Unabhängig vom LE-Befall trifft dies hochsignifikant auf alle Abschnitte in Baseline und Follow-up zu ($p = 0,000$), wie Tabelle 12 zeigt.

Unter ERT zeigt sich in der Gruppe LE-negativer Männer ein deutlicher Trend zur Wanddickenabnahme, der bis auf den basalen und anterior/anterolateralen Bereich überall ein signifikantes Niveau erreicht. Die Gruppe LE-positiver Patienten zeigt zwar auch eine leichte

Verbesserungstendenz der Hypertrophie, ist aber absolut gemessen in keinem Bereich signifikant.

EDWT in mm		Männer LE-positiv		Männer LE-negativ		p
n		11		10		
Basis						
	Baseline	14,0	± 3,5	11,1	± 1,9	0,000
	Follow-up	13,8	± 3,2	10,5	± 2,0	0,000
	p (B-F)	0,313		0,115		
Mitte						
	Baseline	13,2	± 3,5	9,8	± 1,7	0,000
	Follow-up	12,7	± 3,1	9,1	± 2,1	0,000
	p (B-F)	0,216		0,024		
Spitze						
	Baseline	11,7	± 3,4	7,9	± 1,9	0,000
	Follow-up	11,2	± 2,8	6,7	± 2,4	0,000
	p (B-F)	0,388		0,020		
inferior/inferolateral						
	Baseline	13,1	± 3,3	9,7	± 2,1	0,000
	Follow-up	12,9	± 2,9	8,8	± 2,7	0,000
	p (B-F)	0,495		0,034		
anterior/anterolateral						
	Baseline	13,1	± 3,8	9,6	± 1,8	0,000
	Follow-up	12,3	± 3,2	9,0	± 2,3	0,000
	p (B-F)	0,128		0,114		
septal						
	Baseline	13,2	± 3,7	10,2	± 2,6	0,000
	Follow-up	12,9	± 3,6	9,4	± 2,7	0,000
	p (B-F)	0,133		0,021		

Tabelle 12: Enddiastolische Wanddicke (EDWT) in mm zu Baseline und Follow-up im Vergleich LE-positiver vs. LE-negativer Männer. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

Besonders im LE-negativen Kollektiv scheint der Schwerpunkt der Wandverdickungen über 13 mm im Basisbereich zu liegen mit einem Anteil von 11/13 bzw. 6/10 hypertrophierten Segmenten in Baseline bzw. Follow-up. Die LV-Herzspitze zeigt hier bis auf wenige Ausnahmen kaum Auffälligkeiten. In der LE-positiven Gruppe weicht diese Verteilung etwas ab, wo 65/86 bzw. 62/73 (Baseline bzw. Follow-up) Wandverdickungen annähernd gleichmäßig auf Basis und Mitte verteilt sind und die Spitzenregion relativ dazu mit 21/86 bzw. 11/73 Segmenten weniger betroffen ist. In der vertikalen Aufteilung zeigt sich ein ähnliches Bild: Während ein Großteil der Wandverdickungen auf septale und inferior/inferolaterale Bezirke fällt, nämlich zwischen 61/86 (Baseline LE-positiv) und 9/10

Segmenten (Follow-up LE-negativ), sind anterior/anterolateral gelegene Abschnitte häufig weniger stark beteiligt. Wiederum treten auch dort die Wandverdickungen mit 25/86 bzw. 17/73 (Baseline bzw. Follow-up) bevorzugt bei LE-positiven Patienten auf im Vergleich zu 2/13 bzw. 1/10 bei LE-negativen Patienten. Gestützt werden diese Ergebnisse durch eine positive Korrelation zwischen dem LE-Score des betreffenden Segmentes und der zugehörigen EDWT in den folgenden Bereichen jeweils in Baseline und Follow-up: Basis ($R = 0,412, p = 0,000$ und $R = 0,602, p = 0,000$), Mitte ($R = 0,336, p = 0,000$ und $R = 0,325, p = 0,000$) und inferior/inferolateral ($R = 0,510, p = 0,000$ und $R = 0,538, p = 0,000$). Eine Übersicht dazu bietet Abbildung 23.

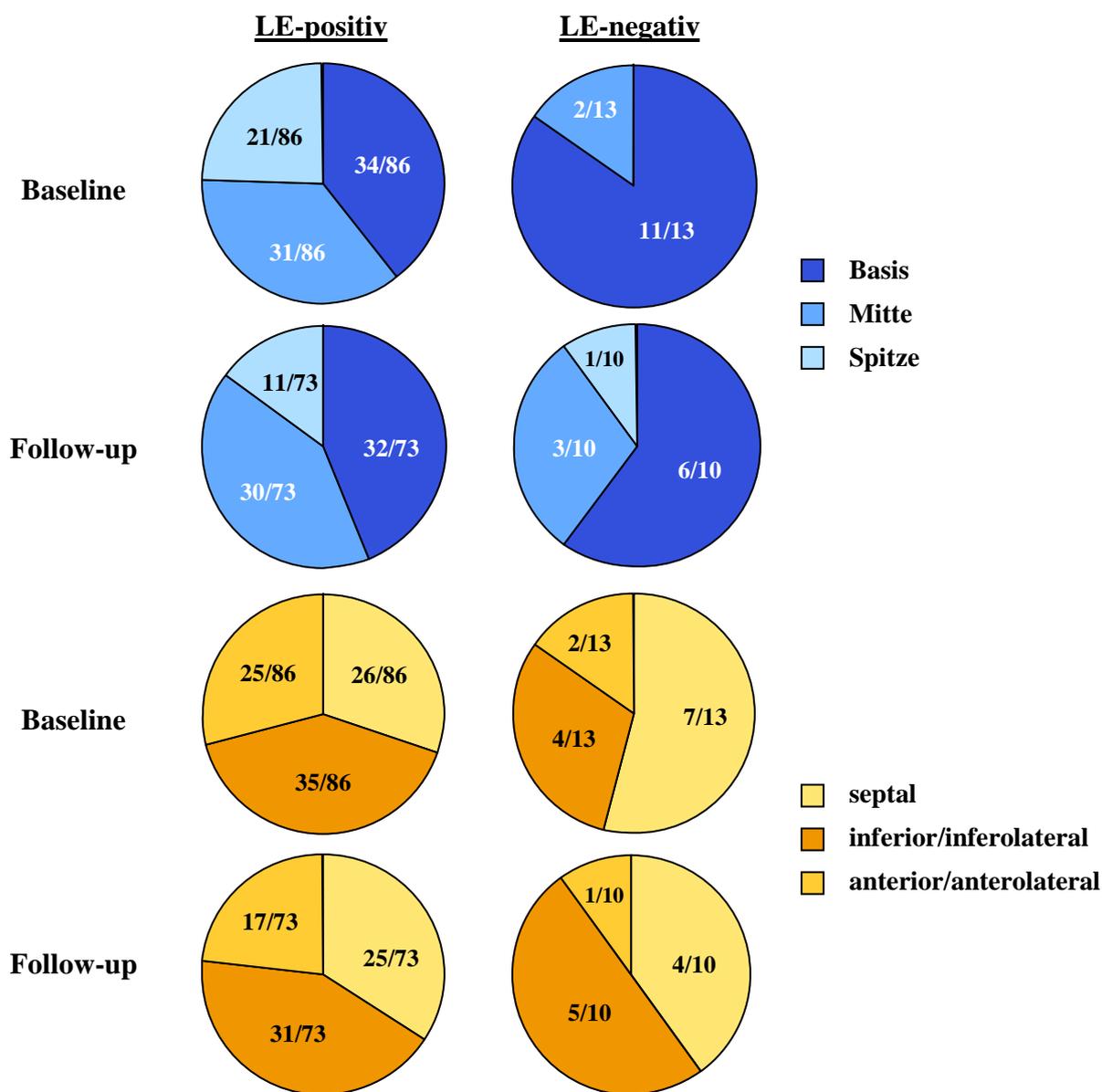


Abbildung 23: Verteilung der hypertrophierten Segmente (EDWT > 13 mm) auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) in einer Gegenüberstellung von LE-positiven und LE-negativen männlichen Patienten in Baseline und Follow-up.

Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass potenziell von LE betroffene Regionen wie Basis, Mitte und inferior/inferolateral eine frühzeitige und relativ schwere Wandhypertrophie aufweisen. Aber auch das Ventrikelseptum zeigt trotz seltenen LE-Befalls häufig Anzeichen einer schweren Hypertrophie.

Die folgenden Abbildungen 24 und 25 verdeutlichen den Anteil wandverdickter Segmente im jeweiligen Abschnitt Basis, Mitte, Spitze bzw. septal, inferior/inferolateral, anterior/anterolateral durch Gegenüberstellung der LE-positiven und LE-negativen Patienten vor und nach einjähriger ERT.

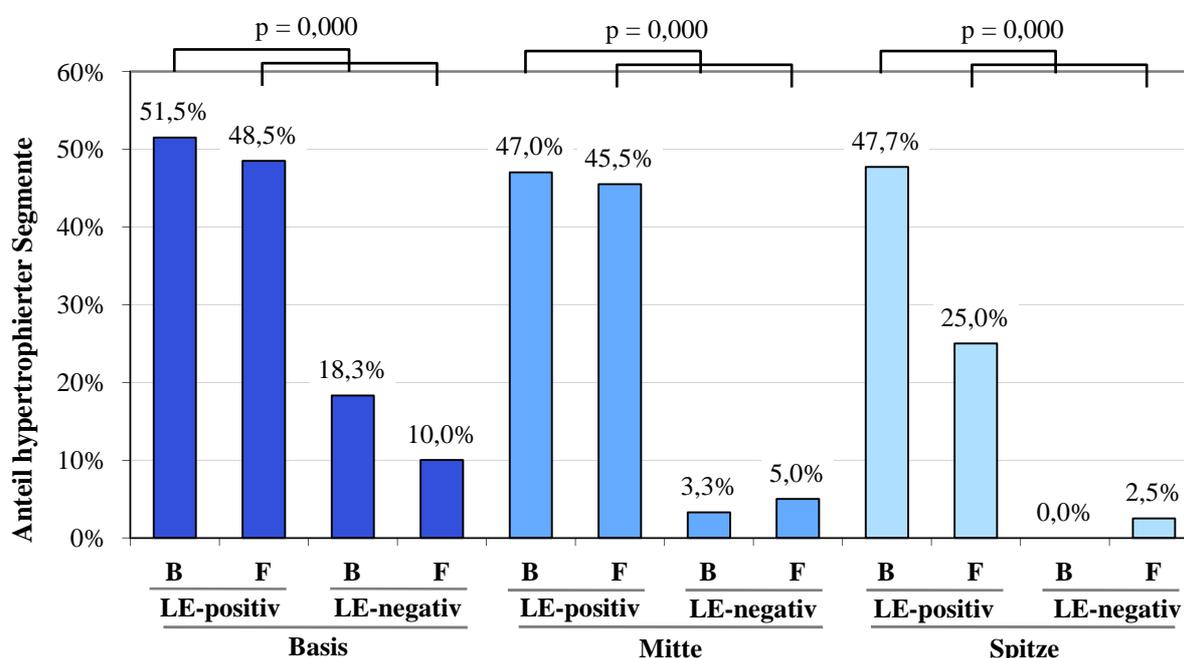


Abbildung 24: Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit EDWT > 13 mm an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

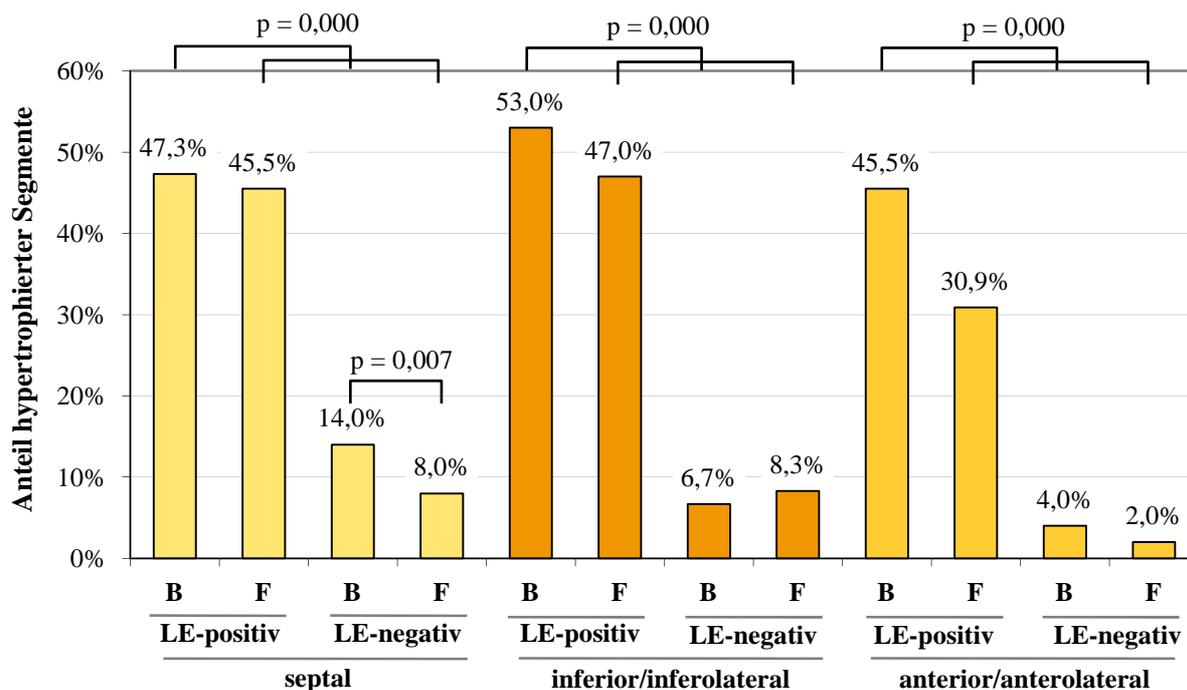


Abbildung 25: Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit EDWT > 13 mm an der gesamten Segmentzahl im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

Das Ausmaß der LV-Hypertrophie lässt sich folgendermaßen beschreiben: Während in der Erstuntersuchung zwischen 47,0 und 51,5% aller Bereiche in Basis, Mitte und Spitze in der LE-positiven Gruppe eine EDWT über 13 mm aufweisen [60], ist dies nur bei maximal 18,3% aller Basissegmente LE-negativer Patienten der Fall ($p = 0,000$), was sich auch in der Follow-up-Untersuchung nicht wesentlich ändert ($p = 0,000$). Auch in der vertikalen Unterteilung liegt in der LE-positiven Gruppe ein erheblich höherer Anteil hypertrophierter Segmente vor als in der LE-negativen Vergleichsgruppe ($p = 0,000$). Zwar existiert ein grundsätzlicher Trend zum Rückgang der Anzahl wandverdickter Segmente, dieser ist jedoch nur im Spitzenbereich bei LE-positiven Patienten ($p = 0,012$) und septal bei LE-negativen Patienten signifikant ($p = 0,007$). Insgesamt korreliert eine hohe EDWT negativ mit dem Delta EDWT unter ERT, d.h. je höher die Wanddicke zu Beginn der Therapie, desto geringer die Abnahme innerhalb eines Jahres in allen Bereichen, sowohl basal ($R = -0,438$, $p = 0,000$), mittig ($R = -0,463$, $p = 0,000$), apikal ($R = -0,445$, $p = 0,000$) als auch anterior/anterolateral ($R = -0,512$, $p = 0,000$), inferior/inferolateral ($R = -0,352$, $p = 0,000$) und septal ($R = -0,374$, $p = 0,000$).

Letzten Endes steht die EDWT sowohl in der Baseline als auch im Follow-up in negativer Beziehung zur relativen WT in der LV-Basis ($R = -0,193$, $p = 0,031$ und $R = -0,401$, $p = 0,000$), LV-Mitte ($R = -0,463$ und $R = -0,627$, je $p = 0,000$) und LV-Spitze ($R = -0,486$ und $R = -0,579$, je $p = 0,000$) genauso wie in den septalen ($R = -0,379$ und $R = -0,509$, je $p = 0,000$),

inferior/inferolateralen ($R = -0,437$ und $R = -0,680$, je $p = 0,000$) und anterior/anterolateralen Bereichen ($R = -0,428$ und $R = -0,597$, je $p = 0,000$) in dem Sinne, dass Patienten in Segmenten mit hoher EDWT wohl eher zu Wandbewegungsstörungen neigen. Abbildung 26 stellt den Zusammenhang grafisch dar.

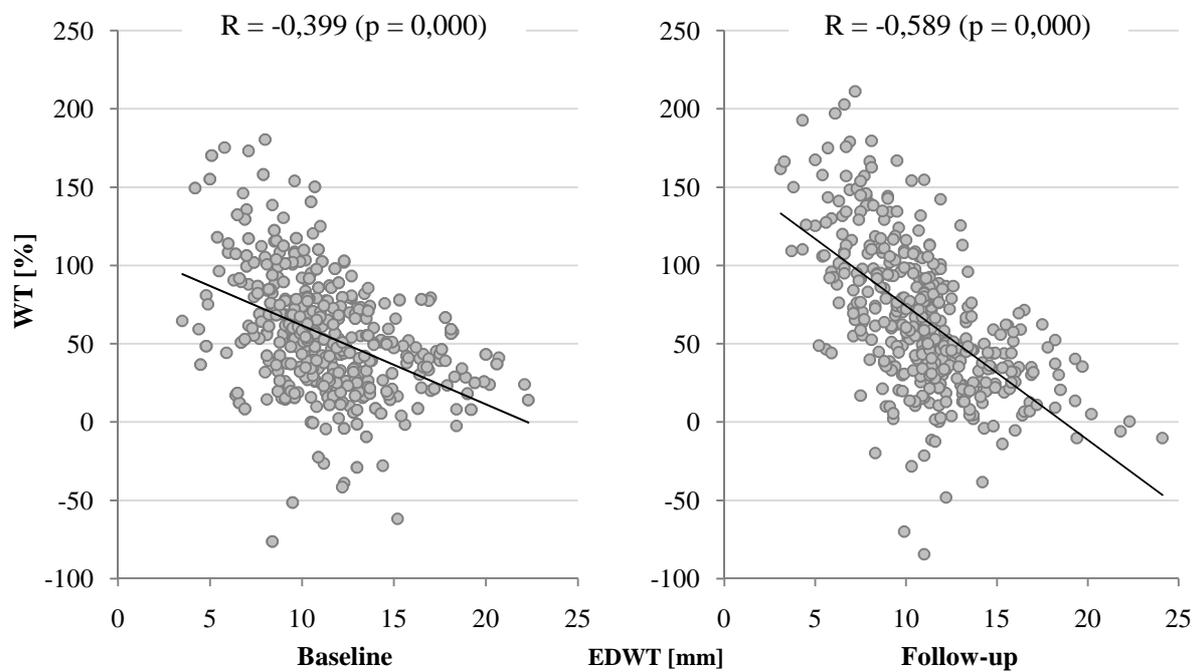


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen relativer Wanddickenzunahme WT und der enddiastolischen Wanddicke EDWT im jeweils korrespondierenden Segment.

4.3.5 Wandbewegungsanalyse

Zur Baseline liegt die prozentuale Wanddickenveränderung bei LE-positiven Patienten bereits unter der LE-negativer Patienten, im Bereich der Spitze und septal ist dieser Unterschied signifikant ($p = 0,014$ und $0,017$). Nach einem Jahr ERT verstärkt sich die Differenz zwischen den Gruppen und ist nun in allen Abschnitten signifikant zu Ungunsten der LE-positiven Patienten, siehe Tabelle 13. Dies wird hervorgerufen durch eine stark signifikante Verbesserung der Kontraktionsfähigkeit bei LE-negativen Patienten in allen Bereichen, während die WT-Zunahme zwischen Baseline und Follow-up (Delta WT) unter den LE-positiven Patienten nur im Spitzenbereich ein signifikantes Niveau erreicht ($p = 0,003$).

WT in%	n	Männer LE-positiv		Männer LE-negativ		p
		11		10		
Basis						
Baseline		29,9	± 38,3	39,6	± 29,3	0,415
Follow-up		24,5	± 37,1	54,1	± 33,1	0,000
p (B-F)		0,081		0,012		
Mitte						
Baseline		58,3	± 28,7	68,9	± 32,2	0,086
Follow-up		61,4	± 34,1	88,3	± 33,3	0,000
p (B-F)		0,451		0,001		
Spitze						
Baseline		49,0	± 24,8	71,1	± 37,8	0,014
Follow-up		76,1	± 50,1	106,1	± 58,4	0,018
p (B-F)		0,003		0,001		
inferior/inferolateral						
Baseline		50,9	± 27,2	63,8	± 34,6	0,081
Follow-up		57,0	± 40,1	90,5	± 51,7	0,000
p (B-F)		0,718		0,001		
anterior/anterolateral						
Baseline		62,0	± 27,5	65,8	± 32,0	0,557
Follow-up		68,0	± 43,1	82,8	± 37,2	0,031
p (B-F)		0,327		0,014		
septal						
Baseline		21,9	± 35,0	44,7	± 37,0	0,017
Follow-up		27,6	± 43,3	64,3	± 42,8	0,000
p (B-F)		0,221		0,002		

Tabelle 13: Prozentuale Wanddickenveränderung zu Baseline und Follow-up im Vergleich LE-positiver vs. LE-negativer Männer. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

Die Änderung der WT unter ERT (Delta WT) ist in der LE-negativen Gruppe besonders in der LV-Basis und LV-Mitte mit einer Steigerung um 14,5 bzw. 19,3 Prozentpunkte ($p = 0,003$ bzw. $0,029$) deutlich stärker ausgeprägt als unter LE-positiven Patienten, welche basal sogar eine durchschnittliche Abnahme um 5,4 Prozentpunkte und mittig eine leichte Zunahme um 3,1 Prozentpunkte aufweisen. Eine ähnliche Konstellation findet sich inferior/inferolateral mit einer Zunahme um 26,7 (LE-negativ) vs. 6,2 Prozentpunkte (LE-positiv) ($p = 0,023$). Dafür spricht auch die positive Korrelation zwischen fehlendem LE und Verbesserung der WT unter ERT im basalen ($R = 0,274$, $p = 0,002$), mittleren ($R = 0,195$, $p = 0,029$) und inferior/inferolateralen Bereich ($R = 0,209$, $p = 0,019$). Im Gegenzug lässt sich eine negative Korrelation der WT zur Baseline mit dem Delta WT nachweisen in allen Abschnitten: Basis ($R = -0,421$, $p = 0,000$), Mitte ($R = -0,536$, $p = 0,000$) und Spitze ($R = -0,312$, $p = 0,004$),

sowie septal ($R = -0,297$, $p = 0,002$), inferior/inferolateral ($R = -0,333$, $p = 0,000$) und anterior/anterolateral ($R = -0,450$, $p = 0,000$). Das bedeutet, auch bei deutlich eingeschränkter Kontraktilität zur Baseline ist noch eine Zunahme unter Therapie zu erwarten. Diese fällt bei entsprechend günstigerer Ausgangssituation mit nur wenig reduzierter Kontraktilität entsprechend geringer aus.

Insgesamt wurden bei den LE-positiven Patienten 66 basale bzw. mittlere Segmente analysiert, bei den LE-negativen Patienten jeweils 60. Die Untersuchung der Herzspitze umfasste 44 bzw. 40 Segmente. Dies entspricht 176 (LE-positive Gruppe) bzw. 160 (LE-negative Gruppe) überprüften Segmenten, von denen 31,3% bzw. 23,8% zur Baseline eine hypokinetische Wandbewegung mit $WT < 30\%$ aufweisen ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,153$) zwischen den Gruppen. Im Follow-up ist das noch bei 29,5% der LE-positiven Patienten der Fall, aber nur noch bei 14,4% aller Segmente LE-negativer Patienten ($p = 0,015$). Es besteht ein nicht signifikanter Trend zur Abnahme in beiden Gruppen. Individuell betrachtet bleibt die Anzahl hypokinetischer Segmente bei LE-positiven Männern unter ERT mehr oder weniger gleich mit $5,0 \pm 2,3$ vs. $4,7 \pm 2,4$ Segmenten von 16 (Rang 1 bis 9) pro Patient. Zum Zeitpunkt der Baseline unterscheidet sich diese Anzahl nicht wesentlich von der LE-negativer Männer mit $3,8 \pm 1,9$ (Rang 0 bis 6) ($p = 0,153$), bereits nach 12 Monaten ERT hingegen ist mit $2,3 \pm 1,6$ WBS-Segmenten (Rang 0 bis 5) ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p = 0,015$).

Auffällig ist eine Häufung der WBS im Basisbereich, in welchem unter den LE-positiven Patienten 31/55 WBS liegen, zum Zeitpunkt des Follow-up sogar 35/52. Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem jeweiligen LE-Segmentscore und der WT ($R = -0,363$, $p = 0,000$) im Follow-up. Analog verhält es sich bei den LE-negativen Patienten mit 26/38 bzw. 18/23 WBS in den basalen Herzschichten. Eine ähnliche Häufung hypokinetischer Segmente findet sich bei vertikaler Aufteilung im Septumabschnitt, in welchem zur Baseline 30/55 (LE-positiv) bzw. 20/38 (LE-negativ) Segmente eine verminderte WT aufweisen, in der Follow-up-Untersuchung befinden sich immer noch 26/52 bzw. 11/23 hypokinetische Segmente im Bereich des Septums, welches damit relativ anfällig für Störungen der Wandbewegung erscheint. Weiterhin ist eine Anhäufung von WBS im inferior/inferolateralen LV-Bereich sichtbar mit 18/55 und 16/52 (LE-positiv) bzw. 12/38 und 9/23 (LE-negativ) bewegungsgestörten Segmenten. Hier findet sich wiederum eine negative Korrelation zwischen dem LE-Segmentscore und der WT ($R = -0,203$, $p = 0,023$) im Follow-up. Abbildung 27 zeigt eine grafische Darstellung dieser Sachverhalte.

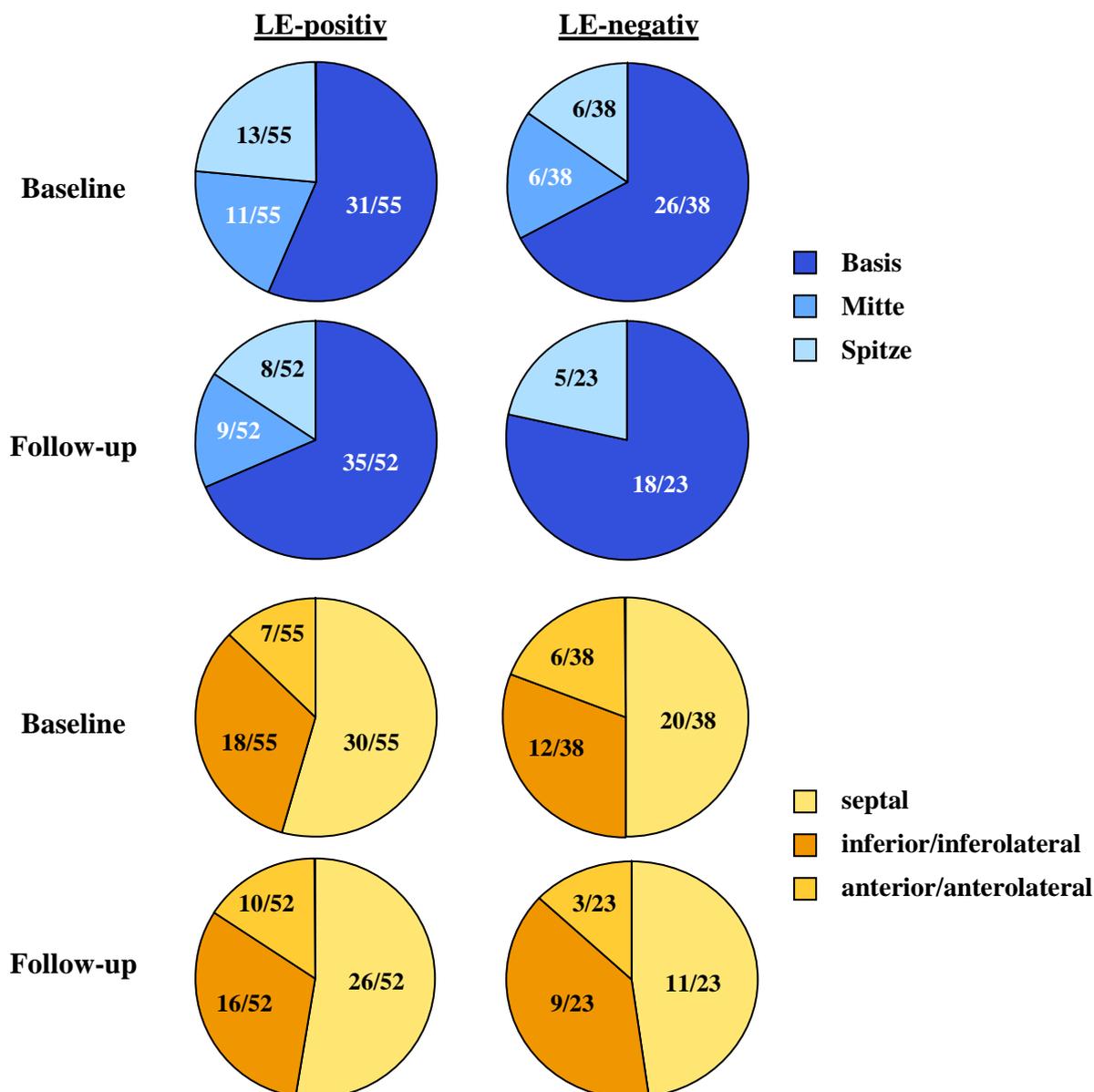


Abbildung 27: Verteilung der Wandbewegungsstörungen auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) in einer Gegenüberstellung von LE-positiven und LE-negativen männlichen Patienten in Baseline und Follow-up.

Die beiden folgenden Abbildungen 28 und 29 stellen eine Übersicht der Wandbewegungsstörungen aller männlichen AFD-Patienten dar. Die Werte entsprechen dem jeweiligen Anteil hypokinetischer Segmente an der gesamten Segmentzahl von Basis, Mitte oder Spitze bzw. septal, inferior/inferolateral oder anterior/anterolateral.

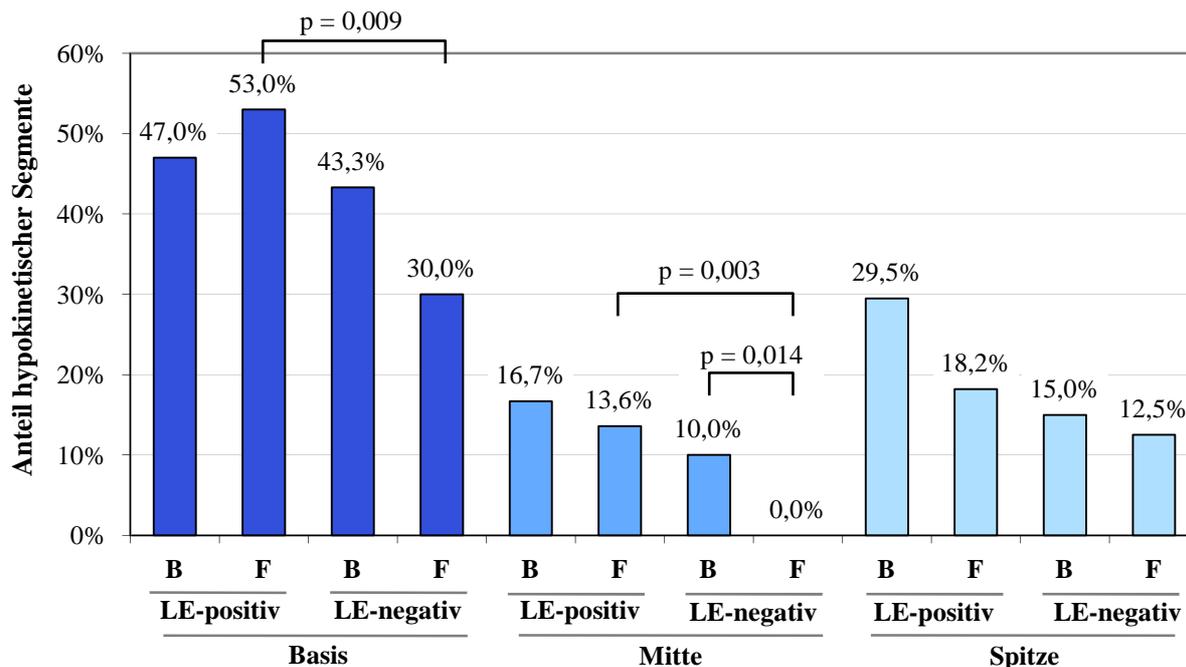


Abbildung 28: Prozentualer Anteil der hypokineticen Segmente mit WT < 30% an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

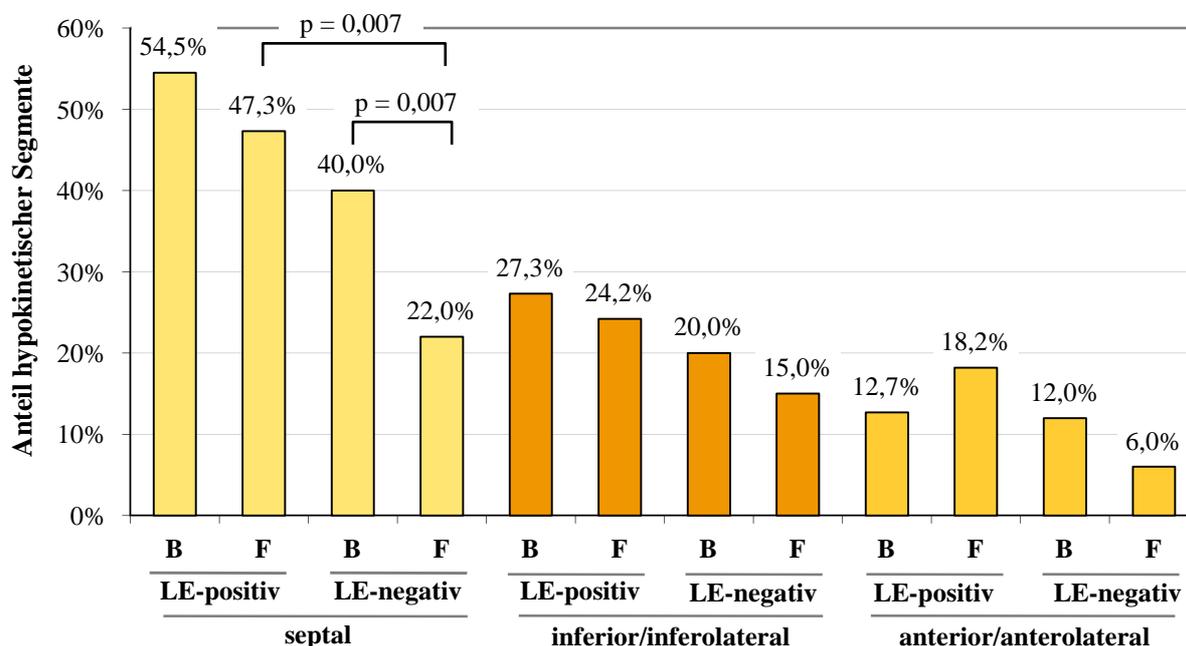


Abbildung 29: Prozentualer Anteil der hypokineticen Segmente mit WT < 30% an der gesamten Segmentzahl im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

In der Baseline gibt es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Anteils hypokineticcher Segmente an der gesamten Segmentzahl des jeweiligen Abschnittes zwischen den Gruppen LE-positiv und LE-negativ. Dies ändert sich zum Follow-up: Die LE-negative

Patientengruppe weist nun mit basal 30,0% und septal 22,0% im Vergleich zu 53,0% und 47,3% signifikant weniger bewegungsgestörte Basis- und Septumsegmente ($p = 0,009$ und $0,007$) auf. Im mittleren Myokardabschnitt sind in diesem Kollektiv gar keine WBS mehr nachweisbar, in der LE-positiven Vergleichsgruppe hingegen noch bei 13,6% aller mittventrikulären Segmente ($p = 0,003$). Die Verminderung an hypokinetischen Segmenten unter ERT ist in der LE-negativen Gruppe mittventrikulär ($p = 0,014$) und septal ($p = 0,007$) signifikant.

Unterschiede hinsichtlich des Delta WT zwischen LE-positiven und LE-negativen Patienten finden sich vor allem im basalen, mittleren und inferior/inferolateralen Bereich. Basal kommt es zu einer Abnahme der WT in 62,1% aller Segmente LE-positiver Patienten. Dem steht eine Zunahme in 56,7% aller Segmente LE-negativer Patienten gegenüber ($p = 0,003$). In der LV-Mitte nimmt die relative WT in 53,0% (LE-positiv) bzw. 63,3% (LE-negativ) aller mittleren Segmente zu, jedoch ist die Differenz zwischen den beiden Vergleichsgruppen signifikant ($p = 0,029$). Die LE-positive Gruppe zeigt im inferior/inferolateralen Abschnitt mit 68,2% sogar eine höhere Verbesserungsquote der WT als die LE-negative Gruppe mit 60,0% ($p = 0,023$), die WT-Zunahme findet jedoch hauptsächlich in Segmenten statt, die selbst nicht vom LE betroffen sind.

Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines LE und WBS innerhalb eines Segmentes ist allerdings nicht eindeutig nachweisbar: In nur 3 der 31 hypokinetischen Basissegmente tritt gleichzeitig ein LE auf, ebenso in nur einem der 11 hypokinetischen Mittelsegmente. Im Spitzenbereich ist keines der 13 bewegungsgestörten Segmente LE-positiv. Im Follow-up ändert sich daran ein wenig: 8 der 35 Basissegmente, eines der 9 Mittelsegmente und keines der 8 Spitzensegmente mit WBS sind LE-positiv. Trotzdem scheint das Vorliegen eines LE mit einem erhöhten Auftreten von Wandbewegungsstörungen vergesellschaftet zu sein, zumindest korreliert der LE-Segmentscore der Basis im Follow-up positiv mit hypokinetischen WBS ($R = 0,253$, $p = 0,004$), septal trifft dies in Baseline ($R = 0,286$, $p = 0,003$) und im Follow-up ($R = 0,315$, $p = 0,001$) zu. Weiterhin findet sich eine deutliche Korrelation zwischen der Erhöhung der normalisierten LV-Herzmasse und dem Auftreten von WBS sowohl in Baseline als auch im Follow-up ($R = 0,450$ und $0,495$, $p = 0,000$).

4.4 Frauenkollektiv unter ERT

Das Frauenkollektiv besteht in diesem Fall aus 4 Personen, was eine reliable statistische Auswertung schwierig macht. Dennoch ist eine genaue Betrachtung dieser Untergruppe durchaus sinnvoll, vor allem im Hinblick auf die in Frage gestellte Behandlungsbedürftigkeit von M. Fabry bei Frauen. Hier stellen sich vor allem folgende generelle Fragen:

- Wie stark ist die Herzbeteiligung von M. Fabry ausgeprägt?
- Ist die Ausprägung der Symptome vergleichbar mit dem Bild bei Männern?
- Sind Entwicklungstrends unter ERT sichtbar?

Für den direkten Vergleich wird eine alters- und größenangepasste Auswahl an Probandinnen aus dem gesunden Vergleichskollektiv getroffen und den erkrankten Frauen gegenübergestellt.

4.4.1 Linksventrikuläre Herzmasse

In der Frauengruppe liegt wie auch in der Männergruppe eine grundsätzlich erhöhte LV-Masse vor. Zum Ausmaß der Erhöhung siehe Tabelle 14.

	<u>AFD-Patientinnen</u>			<u>gesunde Probandinnen</u>			<u>p</u>
n	4			4			
Alter [a]	44,3	±	7,4	43,3	±	8,9	
Masse abs. [g]							
Baseline	152,1	±	12,1	100,2	±	22,5	0,029
Follow-up	138,8	±	15,3				0,029
p (B-F)	0,068						
Masse norm. [g/m²]							
Baseline	81,6	±	12,5	61,9	±	8,7	0,057
Follow-up	73,2	±	10,8				0,200
p (B-F)	0,068						

Tabelle 14: Baseline und Follow-up: Vergleich der linksventrikulären Herzmasse von weiblichen AFD-Patienten vs. Normalkollektiv (weiblich, alters- und größenangepasst). Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

Wie in Abbildung 30 ersichtlich, überschreiten 2 von 4 Frauen in der Baseline die Hypertrophiegrenze von 80 g/m^2 , wobei der Rest nur knapp darunter liegt. Nach einem Jahr ERT sinkt die LV-Masse bei allen Patientinnen, so dass nun nur noch in einem Fall gerade eben eine LVH nachweisbar ist. Die Follow-up-Untersuchung zeigt insgesamt einen leichten aber nicht signifikanten Rückgang der normalisierten LV-Masse um 10,3% von durchschnittlich $81,6 \pm 12,5 \text{ g/m}^2$ auf $73,2 \pm 10,8 \text{ g/m}^2$. Im Vergleich dazu weist das Kollektiv gesunder Probandinnen einen Mittelwert von $61,9 \pm 8,7 \text{ g/m}^2$ auf, ein mit $p = 0,057$ knapp nicht signifikanter Unterschied.

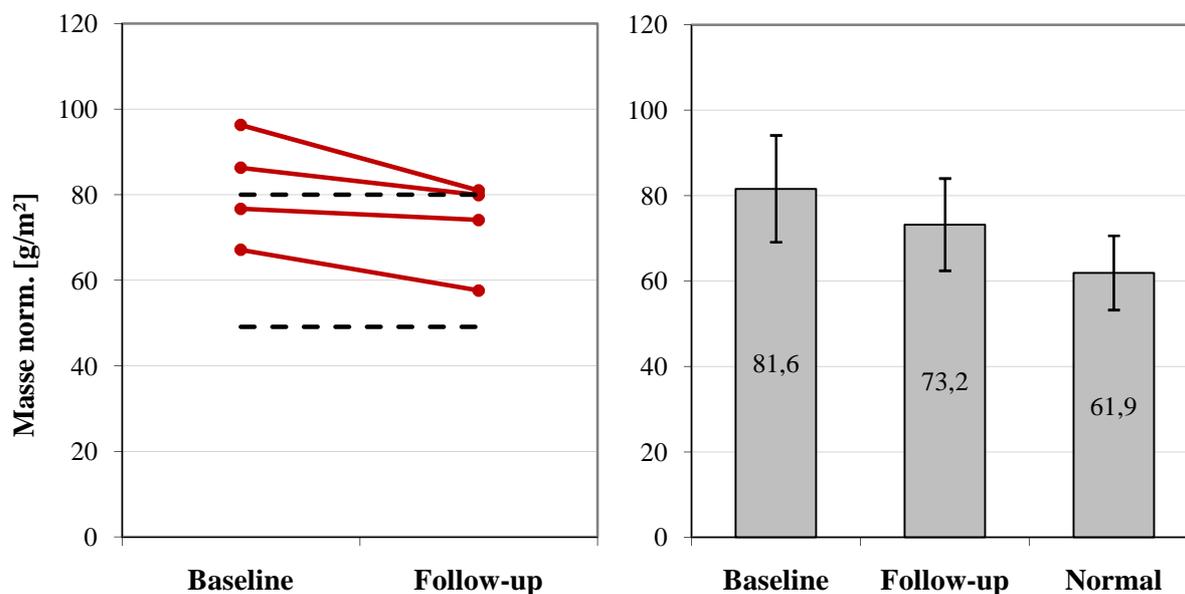


Abbildung 30: Normalisierte LV-Masse der Frauen in Baseline und Follow-up im Vergleich mit dem weiblichen Normalkollektiv. Die gestrichelten Linien bezeichnen die Ober- und Untergrenze des Normalkollektivs (Mittelwert ± 2 Standardabweichungen).

Zwischen der Männer- und der Frauengruppe ist in beiden Untersuchungen keine signifikante Differenz messbar, wie Abbildung 31 beispielhaft zeigt. Der Grad der Hypertrophie scheint folglich mindestens gleichwertig und damit behandlungsbedürftig zu sein.

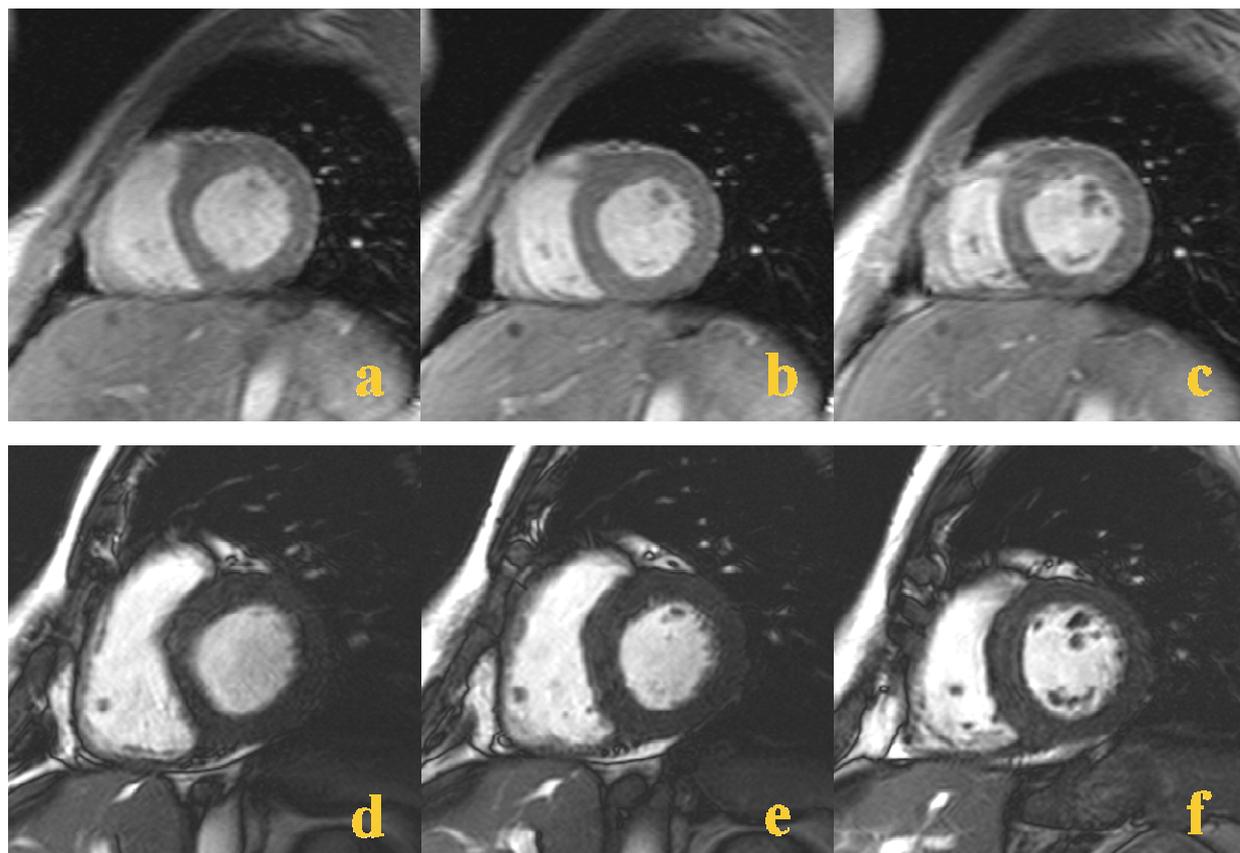


Abbildung 31: Vergleich einer 39-jährigen Patientin (a-c) mit einem 41-jährigen männlichen Patienten (d-f). Der Grad der Hypertrophie ist mit 96 g/m^2 vs. 93 g/m^2 durchaus vergleichbar und spricht für eine klinisch bedeutsame kardiale Affektion.

4.4.2 Ejektionsfraktion, Füllungsvolumina und Herzzeitvolumen

Wie Tabelle 15 deutlich zeigt, bestehen im Frauenkollektiv nur geringe Unterschiede zu gesunden Probandinnen. Die Differenzen sind in allen Fällen nicht signifikant, jedoch gehen die Abweichungen jeweils in die gleiche Richtung wie im Männerkollektiv.

Die Ejektionsfraktion (EF) bleibt unter ERT annähernd stabil und rangiert zu jedem Zeitpunkt im Normalbereich. Insgesamt liegt der Mittelwert mit $67,8 \pm 7,8\%$ bzw. $68,4 \pm 9,3\%$ leicht über dem der Männergruppe. Ebenso ist das Herzzeitvolumen (CO) völlig unauffällig ohne Veränderung unter ERT. Eine im MRT messbare globale Funktionseinschränkung liegt folglich nicht vor. Dennoch korreliert besonders nach Alterskorrektur die erhöhte LV-Masse stark negativ mit der EF sowohl in der Baseline ($R = -0,877$, $p = 0,000$) als auch im Follow-up ($R = -0,807$, $p = 0,000$).

Zur Baseline finden sich nicht signifikant erhöhte Füllungsvolumina EDV und ESV, die sich unter ERT an das Normalkollektiv annähern. Diese Abnahme um durchschnittlich 11,3

(EDV) bzw. 4,5 ml/m² (ESV) ist gerade noch nicht signifikant. Auch reicht das Ausmaß der Dilatation nicht an das der Männer heran.

	AFD-Patientinnen		gesunde Probandinnen		p
n	4		4		
EF [%]					
Baseline	67,8	± 7,8	72,2	± 5,4	0,386
Follow-up	68,4	± 9,3			0,309
p (B-F)	1,000				
EDV norm. [ml/m²]					
Baseline	63,6	± 7,4	54,0	± 15,8	0,248
Follow-up	52,3	± 8,7			1,000
p (B-F)	0,068				
ESV norm. [ml/m²]					
Baseline	21,0	± 7,5	15,5	± 7,5	0,248
Follow-up	16,5	± 5,0			0,564
p (B-F)	0,068				
CO norm. [l/min/m²]					
Baseline	2,9	± 0,4	2,8	± 1,0	0,772
Follow-up	2,6	± 0,4			0,564
p (B-F)	0,066				

Tabelle 15: Baseline und Follow-up: Vergleich von Ejektionsfraktion und Cardiac Output von AFD-Patientinnen vs. Normalkollektiv (weiblich, alters- und größenangepasst). Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).

4.4.3 Wanddickenanalyse

Insgesamt werden 64 Segmente analysiert, aufgeteilt in 24 basale, 24 mittlere und 16 apikale Segmente sowie 20 septale, 20 anterior/anterolaterale und 24 inferior/inferolaterale Segmente. Tabelle 16 zeigt die festgestellten Druckschnittswerte zu EDWT (mm) und WT (%) der AFD-Patientinnen in der Übersicht.

AFD-Patientinnen	EDWT in mm		WT in%	
n = 4				
Basis				
Baseline	10,9	± 2,1	67,3	± 61,5
Follow-up	11,9	± 1,7	38,8	± 24,5
p (B-F)	0,037		0,032	
Mitte				
Baseline	10,1	± 1,7	85,7	± 45,3
Follow-up	10,1	± 2,0	94,0	± 35,8
p (B-F)	0,742		0,475	

AFD-Patientinnen	EDWT in mm	WT in%
Spitze		
Baseline	8,2 ± 2,4	86,2 ± 31,3
Follow-up	9,3 ± 2,6	94,9 ± 57,9
p (B-F)	0,469	0,796
inferior/inferolateral		
Baseline	9,7 ± 1,9	81,3 ± 32,1
Follow-up	10,2 ± 2,1	81,7 ± 48,6
p (B-F)	0,775	0,909
anterior/anterolateral		
Baseline	9,5 ± 2,4	105,2 ± 66,8
Follow-up	10,8 ± 2,2	79,9 ± 45,3
p (B-F)	0,057	0,156
septal		
Baseline	10,6 ± 2,5	50,0 ± 27,9
Follow-up	10,8 ± 2,6	57,3 ± 45,2
p (B-F)	0,823	0,681

Tabelle 16: Übersichtsdarstellung der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) und der Wanddickenveränderung WT (%) der AFD-Patientinnen unter ERT unterteilt in die Abschnitte Basis-Mitte-Spitze und inferior/inferolateral-anterior/anterolateral-septal. Auswertung mittels Wilcoxon-Test.

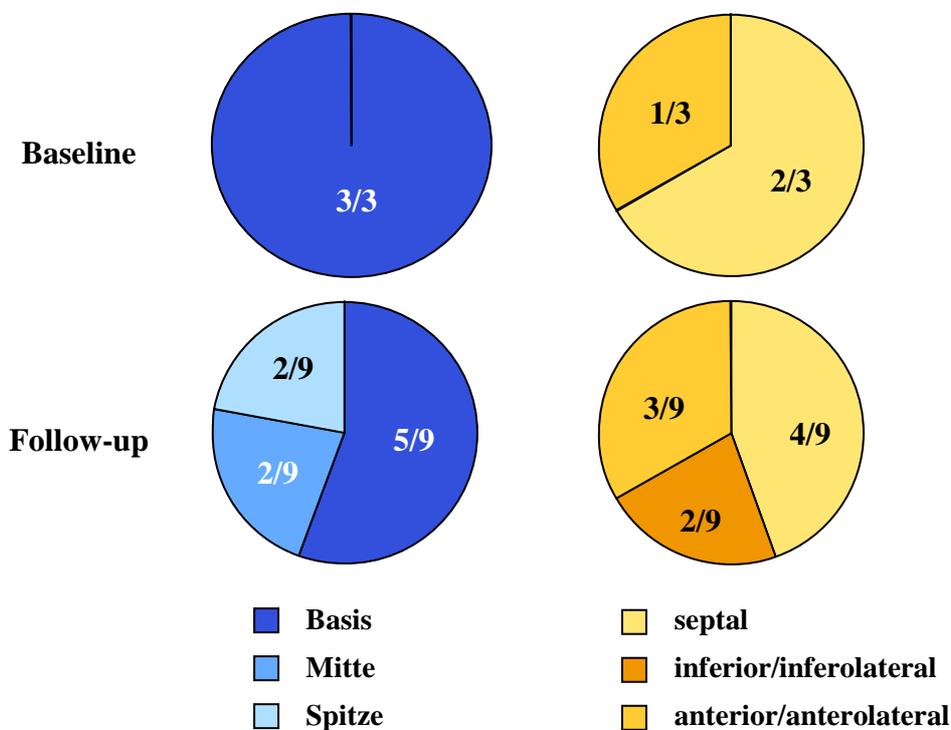


Abbildung 32: Verteilung der hypertrophierten Segmente (EDWT > 13 mm) auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) bei weiblichen AFD-Patienten in Baseline und Follow-up.

Die Analyse der enddiastolischen Wanddicke (EDWT) in den Abschnitten Basis-Mitte-Spitze und inferior/inferolateral-anterior/anterolateral-septal ergibt eine generelle Erhöhung im Vergleich zur Wanddicke bei gesunden Probandinnen mit einer durchschnittlichen EDWT von $6,3 \pm 0,6$ mm. Ein direkter statistischer Vergleich ist aufgrund der fehlenden Segmentdifferenzierung im Normkollektiv nicht möglich. Die Verteilung der hypertrophierten Segmente, die in Abbildung 32 grafisch dargestellt ist, zeigt einen schwerpunktmäßigen Befall von basalen und septalen Abschnitten. Unter ERT zeigen sich kaum nennenswerte Veränderungen abgesehen von einer leichten Zunahme der absoluten EDWT an der LV-Basis um durchschnittlich 1 mm ($p = 0,037$).

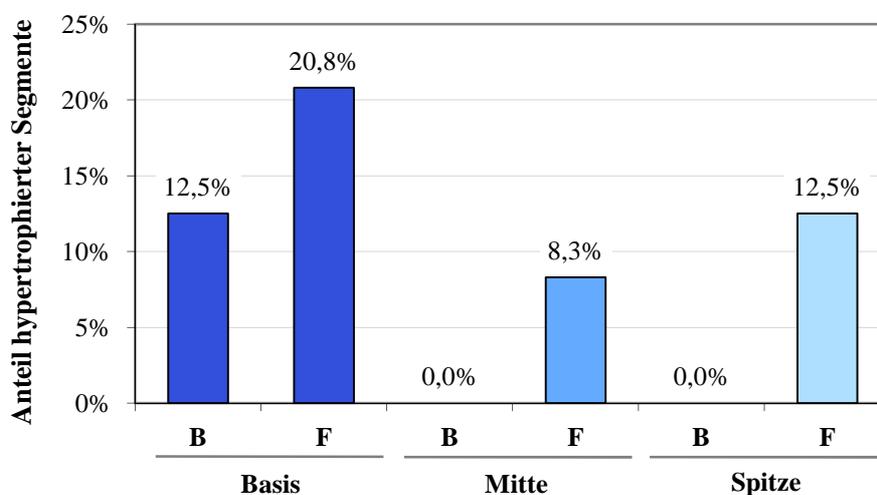


Abbildung 33: Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit EDWT > 13 mm an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up sind nicht signifikant.

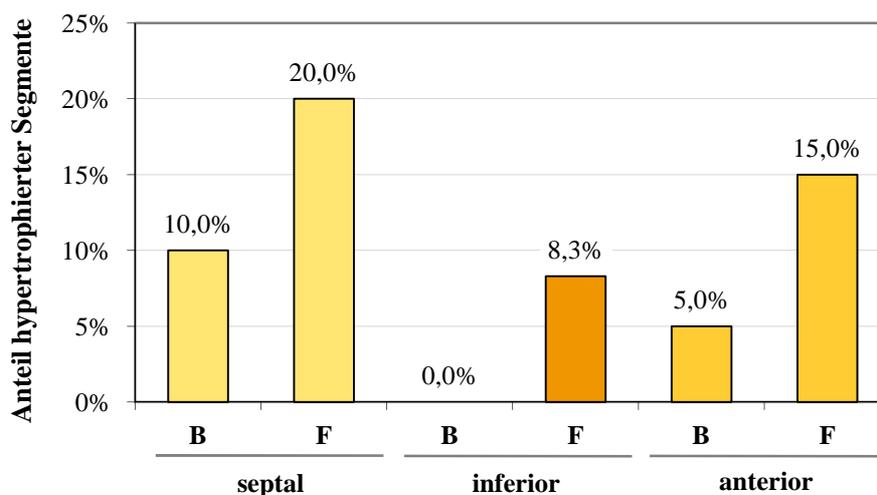


Abbildung 34: Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit EDWT > 13 mm an der gesamten Segmentzahl bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up sind nicht signifikant.

Ein ähnliches Verteilungsmuster findet sich in der LE-negativen Männergruppe (vgl. Abbildung 23). Analog kommen im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend Wandverdickungen in den übrigen Bereichen hinzu. Trotzdem ist die Wandhypertrophie weit weniger stark ausgeprägt als in der männlichen Vergleichsgruppe. Stellt man die Abbildungen 24 und 33, sowie Abbildung 25 und 34 gegenüber, so sieht man, dass der Anteil hypertrophierter Segmente an der Gesamtsegmentzahl in den jeweiligen Abschnitten bei Männern und Frauen durchaus vergleichbar ist. Der Anteil hypertrophierter Segmente liegt im Frauenkollektiv sogar höher als bei LE-negativen männlichen Patienten, jedoch ist der Grad der Hypertrophie geringer. Auch ist dort die Zunahme unter ERT deutlich stärker ausgeprägt. Während in der Erstuntersuchung noch in allen Abschnitten bei Frauen ein signifikant geringerer Anteil hypertrophierter Segmente als bei Männern gesehen wird, ist diese Differenz im Follow-up nicht mehr auf signifikantem Niveau nachweisbar.

4.4.4 Wandbewegungsanalyse

Wie weiterhin aus Tabelle 16 ersichtlich, sind auch klare Unterschiede bei der Wanddickenveränderung WT im Verhältnis zu gesunden Probandinnen erkennbar. Die WT liegt in nahezu allen Bereichen deutlich unter dem Normalwert von $98,4 \pm 38,0\%$. Nach einjähriger ERT bleibt die Kontraktilität in den meisten Segmenten mindestens stabil, jedoch nicht in basalen Abschnitten, in denen ein signifikanter WT-Abfall um 28,5 Prozentpunkte ($p = 0,032$) vorliegt. Nichtsdestotrotz zeigt der Vergleich mit männlichen AFD-Patienten eine weit bessere Situation der Frauengruppe mit signifikant höheren WT-Werten in allen Segmenten zur Baseline. Im Follow-up ist der Unterschied nur noch in der LV-Mitte signifikant ($p = 0,011$), wie der Vergleich mit Tabelle 13 (Männerkollektiv) zeigt. Verursacht wird dies durch die teils starke Verbesserung des Männerkollektivs.

Die Verteilung der Wandbewegungsstörungen (WBS mit $WT < 30\%$) ist in Abbildung 35 verdeutlicht. Wie bereits im Fall der EDWT liegen die Schwerpunkte der WBS ebenfalls basal und septal, während andere Abschnitte wie z.B. mittig und inferior/inferolateral erst in fortgeschrittenen Stadien zu Kontraktilitätsstörungen zu neigen scheinen. Eine Verknüpfung zum Auftreten eines Late Enhancements kann in diesem Kollektiv nicht festgestellt werden, da weder in der ersten noch in der Folgeuntersuchung ein LE nachweisbar ist.

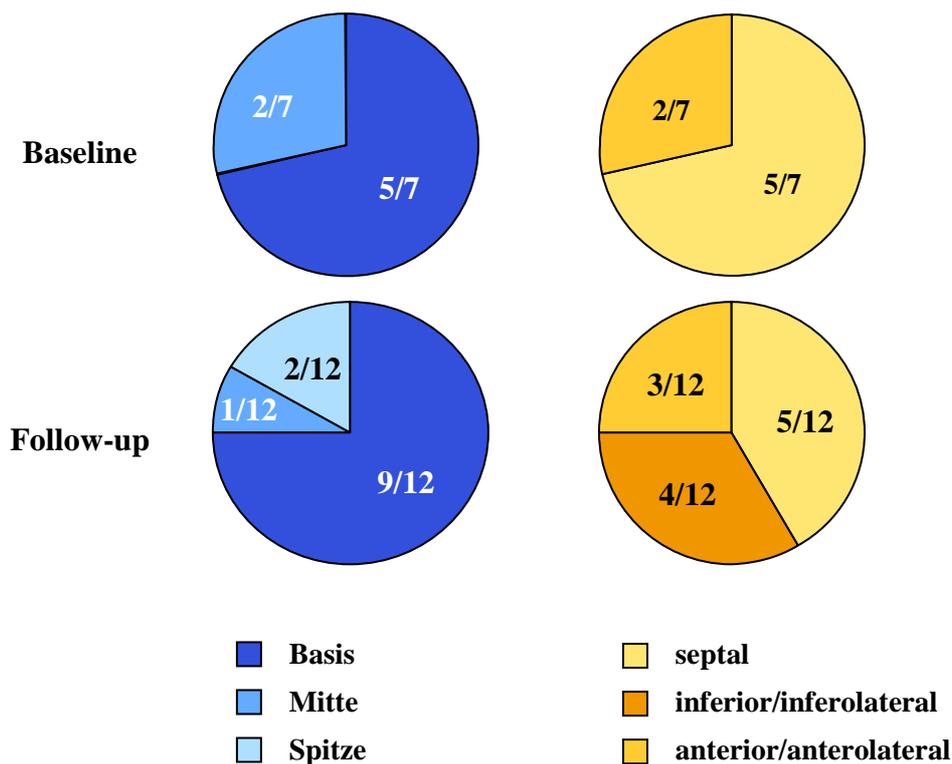


Abbildung 35: Verteilung der Wandbewegungsstörungen auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) bei weiblichen AFD-Patienten in Baseline und Follow-up.

Auch der Schweregrad der WBS ist im Basisbereich am höchsten mit einem Anteil von 20,8 bzw. 37,5% (Baseline bzw. Follow-up) hypokinetischen Segmenten, siehe Abbildung 36. Dies bewegt sich wiederum im Bereich LE-negativer Patienten und spricht damit für einen ernstzunehmenden Befund. Gleiches trifft auf die Abschnitte der vertikalen Achse zu. Zusätzlich kommt bei den AFD-Patientinnen im inferior/inferolateralen Bereich eine signifikante Zunahme bewegungsgestörter Segmente von 0 auf 16,7% ($p = 0,046$) hinzu, siehe Abbildung 37.

Insgesamt kann daraus geschlossen werden, dass im Gegensatz zum Männerkollektiv eher ein Trend zur Zunahme der Wandhypertrophie und Wandbewegungsstörungen trotz ERT vorliegt, ein mögliches Argument für einen frühzeitigeren Therapiebeginn.

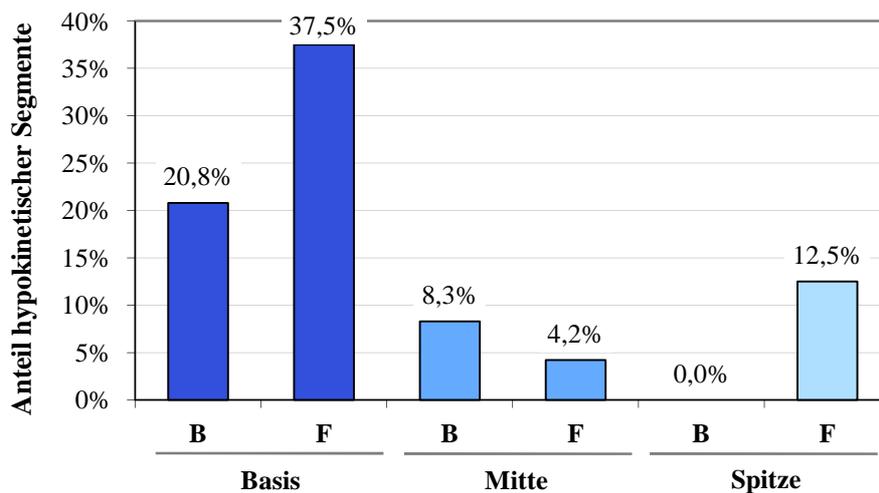


Abbildung 36: Prozentualer Anteil der hypokinetischen Segmente mit $WT < 30\%$ an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up sind nicht signifikant.

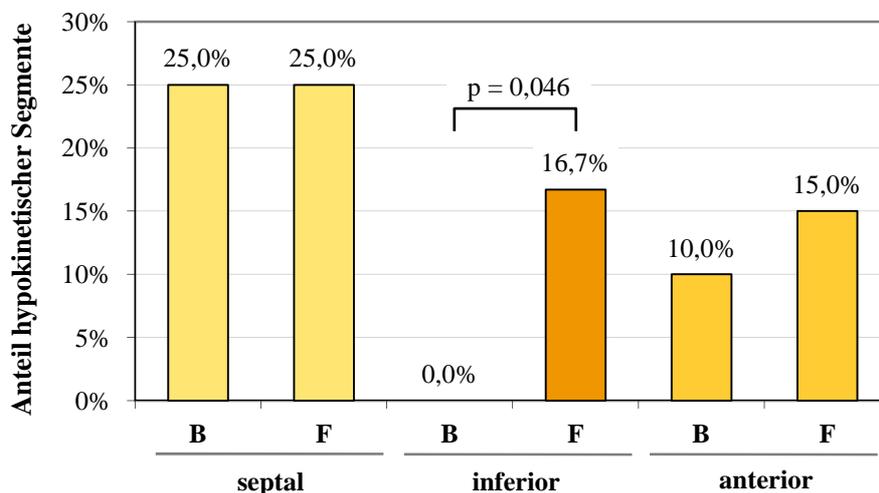


Abbildung 37: Prozentualer Anteil der hypokinetischen Segmente mit $WT < 30\%$ an der gesamten Segmentzahl bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Wilcoxon-Test (B-F).

4.5 Variabilitätsstudie

Um die Reproduzierbarkeit und Reliabilität der manuell ausgemessenen LE-Volumina zu überprüfen, wurden 14 Datensätze vom primären Untersucher (SK 1) nach einem Intervall von mindestens 12 Monaten erneut ausgewertet (SK 2) sowie durch einen anderen erfahrenen Auswerter (WM) jeweils in Unkenntnis der Vorbefunde und der klinischen Daten. Die geringere Anzahl an Follow-up-Untersuchungen ergibt sich aus den unter Punkt 5.2 erörterten Gründen, wonach vier Patienten für weitere Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung standen.

Abbildung 38 zeigt exemplarisch einen Vergleich identischer Schnittbilder der kurzen Herzachse eines Patienten jeweils nach Bearbeitung durch den Erstauswerter, den Erstauswerter im Intervall und den Zweitauswerter und die entsprechende Gegenüberstellung des Schnittbildäquivalentes aus dem Follow-up.

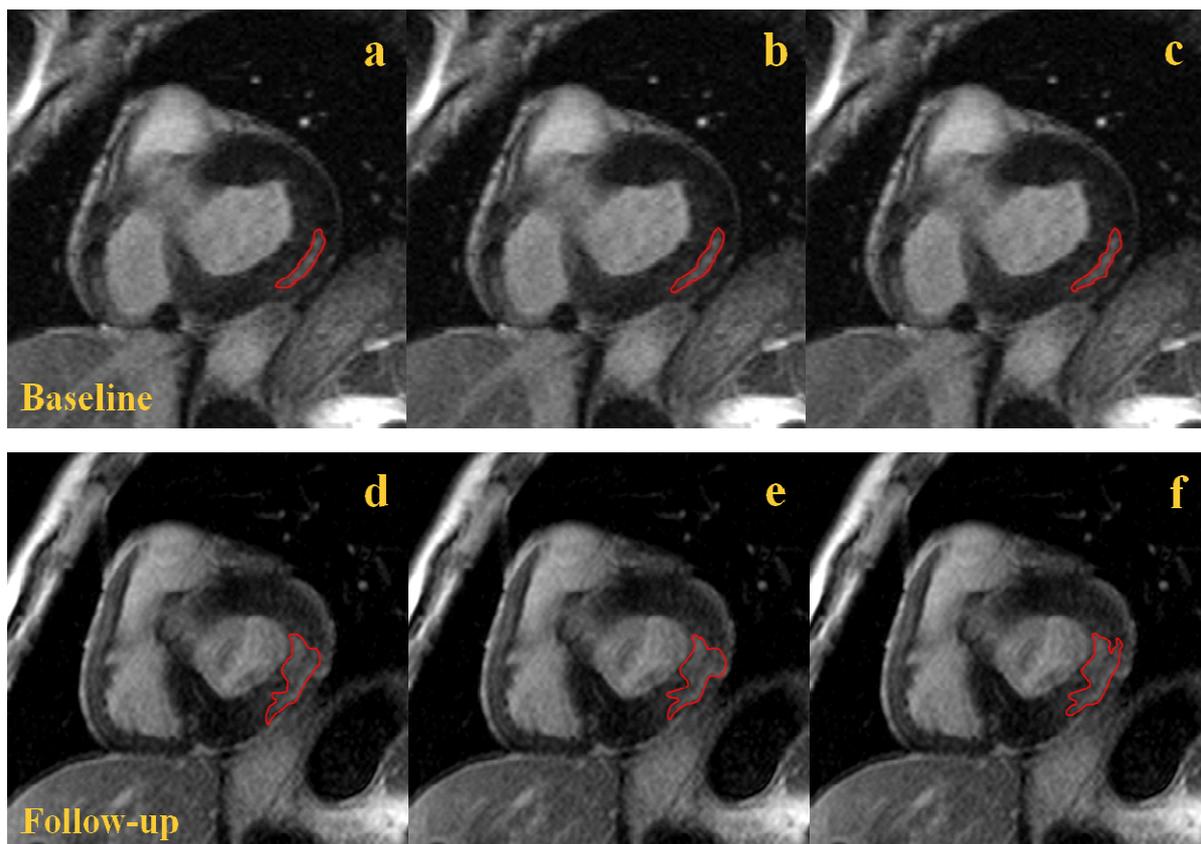


Abbildung 38: Kurzschnittbilder mittels GRE-Sequenz eines Patienten mit M. Fabry mit manuell eingezeichneten LE-Arealen. Baseline: a) SK 1 Erstuntersuchung (3,14 ml) b) SK 2 Zweituntersuchung (3,25 ml) c) WM Alternativuntersuchung (3,18 ml). Analog dazu Follow-up: d) SK 1 (6,11 ml) b) SK 2 (6,00 ml) c) WM (5,90 ml).

Eine Ergebnisübersicht der drei Auswertungsvorgänge bzgl. des LE-Ausmaßes ist in Tabelle 17 ersichtlich. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichung der Erstuntersuchung (SK 1), der Zweituntersuchung durch denselben Untersucher nach einem Intervall von mindestens 12 Monaten (SK 2) und der Auswertung durch einen Alternativuntersucher (WM) jeweils in Baseline und Follow-up.

	SK 1	SK 2	WM
Baseline (n = 14)			
LE [ml]	4,6 ± 4,5	4,2 ± 4,2	4,6 ± 4,5
LE [%]	2,2 ± 1,8	2,1 ± 1,7	2,2 ± 1,7
Follow-up (n = 10)			
LE [ml]	6,7 ± 6,0	6,4 ± 6,0	7,6 ± 6,2
LE [%]	3,6 ± 2,9	3,5 ± 3,0	3,9 ± 3,1
p (B-F)	0,011	0,013	0,009

Tabelle 17: Ergebnisübersicht der LE-Analysen in Baseline und Follow-up absolut (ml) und anteilig an der linksventrikulären Masse (%). Auswertung mittels Wilcoxon-Test.

Die Baseline-Untersuchung ergibt ein LE-Volumen zwischen 4,2 und 4,6 ml bzw. 2,1 bis 2,2%. Die signalintensiven Bereiche befinden sich zumeist intramural (bei 10/14 Patienten), gelegentlich auch subepikardial (3/14). Beim Follow-up zeigt sich wie auch beim gesamten Kollektiv ein signifikanter Anstieg der LE-Volumina um durchschnittlich 3,4 bis 4,0 ml ($p < 0,014$). Bei allen Patienten sind, wie zuvor beschrieben, inferolaterale Bezirke des linken Ventrikels betroffen, in zwei Fällen kommen kleine Bereiche anteroseptal hinzu.

Die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für einen Untersucher (Intra-Variabilität) liegen bei -0,66 bis 1,39 ml (Baseline) bzw. -0,77 bis 1,29 ml (Follow-up). Für verschiedene Untersucher (Inter-Variabilität) ist das 95%-Konfidenzintervall begrenzt durch die Werte -0,50 und 0,47 ml (Baseline) bzw. -1,60 und 0,64 ml (Follow-up). Bezogen auf alle Untersuchungen, Baseline und Follow-up, bedeutet dies eine Begrenzung des 95%-Konfidenzintervalles für einen Untersucher auf -0,69 bis 1,33 ml und für verschiedene Untersucher auf -1,13 bis 0,71 ml. Liegen die Untersuchungsergebnisse innerhalb dieses Konfidenzintervalles, so kann man mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% von zufällig entstandenen Differenzen ausgehen. Dies ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eindeutig der Fall. Die Grafiken in Abbildung 39 stellen die Auswertung der Ergebnisse mittels Bland-Altman-Plot dar.

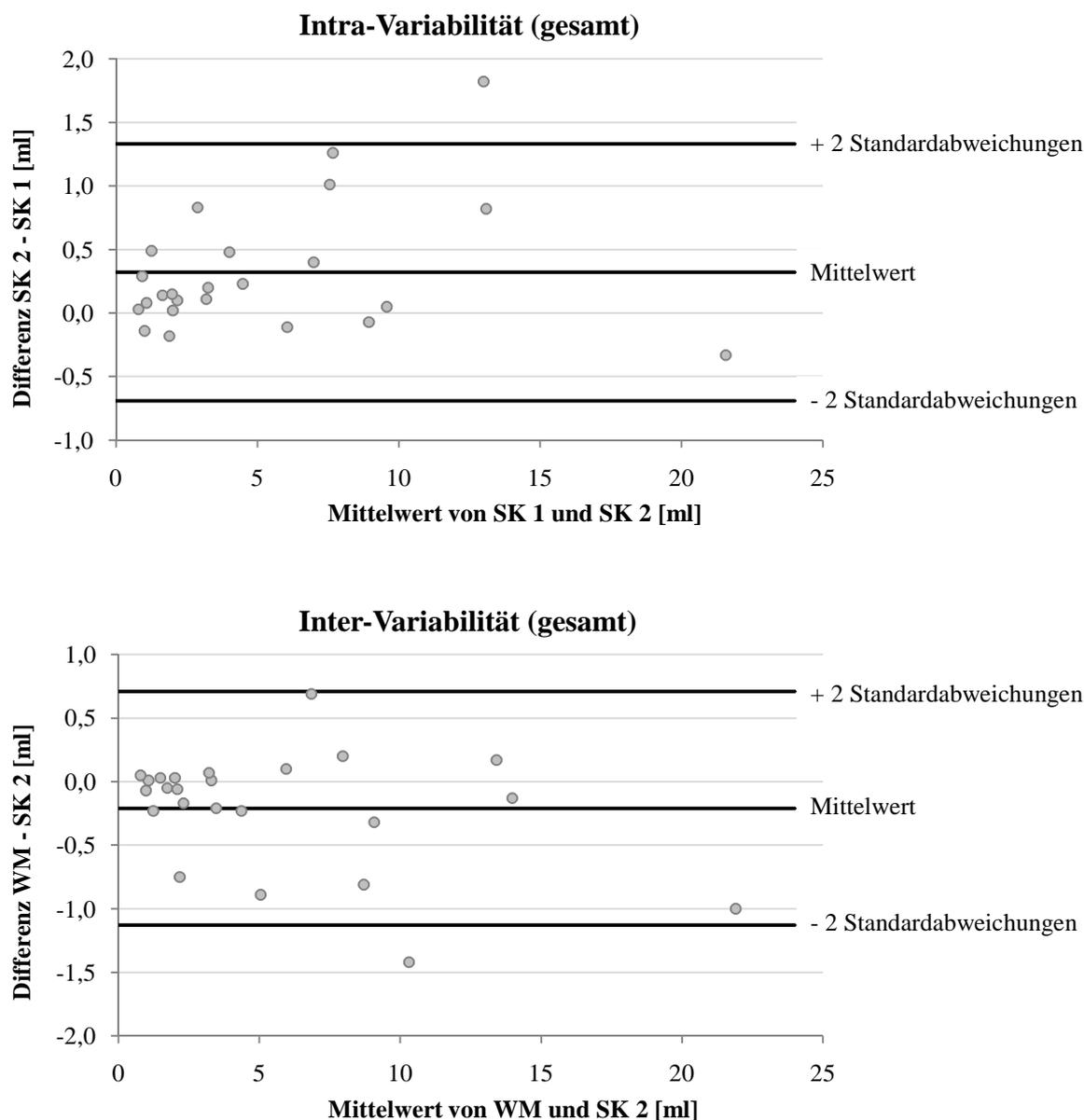


Abbildung 39: Bland-Altman-Plots zur Darstellung der Intra- und Interuntersucher-Variabilität in Baseline und Follow-up anhand der ermittelten LE-Volumina.

Die durchschnittliche Zunahme der LE-Volumina unter ERT wird mit Delta LE bezeichnet. Dabei liegen die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls für die Intra-Variabilität bei -0,8 und 1,9 ml bzw. für die Inter-Variabilität bei -0,8 und 0,8 ml. Eine Übersicht hierüber zeigt Abbildung 40. Auch bei besonders großen oder kleinen Läsionen ist keine erhöhte Abweichung bezüglich der Intra- oder Inter-Untersuchervariabilität sichtbar. Der Reproduzierbarkeitskoeffizient liegt in der aktuellen Untersuchung bei $\pm 0,3\%$ bezogen auf die linksventrikuläre Masse.

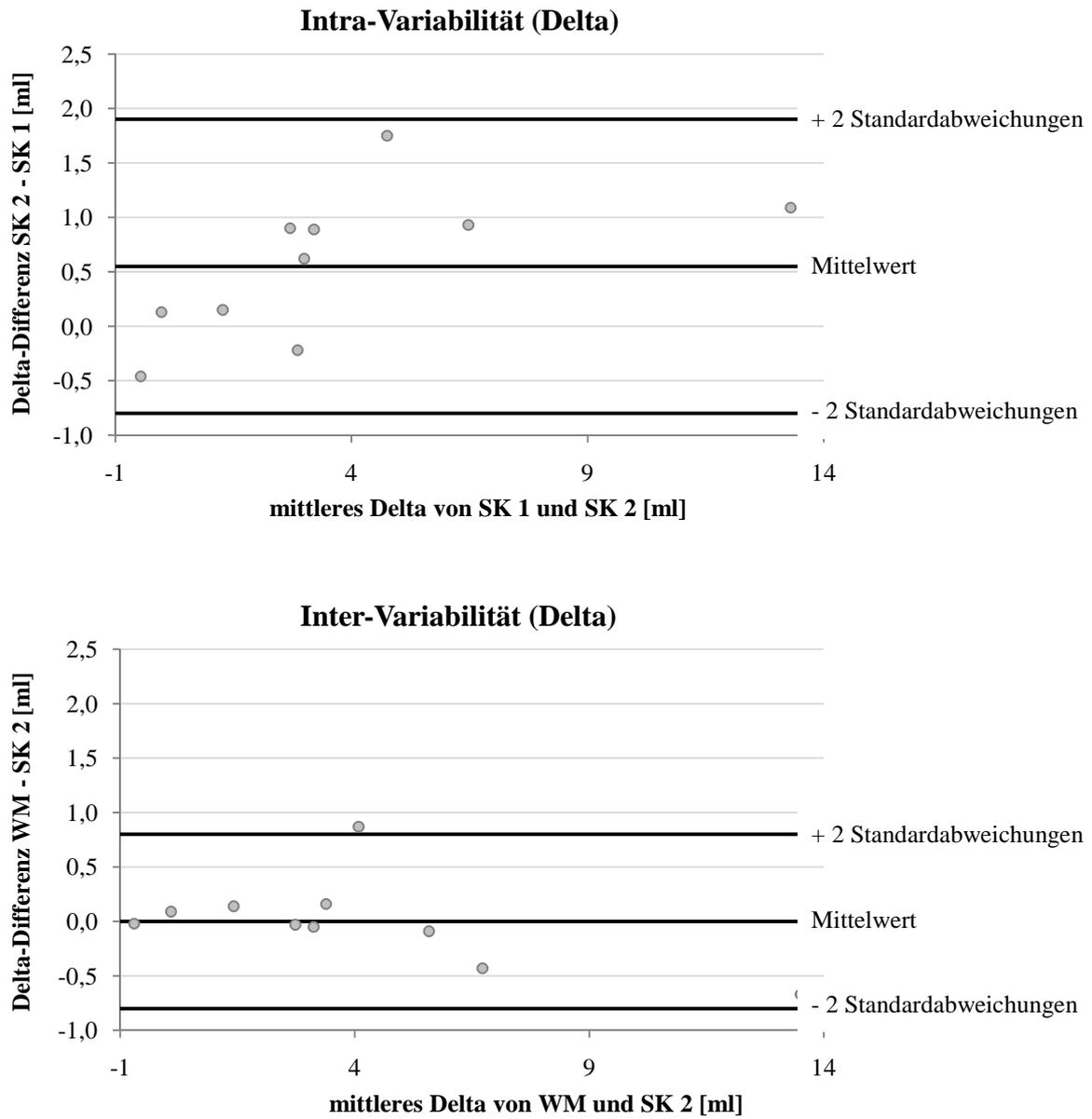


Abbildung 40: Bland-Altman-Plots zur Darstellung der Intra- und Interuntersucher-Variabilität bezüglich der Veränderungen der LE-Volumina (Delta LE) unter ERT.

5 Diskussion

In dieser Studie werden insgesamt 25 AFD-Patienten zunächst vor Beginn der Enzymersatztherapie und schließlich nach 12 Monaten Therapie untersucht. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug $33,9 \pm 13,3$ Jahre, bis zum Beginn der ERT vergingen im Schnitt $3,7 \pm 6,8$ Jahre. Das längste Intervall betrug hier 24 Jahre bei einem 54-jährigen Patienten, resultierend aus früher Diagnose und fehlenden Therapieoptionen in der Folge. Hingegen gibt es auch Fälle wie den einer 65-jährigen Frau, deren Erkrankung erst spät im Rahmen eines Familienscreenings erkannt wurde. Dies bestätigt die Notwendigkeit umfassender Reihenuntersuchungen im familiären Umkreis von Fabry-Patienten. Gerade mit dem Wissen, dass M. Fabry mit allen bekannten Unterformen eine weit höhere Inzidenz von geschätzt 1 : 15 000 bis 1 : 20 000 als weithin bekannt besitzt und folglich eine hohe Dunkelziffer nicht diagnostizierter Betroffener vorliegen dürfte [43], sollten, aufgrund der Verfügbarkeit einer kausalen Therapie, langjährig unerkannte Verläufe mit schweren Organschäden der Vergangenheit angehören.

Ziele dieser Arbeit sind nun, zum einen die typischen kardialen Veränderungen bei Morbus Fabry zu evaluieren, zum anderen die Auswirkungen der ERT auf kardialer Ebene zu beobachten. Zusammenfassend stellen Wandhypertrophie, erhöhte LV-Masse und Nachweis eines LE messbare Parameter und Indikatoren für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium von M. Fabry dar. Es handelt sich damit um objektivierbare Risikofaktoren, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll. Es stellt sich die Frage nach Einflussfaktoren auf Krankheitsausprägung und Therapieansprechens wie z.B. Geschlecht oder Alter und nach der Identifikation besonders gefährdeter Patientengruppen. Zuletzt sollen mögliche prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen und die Krankheitsprognose diskutiert werden.

5.1 Linksventrikuläre Herzmasse

Der durchschnittliche linksventrikuläre Massenindex im gesamten AFD-Kollektiv beträgt vor Therapiebeginn $95,2 \pm 23,9 \text{ g/m}^2$ und liegt damit signifikant ($p = 0,001$) über dem Durchschnittswert des gesunden Probandenkollektivs von Sandstede et al. [81]. Besonders stark ist die LVH in der Gruppe der LE-positiven Männer ausgeprägt mit durchschnittlich $108,7 \pm 28,7 \text{ g/m}^2$, ebenfalls hoch signifikant über dem männlichen Normkollektiv ($p = 0,009$). Dahingegen ist unter den LE-negativen Männern mit $85,7 \pm 12,0 \text{ g/m}^2$ und im

Frauenkollektiv mit $95,2 \pm 23,9 \text{ g/m}^2$ nur eine noch nicht signifikante Erhöhung des Massenindexes nachweisbar.

Andere Studiengruppen untersuchten die Herzmasse echokardiographisch und ermittelten damit im Schnitt höhere Werte wie z.B. Spinelli et al. mit durchschnittlich 185 g/m^2 [89]. Auch im Fabry Outcome Survey (FOS) wird in einem Kollektiv von 55 AFD-Patientinnen ein durchschnittlicher Massenindex von $143,2 \pm 65 \text{ g/m}^2$ angegeben [44]. Die doch relativ großen Differenzen ergeben sich zum einen durch die nur bedingt vergleichbaren Untersuchungsmethoden mittels MRT bzw. Echokardiographie [2]. Letztere tendiert zu teils deutlich höheren Ergebnissen bezüglich der linksventrikulären Herzmasse, umso mehr, je höher diese ist. Zudem können die geringere Reliabilität und Reproduzierbarkeit echokardiographischer Untersuchungen gerade bei kleinen Fallzahlen zu weniger zuverlässigen Ergebnissen führen, so dass der Goldstandard der kardialen Massenbestimmung unangefochten die MRT ist [2,9,33]. Zum anderen handelt es sich in den Vergleichsgruppen der echokardiographischen Untersuchung um ein sehr kleines Kollektiv mit 9 Patienten [89] bzw. um ein reines Frauenkollektiv [44], was die Vergleichbarkeit weiter einschränkt.

In der vorliegenden Studie ist eine manifeste linksventrikuläre Hypertrophie vor Therapiebeginn bei 8 von 11 LE-positiven Patienten nachweisbar sowie bei 3 von 10 LE-negativen und 2 von 4 weiblichen Patienten. Die Inzidenz der LVH liegt somit in etwa im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit von 53% allgemein bei M. Fabry [64] bzw. 61 und 18% bei männlichen und weiblichen AFD-Patienten [51].

Nach einjähriger ERT zeigt sich insgesamt ein Trend zur Abnahme der linksventrikulären Masse, der jedoch in keiner Gruppe ein signifikantes Niveau erreicht. Bei einer Abnahme der linksventrikulären Masse im Gesamtschnitt um 5,9% zeigt die Frauengruppe die größte Reduktion mit 10,3%, gefolgt von den LE-positiven Männern mit 5,5%. Die Abnahme des Massenindexes LE-negativer Patienten mit ohnehin nur mäßig erhöhter Herzmasse ist mit 3,6% erwartungsgemäß gering. So ist die normalisierte Herzmasse der LE-positiven Gruppe mit $102,7 \pm 28,1 \text{ g/m}^2$ auch nach 12-monatiger Therapie noch signifikant erhöht, während in allen anderen Untergruppen keine statistisch relevante Differenz zum Normalkollektiv nachweisbar ist.

Auch in den Vergleichsstudien von Spinelli mit Fabrazyme® [89] und Beck und Baehner mit Replagal® [4,5] wird eine Abnahme der linksventrikulären Herzmasse nach bis zu 12-monatiger ERT beschrieben, die in diesen Fällen jedoch ein signifikantes Niveau erreicht. Allerdings wurden die Verlaufsuntersuchungen wiederum echokardiographisch durchgeführt mit den oben genannten Einschränkungen. De Schoenmakere beschreibt weiterhin einen Fall

einer ausgeprägten Reduktion der LVM nach 19-monatiger Behandlung mit Fabrazyme[®] von 202 auf 145 g/m² [22].

Übereinstimmend kommen alle Studien, wie auch diese, unabhängig vom verwendeten Enzym zu dem Ergebnis, dass die linksventrikuläre Herzmasse grundsätzlich abnimmt und die Hypertrophie reduziert wird. Jedoch zeigt sich ein sehr variables Bild des Therapieansprechens mit teils dramatischem Rückgang der hypertrophierten Herzmasse neben Fällen der Stagnation bis hin zu deutlicher Massenzunahme unter ERT. Von Einzelfällen abgesehen, ist die Verbesserung der Hypertrophie umso ausgeprägter, je weniger pathologisch die Ausgangssituation ist.

In der hier untersuchten Studiengruppe wird bei insgesamt 8 Patienten unter ERT eine Massenzunahme beobachtet, zum Teil sehr diskret, bei 4 Patienten ist diese Zunahme über 10% jedoch deutlich. Es handelt sich hierbei ausschließlich um männliche AFD-Patienten ohne nachweisbare α -GAL-Aktivität, bei denen Diagnosestellung und Therapiebeginn mit einer Ausnahme verhältnismäßig spät, d.h. zwischen dem 37. und 49. Lebensjahr erfolgten. Bei den genannten Patienten mit wiederum einer Ausnahme wurde echokardiographisch zusätzlich eine reduzierte diastolische Füllungsfunktion nachgewiesen, eine weitere kardiale Komplikation von M. Fabry. Ebenfalls alle genannten Patienten weisen eine Nierenbeteiligung auf, reichend von einer milden Proteinurie in einem Fall über eine beeinträchtigte Filtrationsfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit in 3 Fällen. Somit kann man zusammenfassen, dass es sich hierbei um Fälle mit multilokalem Organbefall mit besonderer Ausprägung handelt, möglicherweise in einem irreversiblen Stadium der Erkrankung. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns, was bereits von Breunig et al. postuliert wurde [12].

Aufgrund der hohen Variationsbreite des Organbefalls lässt sich eine direkte Korrelation zwischen der linksventrikulären Herzmasse und z.B. der GFR als Nierenfunktionsparameter nicht im statistisch signifikanten Bereich nachweisen. Die GFR scheint ohnehin keine zuverlässige Aussage darüber zu liefern, wie schwer die Nieren tatsächlich durch die Gb₃-Ablagerungen geschädigt sind [11] und ist daher kein guter Kontrollparameter. Dennoch zeigen sich deutliche Parallelen zwischen der kardialen Hypertrophie und der Nierenfunktion, indem die LVH stärker ausgeprägt ist bei Patienten mit einer GFR unter 90 ml/min/1,73 m² (p = 0,005) [11]. Auch Goldman und Kampmann konnten eine gute Übereinstimmung des Hypertrophiegrades mit der allgemeinen Erkrankungsschwere feststellen [35,43].

Das Auftreten der LVH im Rahmen von M. Fabry wird bei Frauen auf das 35.-50. Lebensjahr und bei Männern etwas früher auf das 30.-45. Lebensjahr datiert [90]. Bei den 13 Männern unseres Kollektivs wurde die LVH zwischen dem 32. und 54. Lebensjahr (im Schnitt 43,7 Jahre) diagnostiziert, die beiden Frauen mit LVH waren zum Diagnosezeitpunkt 39 und 55 Jahre alt. Wie bereits von Linhart et al. beschrieben [51], korreliert die normalisierte Herzmasse positiv mit dem Alter ($p = 0,005$), während die Veränderungen unter ERT altersunabhängig sind. Dieser Zusammenhang ergibt sich aus dem natürlichen Verlauf der Erkrankung mit fortschreitender Hypertrophie, der sich auch in Zukunft eher noch verstärken wird, bedingt durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten der Niereninsuffizienz und der damit verbundenen Senkung der Gesamtmortalität. Die fehlende Korrelation zwischen dem Alter und dem therapeutischen Effekt legt den Schluss nahe, dass eben nicht das Patientenalter allein, sondern vielmehr die Erkrankungsschwere der betroffenen Organsysteme ausschlaggebend für den zu erwartenden Therapieerfolg ist. So können auch relativ junge Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf den so genannten „point of no return“ bereits überschritten haben. Im Gegenzug kann auch bei älteren, nicht so schwer affizierten Patienten eine signifikante Reduktion der Herzmasse erreicht werden. Inwiefern diese Aussagen auch für die „kardiale Variante“ mit isoliertem Herzbefall zutreffen, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Wie wichtig die Reduktion der Herzhypertrophie ist, zeigen Gold et al. [34], die in einer Herzmasse über 125 g/m^2 einen Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod identifizierten. Bis zu 15% aller AFD-Patienten versterben letztendlich an den Folgen der Kardiomyopathie [55]. Nach Mehta liegt bei weiblichen AFD-Patienten sogar in 26,7% aller Todesfälle eine kardiale Ursache zugrunde [62]. So befindet sich unter den eingangs in Kapitel 3.2 erwähnten Drop-out-Patienten der Studie ein männlicher Patient mit einer maximal ausgeprägten LVH von $195,8 \text{ g/m}^2$ und schwerer Herzinsuffizienz, der im Alter von 45 Jahren am plötzlichen Herztod verstarb. Unter Therapie befinden sich zwei weitere 50- und 53-jährige Patienten mit einer kritischen Herzmasse von $160,1$ und $156,5 \text{ g/m}^2$, die sich unter Therapie jeweils um $6,2 \text{ g/m}^2$ verringert. Ob die Reduktion unter Weiterführung der ERT fortschreitet, ist bereits Gegenstand weiterer Studien.

Abgesehen vom späteren Krankheitsbeginn von M. Fabry bei Frauen kann kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur durchschnittlichen Herzmasse der männlichen Patienten festgestellt werden. Insbesondere die Gegenüberstellung mit den LE-negativen Patienten zeigt

eine gleichwertige Tendenz zur Hypertrophie und ist damit ein eindeutiger Indikator für eine behandlungsbedürftige Organmanifestation. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der Fabry Outcome Survey (FOS), die besonders bei Frauen ab dem 40. Lebensjahr eine deutliche Zunahme der LVH verzeichnen und zwar unabhängig von der α -GAL-Aktivität, so dass ab dem 45. Lebensjahr regelmäßig eine manifeste Hypertrophie auftritt [44]. Dem stehen die Ergebnisse von Linhart gegenüber, der im Frauenkollektiv eine signifikant niedrigere Herzmasse feststellte als bei Männern [51]. Allerdings beträgt hier das durchschnittliche Alter der untersuchten Frauen 35 ± 19 Jahre, was unter der zuvor beschriebenen Altersgrenze liegt und somit die These stützt, dass der hauptsächliche Krankheitsprogress bei Frauen um das 40. Lebensjahr stattfindet. Daher sollte eine mögliche Therapie spätestens zu diesem kritischen Zeitpunkt einsetzen, um irreversible Krankheitsstadien mit der nachfolgenden Mortalitätszunahme zu vermeiden.

5.2 Füllungsvolumina und Funktionsparameter

Gegenüber dem Normalkollektiv von Sandstede [81] zeigt sich mit $74,6 \pm 13,2$ ml/m² ein signifikant erhöhtes EDV im Gesamtkollektiv ($p = 0,000$). Hierbei besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen LE-positiven und LE-negativen Männern, während bei Frauen diese Volumenerhöhung geringer ausgeprägt und nicht signifikant höher ist als bei gesunden Probandinnen. Zudem korreliert das EDV positiv mit dem Herzmassenindex ($R = 0,413$, $p = 0,040$), so dass eine Kombination zwischen Hypertrophie und diastolischer Dilatation naheliegt. Die positive Korrelation zwischen einem erhöhten LV-Massenindex und steigenden enddiastolischen Füllungsvolumina in Baseline und Follow-up ($R = 0,219$ und $0,356$, $p = 0,000$) stützen diese Annahme zusätzlich. Die enddiastolische Ventrikelweite scheint mit ansteigender Hypertrophie zuzunehmen und könnte einem zusätzlichen Risikofaktor im Krankheitsverlauf entsprechen.

Die nahezu fehlende LV-Dilatation in der Frauengruppe kann durch den späteren Erkrankungsbeginn bedingt und im Anfangsstadium noch nicht nachweisbar sein. Es ist möglich, dass die erhöhte Herzmasse selbst die Dynamik der diastolischen Füllung beeinträchtigt, ohne sich letzten Endes auf die absoluten Füllungsvolumina auszuwirken [51]. Das EDV nimmt unter ERT geringfügig ab, im Mittel auf $68,5 \pm 21,4$ ml/m², womit im Gesamtkollektiv weiterhin eine signifikante Erhöhung ($p = 0,036$) im Vergleich zu gesunden Probanden besteht. Wenn die Abnahmetendenz in allen untersuchten Untergruppen auch kein signifikantes Niveau erreicht, ist sie zumindest in der Gruppe der LE-positiven Patienten mit

durchschnittlich $8,9 \text{ ml/m}^2$ so ausgeprägt, dass das EDV im Follow-up mit $66,8 \pm 23,8 \text{ ml/m}^2$ nicht mehr signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht ist.

Das endsystolische Ventrikelvolumen (ESV) zeigt sich ebenfalls im Männerkollektiv signifikant erhöht mit $28,8 \pm 6,6 \text{ ml/m}^2$ (LE-positiv, $p = 0,001$) bzw. $31,7 \pm 8,5 \text{ ml/m}^2$ (LE-negativ, $p = 0,009$) ohne Differenz zwischen den Gruppen. Das systolische Ventrikelvolumen der weiblichen Patienten ist wie auch das diastolische nicht pathologisch erhöht. Die allseits messbare Reduktion unter ERT erreicht insgesamt statistische Signifikanz ($p = 0,022$). Am stärksten vermindert sich das ESV in der Gruppe der LE-positiven Patienten um durchschnittlich $5,1 \text{ ml/m}^2$ ($p = 0,050$).

Konsistent zu diesen Ergebnissen lässt sich im Gesamtkollektiv eine hoch signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion (EF) verzeichnen von initial $62,0 \pm 6,3\%$ auf $65,1 \pm 6,1\%$. Gerade die Pumpfunktion männlicher Patienten nimmt im Verlauf signifikant zu ($p = 0,041$ und $0,037$ bei LE-positiv und LE-negativ), während die ohnehin nur unwesentlich verringerte EF weiblicher Patienten weitgehend stabil bleibt. Unter ERT kann folglich eine Verbesserung der globalen Pumpfunktion erreicht werden, auch bei initialer ventrikulärer Dilatation. Dennoch bleibt die Auswurffunktion männlicher Patienten konstant hinter den Funktionsparametern gesunder Probanden zurück ($p = 0,000$ und $0,021$). Die im Mittel wenig höhere EF der AFD-Patientinnen belegt die im Vergleich zu den männlichen Patienten geringer ausgeprägte Funktionseinschränkung. Die geschlechtsspezifische Zunahme der EF hängt schlüssigerweise mit einer zuvor zumindest ansatzweise beeinträchtigten Pumpfunktion zusammen. Die Ergebnisse sind in etwa vergleichbar mit den von Linhart et al. echokardiographisch ermittelten EF-Absolutwerten mit $66 \pm 8\%$ bei männlichen und $65 \pm 10\%$ bei weiblichen AFD-Patienten [51].

Eine Reduktion des EDV unter ERT beschreibt auch Kampmann [45], führt dies aber auf eine leichte Abnahme des cardiac output (CO) zurück ohne daraus resultierende manifeste Dysfunktion systolisch und diastolisch [43]. Das normalisierte CO bleibt in dieser Studie insgesamt und in allen Untergruppen konstant im nicht pathologischen Bereich. Vielmehr zeigt sich besonders unter den männlichen Patienten und hier insbesondere ohne LE-Nachweis eine mit $3,2 \pm 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ bzw. $3,1 \pm 0,8 \text{ ml/min/m}^2$ überdurchschnittliche Auswurffunktion des Herzens, welche sich allerdings mit zunehmendem LE-Gesamtscore tendenziell verschlechtert. Die positive Korrelation zwischen CO und EDV in Baseline und Follow-up ($p = 0,011$ und $0,000$) deutet an, dass mit ansteigendem Ventrikelvolumen auch die Auswurffunktion zunächst zunimmt, so dass eine globale funktionelle Beeinträchtigung nicht messbar ist. Gleiches trifft auf das Verhältnis von normalisierter LV-Masse und der EF zu.

Somit muss eine Hypertrophie nicht zwangsläufig Funktionseinbußen nach sich ziehen, solange die verminderte EF z.B. durch eine Frequenzsteigerung kompensiert werden kann.

5.3 Late Enhancement

Wie Moon übereinstimmend beschreibt [64], sind die Areale mit angehobener Signalintensität zumeist basal im inferolateralen Bereich des linken Ventrikels zu finden. In der Verlaufsbeobachtung konzentrieren sich die Enhancements auf inferior/inferolaterale und gelegentlich anteroseptale Segmente in der Nähe zur Herzbasis und –mitte.

Subendokardial gelegene LE-Areale, wie es z.B. im Rahmen einer KHK zu erwarten wäre, sind bei keinem der untersuchten Patienten nachweisbar. Die Läsionen liegen grundsätzlich intramural und erreichen letzten Endes ein transmurales Ausmaß. Zudem ermöglicht die typische Fleck- bis Halbmondform eine relativ einfache Differenzierung zum mikrovaskulär bedingten, eher multifokal-fleckigen Muster [46].

Insgesamt konnte bei 11 von 25 Patienten ein LE nachgewiesen werden, Frauen waren davon zu dem Zeitpunkt nicht betroffen. Nach 12-monatiger ERT zeigt sich kein neu aufgetretenes LE, während aber die Volumina bereits vor Therapiebeginn vorhandener Läsionen signifikant zunehmen von $1,9 \pm 1,8\%$ auf durchschnittlich $4,3 \pm 3,8\%$ ($p = 0,008$). Bei drei Patienten bleibt das LE-Volumen stabil, ein Volumenrückgang wird in keinem Fall erreicht. Die segmentale Ausdehnung nimmt in 8 Fällen ebenfalls signifikant zu von durchschnittlich $1,8 \pm 0,9$ auf $3,4 \pm 1,8$ LE-Segmente ($p = 0,010$).

Die hier gemessenen Volumina reichen von 0,5 bis maximal 11,8%, während histologischen Studien zufolge die Gb₃-Ablagerungen maximal 3% des linksventrikulären Volumens ausmachen [27]. Das Ausmaß der LE-Areale bleibt hinter den von Moon beobachteten Durchschnittswerten von $6,7 \pm 5,1\%$ zurück [64], was im Hinblick auf das deutlich vermehrte Auftreten einer LVH möglicherweise durch ein generell schwereres Krankheitsstadium der dort untersuchten Patienten bedingt ist.

Das Bild der Kontrastmittel aufnehmenden Strukturen passt in erster Linie zu fibrotischen Veränderungen mit vergrößertem Extrazellulärraum, wovon nur ein geringer Anteil Gb₃-Ablagerungen entspricht. Es stützt die Hypothese der LE-Entstehung als Folge einer irreversiblen Myokardfibrose [67].

Beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne LE fällt eine signifikante Altersdifferenz von ca. 10 Jahren auf ($p = 0,004$) sowie eine positive Korrelation zwischen dem Alter und dem Nachweis eines LEs ($R = 0,438$, $p = 0,029$). Ein LE tritt gehäuft in fortgeschrittenen

Erkrankungsstadien auf, das Alter LE-positiver Patienten beträgt im Schnitt 44 ± 7 Jahre mit 33 Jahren als untere Grenze. Moon et al. fanden bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie mit zunehmendem LE-Ausmaß ein erhöhtes Risiko für eine Progression der Erkrankung sowie für einen plötzlichen Herztod [66]. Der zuvor bereits erwähnte Patient, welcher im Alter von 45 Jahren an den Folgen seiner Herzinsuffizienz verstarb, wies neben seiner ausgeprägten Hypertrophie auch ein LE von 3,8% auf. Da es sich bei M. Fabry um eine spezielle Form der hypertrophen Kardiomyopathie handelt, muss davon ausgegangen werden, dass ein LE eine ernstzunehmende Komplikation der kardialen Situation darstellt, daher besondere Beachtung verdient und genau beobachtet werden sollte.

Es besteht wie bei Moon et al. [64] eine positive Korrelation zwischen dem LV-Massenindex und dem LE-Ausmaß. Letzteres kann vereinfachend durch einen Gesamtscore erfasst werden, der sich aus dem transmuralen Ausmaß und der Anzahl der betroffenen Ventrikelsegmente berechnet und so als einfacher Parameter zur Risikoklassifizierung dienen kann. Der Anstieg des LE-Gesamtscores spiegelt sehr gut die Ausdehnung der LE-Bereiche wider und trägt der Annahme Rechnung, dass die myokardialen Läsionen über das sichtbar geschädigte Areal hinausreichen [94]. Schlüssigerweise zeigt sich im Verlauf ein signifikant ansteigender LE-Gesamtscore von initial $3,0 \pm 1,7$ (Maximum 7) auf $6,5 \pm 3,6$ (Maximum 13) ($p = 0,005$). Die Zunahme des LE-Volumens in einigen Fällen trotz Therapie lässt vermuten, dass zumindest in diesen Arealen die Schädigung des Gewebes durch die Ablagerungen und nachfolgende Fibrosierungsmechanismen bereits weit fortgeschritten und damit höchstwahrscheinlich zu einem großen Teil irreversibel ist. Ähnliche Ergebnisse sind bei der renalen Krankheitsmanifestation zu beobachten, indem bei einer manifesten Niereninsuffizienz bei Therapiebeginn aufgrund des Geweberemodelings unter Umständen keine vollständige Restitution mehr hergestellt werden kann [12]. Damit ist das Vorhandensein eines LE als zusätzlicher Risikofaktor einzustufen, da es ein spätes Erkrankungsstadium markiert, welches wiederum ein geringeres Therapieansprechen prognostiziert.

Eine alternative Überlegung von McCrohon [59] besagt, dass durch eine Reduktion der hypothetisch generalisierten Fibrose einzelne fokale Läsionen im Verlauf verstärkt hervortreten können. Sofern automatisierte Quantifizierungsmethoden mittels Dichtemessung auf Pixelebene zum Einsatz kommen, muss ein solcher Fehler einkalkuliert werden. Beim manuellen Tracing, wie es in dieser Studie durchgeführt wurde, lassen sich die Läsionen trotz teils polymorpher Konfiguration in der Regel scharf abgrenzen. Das Umgebungsrauschen führt hier zu keiner nennenswerten Beeinträchtigung der Beurteilbarkeit. Auch lässt sich in

der qualitativen Gegenüberstellung zu gesunden Probanden keine generalisiert sichtbare Signalanhebung des Myokards bei AFD-Patienten feststellen.

Es ist festzuhalten, dass es sich beim Late Enhancement um ein Spätzeichen der Kardiomyopathie bei M. Fabry handelt, dessen Auftreten mit hoher Wahrscheinlichkeit irreversibel und potenziell mit einer erhöhten Herzmasse sowie einem verminderten Therapieansprechen vergesellschaftet ist.

5.4 Wanddickenanalyse

Der direkte statistische Vergleich der LV-Wanddicke von AFD-Patienten und gesunden Probanden ist aufgrund der fehlenden Segmenteinteilung im Normalkollektiv nicht sinnvoll. Dennoch können als allgemeine Cut-Off-Werte für die enddiastolische Wanddicke nach dem Normalkollektiv von Sandstede et al. [81] für Männer 10,9 mm und für Frauen 8,4 mm festgelegt werden. Ab einer Wanddicke von 13 oder mehr mm wird von einer Hypertrophie im entsprechenden Segment ausgegangen [60]. Es handelt sich dabei um ein echokardiographisches Diagnosekriterium, welches bedingt durch die begrenzte Auflösung der Echokardiographie relativ hoch angesetzt ist. Im MRT ist die Ortsauflösung jedoch weit höher, so dass folglich tendenziell strengere Grenzen gesetzt werden können. Die MRT-Studien von Semelka [84] und Sipola [88] mit jeweils gesunden Kontrollpersonen bestätigen die Hypothese, dass in MRT-Studien mit hoher Auflösung bezüglich der EDWT geringere Cut-Off-Werte anzusetzen sind.

Der durch die Kontrollgruppe definierte Grenzwert wird durch die LE-positiven Männer in allen Abschnitten (Basis, Mitte, Spitze sowie inferior/inferolateral, anterior/anterolateral, septal) deutlich überschritten mit 11,7 bis 14,0 mm EDWT, so dass eine generalisierte LVH vorliegt. Die durchschnittliche EDWT LE-negativer Patienten liegt signifikant darunter mit 7,9 bis 11,1 mm ($p = 0,000$), jedoch mit einer Ausnahme immer noch über dem Durchschnittswert gesunder Probanden mit $8,0 \pm 1,5$ mm. Gestützt wird die Feststellung durch die positive Korrelation zwischen dem Nachweis eines LEs und der EDWT auf segmentaler Ebene ($p = 0,000$). Wie bereits bei der LVM korreliert auch die EDWT positiv mit dem Alter, passend zu einer mit dem Alter und der Erkrankungsdauer zunehmenden LV-Wandhypertrophie.

Die LV-Wanddicke in der Frauengruppe ist in etwa vergleichbar mit der LE-negativer Männer und überschreitet mit 8,2 bis 10,9 mm ebenfalls die Normgrenze. Dies ist ein Beleg für eine kardiale Beeinträchtigung heterozygoter Frauen durch M. Fabry, ein frühes und mit

hoher Wahrscheinlichkeit klinisch stummes Zeichen der Erkrankung. Moon fand bei AFD-Patienten höhere Wanddicken des linken Ventrikels von $15,3 \pm 5$ mm bei Männern und $11,3 \pm 4$ mm bei Frauen [64]. Es handelt sich hierbei in erster Linie um schwer erkrankte Patienten mit teils sehr ausgeprägtem LE im Schnitt von $6,7 \pm 5,1\%$ der LVM. Zusätzlich wurde die EDWT echokardiographisch bestimmt und ist nur bedingt vergleichbar aus den oben genannten Gründen.

Der Schwerpunkt der linksventrikulären Hypertrophie liegt eindeutig im Bereich der Herzbasis bis hin zur Mitte reichend, sowie in den septalen und inferior/inferolateralen Segmenten. 75,6% der hypertrophen Segmente von LE-positiven Männern liegen im Bereich von Basis und Mitte, bei LE-negativen Männern sogar 100%. Zwischen 70,9 und 90,0% aller hypertrophierten Segmente sind septal und inferior/inferolateral zu finden. Es findet sich zusätzlich eine positive Korrelation zwischen dem LE-Segmentscore und der zugehörigen Wanddicke basal, mittig und inferior/inferolateral (jeweils $p = 0,000$). Dieser Zusammenhang impliziert, dass die am häufigsten von den fibrotischen Myokardveränderungen beeinträchtigten Areale auch frühzeitig und schwerer als LE-freie Abschnitte hypertrophieren. Folgerichtig dazu sind LE-positive Patienten grundsätzlich stärker von der Hypertrophie betroffen. Nicht durch das Auftreten von LEs wird hingegen die eindeutige Beteiligung des Septums erklärt, da dort in keinem Fall eine gesteigerte Kontrastmittelaufnahme nachweisbar war. Die Ursache der septalen Wandverdickung bleibt somit ungeklärt.

Bereits die qualitative Verteilung der hypertrophen Segmente LE-positiver und LE-negativer Patienten im Vergleich spiegelt die weit ausgeprägtere kardiale Beeinträchtigung der erstgenannten Gruppe wider ($p = 0,000$): Es stehen sich hier 47,0 – 51,5% und 0,0 – 18,3% hypertrophierte Segmente der Herzbasis, –mitte und –spitze gegenüber. Noch auffälliger wird dieser Unterschied in der zirkulären Unterteilung in septal, anterior/anterolateral und inferior/inferolateral mit einer Hypertrophie von 45,5 – 53,0% versus 4,0 – 14,0% aller Segmente. Die unterschiedliche Verteilung in der longitudinalen und zirkulären Aufteilung kommt dadurch zustande, dass die zirkuläre Differenzierung dem Hauptverteilungsmuster der Hypertrophie am besten Rechnung trägt, da die Betonung ja auf die inferior/inferolateralen Segmente fällt, gefolgt vom Septum. Unter ERT reduziert sich die Gesamtzahl hypertrophierter Segmente im Männerkollektiv, was allerdings nur im Bereich der Herzspitze (LE-positiv, $p = 0,012$) bzw. septal (LE-negativ, $p = 0,007$) ein signifikantes Niveau erreicht. Ein sehr ähnliches Verteilungsmuster findet sich bei AFD-Frauen mit besonderem

Schwerpunkt auf der LV-Basis und dem Septum, wenn auch das Ausmaß der Hypertrophie hinter dem der Männergruppe zurückbleibt und LEs bei Frauen hier nicht nachweisbar sind. Dennoch ist der Grad der Hypertrophie bei Frauen durchaus mit dem LE-negativer Männer vergleichbar und unterstreicht erneut die gleichwertige Behandlungsbedürftigkeit. Eine signifikant geringere Wandverdickung septal und posterior bei Frauen, wie bei Linhart et al. beschrieben [51], ist hier nicht zu sehen. Septal beträgt die EDWT in beiden Gruppen 10,6 mm, die Differenz von 11,2 und 9,7 mm inferior/inferolateral zwischen Männern und Frauen erreicht keine statistisch relevante Größe. Der Anteil hypertrophierter Segmente ist zum Zeitpunkt der Baseline noch wesentlich geringer bei Frauen, nach einem Jahr ERT ist der Unterschied hingegen nicht mehr nachweisbar, bedingt durch eine Wanddickenabnahme im männlichen Kollektiv zum einen, durch eine geringfügige Wanddickenzunahme im weiblichen Kollektiv zum anderen.

Insgesamt zeigt sich unter ERT kein durchschlagender Befundwandel. Die EDWT in der LV-Mitte nimmt signifikant ab von $11,4 \pm 3,1$ auf $10,9 \pm 3,1$ mm ($p = 0,019$), während septal eine Zunahme von $10,6 \pm 3,4$ auf $11,2 \pm 3,5$ mm ($p = 0,022$) zu verzeichnen ist. Die Diskrepanz ergibt sich durch das unterschiedliche Therapieansprechen LE-positiver und LE-negativer Patienten. Während in der erstgenannten Gruppe lediglich eine Tendenz zur Abnahme besteht, nimmt die EDWT bei LE-negativen Männern in den Bereichen LV-Mitte und LV-Spitze ($p = 0,024$ und $0,020$) sowie septal und inferior/inferolateral ($p = 0,034$ und $0,021$) signifikant ab, was ein Ansprechen auf die Enzymsubstitution signalisiert. So überschreiten die durchschnittlichen Absolutwerte der EDWT in dieser Gruppe im Follow-up zwischen 6,7 und 10,5 mm weder das Hypertrophiekriterium von 13 mm noch den Cut-Off-Wert der gesunden Kontrollgruppe. Anders hingegen das LE-positive Kollektiv, welches basisnah noch eine allgemeine Hypertrophie von 13,8 mm besitzt, in den übrigen Abschnitten jedoch mit 11,2 bis 12,9 mm durchschnittlicher Wanddicke weiterhin über der Obergrenze gesunder Männer liegt. Die von Beck et al. beschriebene signifikante Wanddickenabnahme von initial 14 auf 11 mm innerhalb eines Jahres unter ERT mit Replagal[®] ($p < 0,05$) deckt sich mit den Ergebnissen bei LE-negativen Patienten [5]. Da sich die genannte Studie auf echokardiographische Untersuchungen stützt, ist der Anteil LE-positiver Patienten in diesem Kollektiv von 52 AFD-Patienten nicht bekannt, auch ist der Anteil weiblicher Patienten nicht aufgeschlüsselt. Im Frauenkollektiv zeigen sich neben einer Zunahme der EDWT basisnah um durchschnittlich 1 mm ($p = 0,037$) keine wesentlichen Veränderungen. Die EDWT überschreitet weiterhin in allen Bereichen den Cut-Off-Wert von 8,4 mm, so dass in dieser

Gruppe allenfalls ein stabiles Erkrankungsstadium postuliert werden kann. Ein möglicher Grund dafür ist einerseits die Auswahl symptomatischer und damit schwerer erkrankter Patienten aus der Gesamtheit der heterozygoten AFD-Frauen und andererseits die dadurch bedingt sehr geringe Patientenzahl.

Es lässt sich eine negative Korrelation zwischen der EDWT zur Baseline und der Wanddickenveränderung unter ERT (Delta EDWT) nachweisen ($p = 0,000$). Dies hat zur Folge, dass eine höhere EDWT vor Therapiebeginn eine geringere Wanddickenabnahme erwarten lässt und umgekehrt. Initial bereits stärker hypertrophierte Segmente besitzen also eine geringere Verbesserungstendenz und weisen auf ein gewisses Maß an Irreversibilität hin, was wiederum ein Argument für einen frühzeitigen Therapiebeginn darstellt. Möglicherweise sprechen stark hypertrophierte Segmente einfach später auf die ERT an, so dass nach einem Jahr noch keine signifikante Veränderung messbar ist. Der Langzeitverlauf der LV-Wanddicke unter ERT ist bereits Gegenstand weiterführender Studien.

5.5 Wandbewegungsanalyse

Als Cut-Off für die Diagnose einer Wandbewegungsstörung (WBS) wird hier ein Wert von 30% systolischer Kontraktilität im jeweiligen Segment angenommen. Götte et al. verwenden in ihrer MRT-Studie bei Infarktpatienten einen Grenzwert von 35% [36], der sich allerdings auf die Vorderwand bezieht. Da gerade im septalen Bereich eine geringere Wandbewegung anzunehmen ist und um falsch negativen Ergebnissen vorzubeugen, wurde hier eine entsprechend strengere Untergrenze gewählt. Das WT ist in den bewegungsgestörten Segmenten ohnehin so stark reduziert, dass auch die Wahl einer Grenze von 35% retrospektiv keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis gezeigt hätte.

Zunächst fällt bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs mit einer durchschnittlichen WT von 35,5 (septal) bis 70,4% (anterior/anterolateral) eine sehr hohe Standardabweichung ins Auge. Dies ist bedingt durch mehrere Faktoren: Wie man bereits an der eben genannten Streubreite erkennen kann, differiert die Kontraktilität der verschiedenen Segmente sehr stark. Den erwartungsgemäß größten Beitrag zur Pumpfunktion des linken Ventrikels liefern die mittleren und spitzennahen Bereiche mit 67,0 und 63,8% WT, sowie die freie LV-Wand (anterior/anterolateral und inferior/inferolateral) mit 70,4 und 60,9% WT. Basale und septale Bereiche treten im Vergleich dazu mit 39,8 und 35,5% WT in den Hintergrund. Im Normalkollektiv von Sandstede [81] findet sich ebenfalls eine hohe Standardabweichung von

21 bis 26%, was auf eine physiologisch hohe Streubreite hinweist, ein Sachverhalt, der im Gesamtpatientenkollektiv noch stärker zutage tritt. Die Ursache dafür bleibt unklar.

Allgemein ist die systolische Wandbewegung (WT) in allen Abschnitten durchschnittlich geringer als im Normalkollektiv mit $83,5 \pm 22,1\%$, was sich auch in allen Untergruppen fortsetzt. Erwartungsgemäß lässt sich eine negative Korrelation von Delta WT und Delta EDWT unter ERT nachweisen ($p = 0,000$), welche den engen Zusammenhang zwischen der morphologischen Wandverdickung und der Funktionsbeeinträchtigung belegt und welche auch hinsichtlich des Therapieansprechens von Bedeutung ist. So führt eine Zunahme der Wanddicke im Krankheitsverlauf konsekutiv zu Kontraktilitätsverlusten und umgekehrt unter Therapie. Diesen Zusammenhang bestätigt auch die negative Korrelation zwischen der EDWT und der entsprechenden Kontraktilität auf Segmentebene ($p = 0,000$). Im Männerkollektiv lässt sich zudem eine deutliche Korrelation zwischen einer Erhöhung der Herzmasse und dem Auftreten von Wandbewegungsstörungen in Baseline und Follow-up nachweisen ($p = 0,000$). Ebenso zeigt der allgemein signifikante Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und abnehmender systolischer Wandbewegung ($p = 0,000$) die Progredienz der Funktionsstörung mit dem Fortschreiten der Krankheit. Die Verknüpfung zwischen Alter und Kontraktilität konnte von Olivotto et al. in einem Kollektiv von HCM-Patienten nachvollziehen [74]. Auch wenn nach Olivotto die linksventrikuläre Kontraktilität nicht mit der Mortalität im Rahmen einer HCM korreliert, so ist dennoch eine Reduktion der Herzmasse und der EDWT grundsätzlich sinnvoll, da diese mit einem gehäuftem Auftreten von Wandbewegungsstörungen vergesellschaftet ist, was die positive Korrelation der beiden Parameter im männlichen Patientenkollektiv zu beiden Untersuchungszeitpunkten unterstreicht ($p = 0,009$ und $0,016$). In einer echokardiographischen Studie an Infarktpatienten wiesen Götte et al. eine positive Korrelation zwischen der systolischen Wanddickenveränderung und der resultierenden Ejektionsfraktion nach, während letztere jedoch nicht mit der Anzahl der bewegungsgestörten Areale in Zusammenhang stand [36]. Dies spiegelt jedoch lediglich die Tatsache wider, dass die EF nicht ausreichend sensitiv zur Detektion umschriebener Myokardwandveränderungen ist, da die globale Herzfunktion erst als letzter Parameter im Erkrankungsverlauf abfällt und somit als früher Indikator ungeeignet ist.

Dahingegen ist bereits der qualitative Nachweis eines LE mit einer insgesamt reduzierten WT vergesellschaftet, zunächst unabhängig von der genauen Lokalisation und dem LE-Volumen. Die durchschnittliche Kontraktilität ist bei LE-positiven Patienten signifikant geringer als in der LE-negativen Vergleichsgruppe. Somit stellt der Nachweis eines LE einen zusätzlichen

Risikofaktor für das Auftreten von WBS dar ($p = 0,055$ und $0,009$). Bei LE-positiven Patienten treten in der Baseline gehäuft WBS auf im Mittel mit 31,3% bewegungsgestörten Segmenten im Vergleich zu LE-negativen Patienten mit 23,8%. Der Schwerpunkt liegt hier eindeutig in der linksventrikulären Basis bzw. septal, wo sich mit Abstand die meisten hypokinetischen Areale befinden gefolgt von den inferior/inferolateralen Myokardabschnitten. Die basale und inferior/inferolaterale Häufung korrespondiert gut mit dem LE-Segmentscore ($p = 0,000$ und $0,023$), so dass mit steigenden Scores auch mit einem vermehrten Auftreten von WBS oder zumindest einer Abnahme der WT zu rechnen ist. Unter den AFD-Patientinnen entspricht die Verteilung der WBS weitgehend der der männlichen Vergleichsgruppe, allerdings werden Bewegungsstörungen in dem mittleren und inferior/inferolateralen LV-Wandabschnitten erst in fortgeschrittenen Stadien manifest. Das Ausmaß der Kontraktilitätsstörungen besonders basal ist mit dem LE-negativer Männer durchaus vergleichbar und ist daher ein ernstzunehmender Befund, der wiederum die Behandlungsbedürftigkeit der AFD-Patientinnen unterstreicht.

Bogaert et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen bei Patienten mit HCM in der Form, dass als funktionelles Korrelat zu LE-positiven Myokardbereichen eine regionale Wandfunktionsstörung auftritt [8]. Das Phänomen erklärt sich aus der histologischen Zusammensetzung der Geweberegionen mit spätem Kontrastmittelenhancement: vermehrte Fibrosierung des Gewebes führt zu einem Kontrastmitteldepot mit nachfolgend sichtbarem LE und funktionell zu einer Abnahme der kontraktilen Einheiten und der damit verbundenen hypokinetischen WBS [67]. Entsprechendes konnten Tandri et al. beobachten bei Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Dysplasie (ARVD), einer relativ seltenen Erkrankung aus dem Formenkreis der Kardiomyopathien. Hier traten bei 6 von 8 Patienten WBS in LE-positiven Myokardbereichen auf, korrespondierend mit einem fibrotischen und damit funktionslosen Ersatz der geschädigten Myozyten [93]. Beim Versuch der Quantifizierung der LE-Volumina von HCM-Patienten wiesen Choudhury et al. eine negative Korrelation zwischen LE-Ausmaß und WT nach, so dass aus steigenden Fibrosevolumina eine verminderte Kontraktilität resultiert [19]. In einer Gruppe von KHK-Patienten stellten Bülow et al. ebenfalls eine enge Beziehung fest zwischen dem LE-Score als Mittel zur Quantifizierung der LE-Volumina und dem dazugehörigen segmentalen Wallmotion-Score und postulierten einen Kausalzusammenhang [13]. Allerdings kann hier kein direkter Vergleich erfolgen, da die messbaren LE-Volumina bei KHK mit $27 - 30 \text{ cm}^3$ um ein Vielfaches höher sind als bei AFD-Patienten. In einer weiteren Studie an Infarktpatienten

dokumentierten Ugander et al. einen engen Zusammenhang zwischen der mittels LE qualitativ bestimmten Infarkttransmuralität und der dazugehörigen Wanddicke bzw. Kontraktilität, d.h. je ausgedehnter das LE- und damit das Infarktareal, desto dünner ist die Wand und desto geringer ist die systolische Wanddickenveränderung mit einem Funktionsminimum bei einem Ausmaß von bis zu 50% der LV-Wand [94].

Somit decken sich die Resultate unserer Untersuchungen insgesamt gut mit den bisher veröffentlichten Ergebnissen in Patientenkollektiven mit verwandten Herzerkrankungen und mit denen von KHK-Patienten.

Nach einjähriger ERT ist im LE-negativen Männerkollektiv eine signifikante Zunahme der WT in allen Bereichen zu verzeichnen, während bei LE-positiven Patienten die Zunahme nur apikal statistische Signifikanz erreicht und basal sogar eine geringe Abnahme messbar wird. Grundsätzlich weist die signifikant positive Korrelation zwischen fehlendem LE und einer Verbesserung der WT auf einen bereits von Bülow [13] postulierten Kausalzusammenhang der Faktoren hin. Eine Verbesserung der WT unter Therapie findet hauptsächlich in Segmenten ohne LE-Nachweis statt.

Weiterhin bedeutet die negative Korrelation zwischen WT zur Baseline und Delta WT unter ERT, dass eine umso stärkere Verbesserung der WT unter Therapie zu erwarten ist, je ausgeprägter das Kontraktilitätsdefizit in der Erstuntersuchung ist, so dass in diesem Bereich auch schwerer betroffene Patienten profitieren können. Die systolische Kontraktilität kommt somit als möglicher Prognosefaktor in Frage.

In beiden Untergruppen, LE-positiv und -negativ, kann unter ERT ein Trend zur Abnahme der Anzahl bewegungsgestörter Segmente beobachtet werden, welcher bei LE-negativen Patienten deutlicher ausgeprägt ist mit einer Reduktion auf letzten Endes 14,4% bewegungsgestörte Segmente. So erreicht im Follow-up die Differenz zwischen den genannten Gruppen ein signifikantes Niveau ($p = 0,015$). Vor allem in den basalen, mittleren und septalen Wandabschnitten unterscheiden sich die beiden Kollektive, indem in diesen Bereichen im Follow-up bei LE-positiven Patienten trotz ERT signifikant mehr bewegungsgestörte Segmente nachweisbar sind (jeweils $p < 0,010$) als in den entsprechenden Arealen LE-negativer Patienten. Allein bei Patienten ohne LE-Nachweis erreicht die Reduktion der WBS in der LV-Mitte und septal ein signifikantes Niveau ($p = 0,014$ und $0,007$). Hier offenbart sich erneut ein vermindertes Therapieansprechen bei LE-positiven Patienten im direkten Vergleich. Trotzdem zeigt nur ein geringer Anteil der

bewegungsgestörten Areale ein LE im gleichen Segment. Dies ist z.B. basal nur bei 3 von 31 und mittventrikulär bei einem von 11 WBS-Segmenten der Fall, so dass kein unmittelbarer Zusammenhang auf Segmentebene abgeleitet werden kann. Allerdings kann bei einer positiven Korrelation des LE-Segmentscores im Basis- und Septumbereich ($p = 0,004$ und $0,003$) zumindest von einer Beeinflussung der systolischen Kontraktilität durch benachbarte fibrotische Areale ausgegangen werden. So stellt die Ermittlung des LE-Segmentscores eine Möglichkeit dar, das Risikopotential für WBS in den jeweiligen Ventrikelabschnitten zu quantifizieren.

Stellt man männliche und weibliche AFD-Patienten direkt gegenüber, so besitzt das Frauenkollektiv eine grundsätzlich signifikant höhere Kontraktilität in allen Segmenten der Erstuntersuchung, die unter ERT in den meisten Segmenten mindestens stabil bleibt. Im Follow-up ist dieser Unterschied nur noch im mittleren Abschnitt des linken Ventrikels signifikant ($p = 0,011$). Dies ist bedingt durch eine teils starke Verbesserung des Männerkollektivs unter Therapie, andererseits aber auch durch eine signifikante Abnahme der WT basal um 28,5 Prozentpunkte ($p = 0,032$) in der weiblichen Gruppe, analog zu den Veränderungen in der LE-positiven Männergruppe. Gleichzeitig nimmt der Anteil bewegungsgestörter Segmente inferior/inferolateral zu von 0 auf 16,7% ($p = 0,046$). Da unter ERT kein LE neu auftritt, kann eine direkte Verknüpfung zunächst ausgeschlossen werden. Es bleibt jedoch die Vermutung, dass WBS nicht nur Folgeerscheinungen eines LE sein können, sondern unter Umständen auch Frühererscheinungen vor einer LE-Manifestation sind.

Insgesamt zeichnet sich unter den AFD-Patientinnen ein Trend zur Zunahme der Wandhypertrophie und der WBS ab, was erneut ein wichtiges Argument für ihre Therapiebedürftigkeit liefert.

5.6 Variabilitätsstudie

Ziel dieses Abschnittes der Arbeit ist der Nachweis der Reproduzierbarkeit der manuellen Planimetrie von LE-Arealen im Myokard des linken Ventrikels bei Mehrfachuntersuchungen eines Untersuchers (Intrauntersucher-Variabilität) bzw. Analyse durch einen Alternativuntersucher (Interuntersucher-Variabilität). Anders als bei bisher durchgeführten Studien handelt es sich in unserem Patientenkollektiv um vergleichsweise kleine und fleck- bis streifenförmige Areale mit angehobener Signalintensität, was zu Recht die Frage aufwirft, ob die Genauigkeit der von uns gewählten Analysemethode mittels ARGUS hinreichend ist. Unsere Ergebnisse bestätigen dies und gehen noch darüber hinaus. Laut Bogart et al. führt die

besondere Form der LEs bei Patienten mit M. Fabry nicht zu einer Beeinträchtigung der Auswertbarkeit von Kardio-MRTs [8]. In mehreren Studien wurde bereits der Versuch einer LE-Quantifikation in infarziertem Myokard an Patienten mit KHK gemacht, wobei in diesen Fällen die quantifizierten Areale im Schnitt größer waren ($14 \pm 6\%$ des LV bzw. 27 ± 27 ml) [13,56]. Auch Setser et al. evaluierten in einem Kollektiv von 18 KHK-Patienten die quantitative Analyse der LE-Areale [85]. Hier werden nur sehr geringe Abweichungen zwischen Wiederholungs- bzw. Alternativuntersuchungen von -1% und 3% beschrieben, obwohl die Quantifizierung der LE-Areale bei KHK durch die sehr variable Morphologie relativ anspruchsvoll ist.

In beiden von uns untersuchten Fällen stimmen die Ergebnisse der Analysen mit hoher Genauigkeit überein. Der Reproduzierbarkeitskoeffizient liegt in der erstgenannten Studie bei $\pm 2,4\%$, wohingegen unsere Ergebnisse einen Koeffizienten von $\pm 0,3\%$ liefern. So lässt sich zweifellos folgern, dass die manuelle Planimetrie selbst kleiner LE-Areale eine kleine Variabilitätsbreite bei Mehrfachuntersuchungen durch einen Auswerter bzw. bei unterschiedlichen Auswertern besitzt. Daher erlaubt sie eine quantitative Auswertung eben dieser Bereiche verknüpft mit einer hohen Reliabilität.

Die Zunahme der Ungenauigkeit in der Follow-up-Untersuchung ist im Wesentlichen auf die geringere Anzahl der untersuchten Patienten zurückzuführen. Eine Zunahme der Abweichungen tritt weder bei besonders großen noch bei sehr kleinen Läsionen auf. Die Volumenzunahme der LE-Areale zwischen Baseline und Follow-up entspricht dem allgemeinen Trend des Gesamtkollektivs. Aufgrund der guten Reliabilität der Ergebnisse kann ein untersucherbedingter systematischer Fehler ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der Funktionsuntersuchung des linken Ventrikels wurde auf eine gesonderte Variabilitätsanalyse verzichtet, da die gute Reproduzierbarkeit von Funktionsanalysen des linken Ventrikels bereits durch mehrere Studien hinreichend belegt ist. Sandstede et al. untersuchten z.B. 36 gesunde Probanden mittels Cine-GRE-Sequenzen mit Atemanhaltetechnik und erhielten so Variabilitätskoeffizienten innerhalb eines Untersuchers zwischen $1,8$ und $5,9\%$ bzw. für die Interuntersucher-Variabilität Koeffizienten zwischen $1,5$ und $3,1\%$ [81]. Lorenz et al. überprüften ein großes Kollektiv von 57 gesunden Probanden und erhielten Intra- und Interuntersuchervariabilitäten von $5-6\%$ [54]. In jeweils kleineren Gruppen von 10 und 11 Probanden erreichten Rominger [79] bzw. Semelka [84] bei der Funktionsanalyse bis zwischen $4,5$ und $10,2\%$ bzw. $4,4$ und $5,3\%$ Abweichung der Werte im

intra- und interindividuellen Vergleich. Tabelle 18 zeigt eine Übersicht und Gegenüberstellung der ausgewählten Studien.

Studie	Intrauntersucher-Variabilität	Interuntersucher-Variabilität	n	Bemerkungen
Sandstede (2000)	1,8 ± 1,4% bis 5,9 ± 3,2%	1,5 ± 0,9% bis 3,1 ± 1,3%	36	Cine-MRT (GRE) Atemanhaltetechnik
Lorenz (1999)	5 – 6%	5 – 6%	57	Cine-MRT Atemanhaltetechnik
Rominger (2000)	4,5 – 10,2%	4,5 – 10,2%	10	Cine-MRT (FLASH) Atemanhaltetechnik
Semelka (1990)	5,3 ± 3,9% bis 5,2 ± 4,4%	4,4 ± 2,5%	11	Cine-MRT (GRE)

Tabelle 18: Übersicht der Variabilitätsstudien bezüglich der Funktionsanalyse des linken Ventrikels mittels MRT [54,79, 81,84].

Diese Studien belegen, dass die MRT-Funktionsanalyse des linken Ventrikels mittels manuell eingezeichneter Grenzen hinreichend genau für Verlaufsuntersuchungen ist. Eine systematische Beeinflussung der Ergebnisse durch zu große Variabilitäten kann somit weitgehend ausgeschlossen werden.

5.7 Limitationen

5.7.1 GRE versus SSFP

Sowohl zur morphologischen Darstellung (Cine) als auch für die LE-Bildgebung wurden im Rahmen dieser Studie 2D-GRE-Sequenzen verwendet. Mittlerweile werden zu diesem Zweck zunehmend SSFP-Sequenzen herangezogen, die den Vorteil eines höheren Kontrast- und Signal-zu-Rausch-Verhältnisses im Vergleich zu GRE-Sequenzen besitzen [97]. Zu Studienbeginn stellten jedoch GRE-Sequenzen die beste verfügbare Aufnahmetechnik mit gleichzeitig hoher Geschwindigkeit und guter Auflösung dar. Darüber hinaus sind sie geringer anfällig für Bewegungsartefakte, welche in SSFP-Sequenzen häufig problematisch sind. Im Vergleich verschiedener Abbildungstechniken konnte Bülow keine Unterschiede hinsichtlich der visuellen Quantifizierung von Late Enhancements nachweisen [13]. So wurden die in der Baseline verwendeten Protokolle im Follow-up beibehalten, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu garantieren.

5.7.2 Manuelles Tracing

Eine mögliche Fehlerquelle stellt die Wanddickenanalyse und Volumetrie nach manuellem Tracing der Wandstrukturen dar. So ist die Ventrikelwand insbesondere in den apikalen Segmenten bedingt durch Anschnittphänomene mit einer gewissen Randunschärfe behaftet, was die exakte Demarkierung erschwert. Als weitere Schwierigkeit kommt hinzu, dass in der Enddiastole die myokardialen Trabekel gut vom restlichen Muskelgewebe zu differenzieren sind, während hingegen in endsystolischen Phasen eine Abgrenzung der trabekulären Strukturen vom Restmyokard häufig nur sehr schwer bis gar nicht möglich ist. So wird gelegentlich Papillarmuskelgewebe in die Berechnung der Wanddicke fälschlicherweise miteinbezogen, was zu einer Zunahme der systolischen Wanddicke und konsekutiv zu einem Anstieg der systolischen Wanddickenzunahme führt. Da diese Faktoren jedoch die Untersuchungsergebnisse aller Probanden im gleichen Maße beeinflussen, hat dieser systematische Fehler keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit weder intra- noch interindividueller Testergebnisse. Eine wesentliche Voraussetzung ist natürlich eine Auswertung durch ähnlich erfahrene Auswerter nach einem standardisierten Verfahren, im Idealfall sogar durch den gleichen Untersucher wie in dieser Studie.

Eine Alternative zum manuellen Tracing stellt z.B. die halbautomatische Volumetrie über die Addition benachbarter Voxel mit ähnlichem Signalverhalten dar [47]. Zunächst scheint dieses Verfahren eine beschleunigte und genauere Befundung zu versprechen. Die klinische Anwendung aber zeigt, dass „halbautomatisch“ eben doch zumindest eine Plausibilitätskontrolle in zweiter Ebene erfordert und in vielen Fällen auch eine Nachbearbeitung nach sich zieht, so dass diese Technik aufgrund der komplizierten Algorithmen eben nur von sehr erfahrenen Anwendern auch tatsächlich gewinnbringend eingesetzt werden kann. Hier besteht sicherlich weiterer Forschungsbedarf.

Dem stehen zum aktuellen Zeitpunkt diverse Stärken des manuellen Tracings gegenüber wie etwa einfache Korrekturmöglichkeit mit gleichzeitiger Plausibilitätskontrolle in einem Schritt. Die gute Reproduzierbarkeit wurde bereits in mehreren Studien [56,84] wie auch hier in Kapitel 4.5 belegt. Auch François et al. zeigten im Tiermodell, dass die manuelle Segmentation der (semi-)automatischen bezüglich der Genauigkeit und Übereinstimmung mit Autopsieergebnissen überlegen ist [32]. In Kombination mit ausreichender Erfahrung bleibt daher die manuelle myokardiale Markierung der Goldstandard zur kardialen Funktionsanalyse mittels MRT [9,79,83].

5.7.3 Segmenteinteilung

Bezüglich der Unterteilung des linksventrikulären Myokards wurde auf die von der American Heart Association empfohlene Einteilung in 17 Segmente zurückgegriffen [15]. Die Herzspitze wird in diesem Modell als 17. Segment aufgeführt, welches in dieser Studie jedoch bei der Beurteilung der Wanddicke nicht berücksichtigt wurde. Dies hat in erster Linie technische Gründe: Die verwendete Software ARGUS der Firma Siemens benötigt zur Wanddickenanalyse zirkuläre Begrenzungen endo- und epikardial und ist nicht ausgelegt für die Bearbeitung von Längsachsenschnitten, wie es zur Beurteilung der Herzspitze notwendig wäre. Darüber hinaus befinden sich die für M. Fabry besonders relevanten Herzabschnitte dorsolateral im Bereich der freien Ventrikelwand, die Hypertrophie ist in den meisten Fällen konzentrisch und gleichmäßig verteilt. Eine isolierte Hypertrophie bzw. Schädigung der Herzspitze bei M. Fabry ist bislang nicht beschrieben. Die klinisch geringe Relevanz und die technisch begrenzten Möglichkeiten führten somit zum Wegfallen des Segmentes 17, ein wesentlicher Informationsverlust ist dadurch jedoch nicht zu erwarten.

5.7.4 Follow-up-Untersuchungen

Ein bekanntes und nur schwer zu behebendes Problem bei relativ seltenen Erkrankungen sind geringe Untersuchungszahlen aufgrund des kleinen Patientenkollektivs, was sich bei Verlaufskontrollen noch verstärkt. Auch dieser Studie lagen bis zum Zeitpunkt der Auswertung nur die Datensätze von 25 Patienten vor und nach einjähriger Enzymersatztherapie vor. Außerdem fehlen Nachuntersuchungen von Patienten ohne Therapie, so dass nicht klar ist, wie sich die fibrosierten Areale verhalten, die im MRT als Late Enhancement sichtbar werden, ob z.B. irgendwann eine Art Maximum erreicht ist oder ob es spät zu einer diffusen Fibrosierung kommt.

Bislang gibt es nur Einzelfallbetrachtungen von Patienten, bei denen die Krankheit erst sehr spät erkannt wurde und die somit ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen. Allerdings fehlt in diesen Fällen dann ebenfalls der Verlauf, da die Krankheit ja zuvor nicht als solche erkannt worden ist. Eine systematische Gegenüberstellung mittels placebokontrollierter Studien wurde im Rahmen der Medikamentenzulassung bereits durchgeführt [4,82], die aber den Langzeitverlauf ohne Therapie weitgehend vernachlässigen. Nach dem Wirksamkeitsnachweis ist es ethisch nicht mehr vertretbar, einzelnen Patienten zu Kontrollzwecken eine wirksame Therapie vorzuenthalten. Daher sollten im Idealfall neben den Patienten unter Therapie auch diejenigen in regelmäßigen Abständen verlaufskontrolliert werden, die – aus

welchen Gründen auch immer – keine Therapie erhalten. So könnte der Krankheitsverlauf ohne therapeutisches Eingreifen noch besser verstanden und die Wirkung der Agalsidase-Substitution objektiviert werden. Zunächst wird von einem Therapieerfolg ausgegangen, wenn kein Progress bzw. keine neuen Läsionen unter Therapie hinzukommen.

5.7.5 Begleiterkrankungen

Bisher wird davon ausgegangen, dass die in der Kardio-MRT gefundenen Veränderungen durch die Grunderkrankung M. Fabry hervorgerufen werden. Grundsätzlich jedoch ist eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch andere ggf. zusätzliche kardiale Erkrankungen möglich. Ein Ausschluss einer koronarischämischen Erkrankung erfolgte mittels ausführlicher Anamnese und Echokardiographie. Zudem wurden serologische Verlaufsuntersuchungen durchgeführt, die keine Erhöhung der Herzenzyme oder der Kreatinkinase zeigten. Ein endgültiger Ausschluss einer KHK mittels Herzkatheter oder Kardio-CT erfolgte jedoch nicht, gehört allerdings auch nicht zu den Standarduntersuchungen bei M. Fabry, obwohl Beschwerden in Form von Angina pectoris bei etwa der Hälfte aller Patienten zu finden sind [75]. Die wahre Inzidenz einer KHK bei Fabry-Patienten ist somit bislang unklar. Moon et al. konnte in seinem Kollektiv zumindest bei einem Teil der Fabry-Patienten mit LE angiographisch eine koronare Ursache ausschließen [64]. Des Weiteren unterscheiden sich die Morphologie und die Verteilung der LE-Areale deutlich von den Veränderungen ischämischer Ursache und anderer seltenerer Kardiomyopathien, so dass zum einen eine Koinzidenz sehr unwahrscheinlich ist und zum anderen eine Differenzierung anhand des charakteristischen Erscheinungsbildes möglich ist.

Der bisherige Goldstandard zum Ausschluss einer KHK stellt die Koronarangiographie dar, welche aber eine wesentlich invasive Maßnahme darstellt und z.B. bei kardial asymptomatischen Frauen und Kindern sicher nicht indiziert ist. Vielfach ist selbst bei symptomatischen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung letztendlich ebenfalls unmöglich, da aufgrund der renalen Beeinträchtigung auf eine Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Angiographie verzichtet werden sollte. So bleibt als praktikable Lösung der hier praktizierte Ansatz bestehend aus einer Kombination von Anamnese, serologischer Untersuchung und Echokardiographie.

5.7.6 Definition der linksventrikulären Hypertrophie

Als problematisch stellt sich die Definition einer linksventrikulären Hypertrophie heraus. Es existieren unterschiedliche Kriterien für die jeweiligen Untersuchungsmodalitäten wie Echokardiographie und Kardio-MRT. Bei Letzterem differieren die Normwerte linksventrikulärer Funktionsparameter zusätzlich zwischen den einzelnen Sequenzen, so dass bislang keine einheitliche und allgemein gültige Definition besteht. Verschiedene Autoren und Arbeitsgruppen greifen daher auf differente Referenzwerte zurück. In echokardiographischen Untersuchungsreihen von Maron et al. wird von einer LVH ausgegangen, sobald die enddiastolische Wanddicke in den lateralen LV-Wandabschnitten eine Dicke von 13,1 mm überschreitet [58], auch McKenna und Sachdev setzen als Obergrenze der EDWT anterior, septal und posterior einen Wert von 13 mm an [60,80] als Hauptkriterium neben weiteren Nebenkriterien zur Diagnose einer Hypertrophie. Diese Grenzwerte sind insgesamt sehr hoch gegriffen und resultieren aus der geringen Auflösung der Sonographie, einer Limitation, die für MR-Untersuchungen nicht zutrifft. Daher wird im Rahmen dieser Studie zur Vergleichsbeurteilung das jeweilige obere Limit des 95%-Konfidenzintervalls des gesunden Vergleichskollektivs von Sandstede [81] mit 10,9 mm bzw. 8,4 mm für Männer bzw. Frauen herangezogen.

Für die Diagnose einer LVH wird allerdings ohnehin nicht die lokale und damit nur eingeschränkt aussagekräftige Wanddicke verwendet, sondern die LV-Masse in Bezug auf die Körperoberfläche. Auch hier gibt es keine einheitlichen Referenzgrößen. Linhart greift bei der Normalisierung der LV-Masse beispielsweise statt auf die Körperoberfläche auf die Körpergröße in der 2,7. Potenz zurück, wonach als Obergrenze bei Männern respektive Frauen 50 und 47 $\text{g/m}^{2,7}$ anzusetzen sind [51]. Diese in der Literatur gelegentlich zu findende Definition basiert auf den Ergebnissen echokardiographischer Studien von de Simone et al., nach denen die Abhängigkeit der LV-Masse von der körperlichen Statur am besten durch die Körpergröße^{2,7} wiedergegeben wird [23]. Statistisch kommt die Normalisierungsvariante allerdings nur zum Tragen beim Vergleich besonders adipöser Probanden und kleiner Kinder, was in dieser Studie keine Relevanz besitzt. Somit stellen die Referenzwerte aus dem zuvor bereits erwähnten Normalkollektiv erneut eine zuverlässige und sinnvolle Grundlage auch für die LV-Masse dar, da sie zudem in guter Übereinstimmung mit weiteren Publikationen steht, wie z.B. von Alfakih [1].

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden aus einem Kollektiv von 48 Patienten mit genetisch diagnostiziertem M. Fabry 25 Patienten (21 Männer, 4 Frauen) im Alter von 18 bis 55 Jahren systematisch kontrolliert vor und nach einem Jahr Enzyersatztherapie mit Fabrazyme®. Die Untersuchung erfolgte mittels kontrastmittelgestützter MRT des Herzens mit nachfolgender Analyse der morphologischen und funktionellen Parameter.

Vor Therapiebeginn ist bei 50% aller Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie messbar, verbunden mit einer erhöhten enddiastolischen Wanddicke. Die LV-Masse beträgt initial im Männer- bzw. Frauenkollektiv $97,8 \pm 24,8 \text{ g/m}^2$ bzw. $95,2 \pm 23,9 \text{ g/m}^2$. Unter ERT nimmt diese im Schnitt um 3,6 bis 10,3% ab, allerdings nach 12 Monaten noch nicht signifikant. Die Wanddicke verändert sich nicht signifikant. Auch die linksventrikulären Volumina EDV und ESV sind im Vergleich zum Normalkollektiv teils signifikant erhöht, was allgemein unter Therapie mäßig rückläufig ist. Die Kontraktilität wird durch die systolische Wanddickenzunahme segmental ausgedrückt und erweist sich insgesamt erniedrigt, es treten zum Teil ausgedehnte Wandbewegungsstörungen auf, die unter Therapie rückläufig sind, wenn auch noch nicht im signifikanten Bereich. Hauptsächlich bei Patienten ohne LE-Nachweis wird eine Zunahme der Kontraktilität verzeichnet. Im Männerkollektiv ist zusätzlich eine verminderte Ejektionsfraktion sichtbar als Hinweis auf eine nunmehr globale Funktionseinschränkung, die nach ERT signifikant regredient ist mit einem Anstieg der EF von vormals $60,9 \pm 5,5\%$ auf $64,4 \pm 5,4\%$. Die Pumpfunktion des linken Ventrikels ist im Frauenkollektiv konstant im Normalbereich. Doch auch hier ist eine erhöhte Herzmasse tendenziell mit einer Abnahme der EF vergesellschaftet. Ein für M. Fabry typisches LE in der linksventrikulären Seitenwand lässt sich bei 11 von 21 untersuchten Männern darstellen und macht durchschnittlich $1,9 \pm 1,8\%$ der LV-Masse aus. Das Volumen nimmt oft auch unter Therapie noch signifikant zu, ein Rückgang wird in keinem Fall erreicht. Ein neues Auftreten wird unter ERT nicht beobachtet, ebenfalls ist kein LE im weiblichen Kollektiv sichtbar.

Gerade diese Form einer myokardialen Narbenbildung stellt aufgrund der Irreversibilität und der engen Verknüpfung mit weiteren kardialen Funktionsparametern scheinbar eine Art Risikofaktor dar. Das Vorhandensein eines LE macht das Auftreten von Wandbewegungsstörungen wahrscheinlicher bei gleichzeitig durchschnittlich erhöhter LV-Masse. Je höher der LE-Score, desto höher ist die segmentale Wanddicke und desto geringer die lokale Kontraktilität, desto geringer ist aber auch die zu erwartende Wanddickenreduktion unter ERT. Das Late Enhancement stellt ein Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung dar und

entspricht somit einem Indikator für ein möglicherweise vermindertes oder zumindest verzögertes Therapieansprechen. Entsprechend der mit dem Alter eindeutig zunehmenden Erkrankungsschwere sind LE-positive Patienten im Schnitt mit 44 ± 7 Jahren 10 Jahre älter als LE-negative. Das Alter spielt jedoch hinsichtlich des Therapieansprechens keine ersichtliche Rolle. Aussagekräftiger ist die Erkrankungsschwere selbst, da es Hinweise auf eine Art „point of no return“ gibt, ab welchem die therapeutischen Effekte der ERT zumindest aus kardialer und renaler Sicht nur noch gering ausgeprägt sind.

Eine besondere Bedeutung kommt der LV-Masse zu, die zum einen bereits in frühen Krankheitsstadien messbar erhöht ist und zum anderen gut mit der klinischen Erkrankungsschwere korreliert. Darüber hinaus kommt es mit steigender Hypertrophie zu einem Anstieg der endsystolischen und –diastolischen Füllungsvolumina in Verbindung mit Wandbewegungsstörungen und einer verminderten Ejektionsfraktion im Sinne einer letzten Endes globalen Funktionsstörung. Eine erhöhte LV-Masse, das Auftreten eines LE, Wandhypertrophie und Wandbewegungsstörungen zeigen eine ähnliche Entwicklungsrichtung und sind aus oben genannten Gründen als Risikofaktoren zu werten.

Die Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die linksventrikuläre Hypertrophie ist bei Frauen erwartungsgemäß geringer ausgeprägt aber dennoch deutlich pathologisch. Demzufolge besitzt auch die Wandhypertrophie ein geringeres Ausmaß bei ähnlicher Verteilung und bleibt im Gegensatz zum Männerkollektiv auf hohem Niveau stabil. Auch bezüglich der globalen Funktionsparameter wie den Ventrikelvolumina und der Ejektionsfraktion ist keine signifikante Abweichung vom Normalkollektiv festzustellen. Im Vergleich ist auch die regionale Kontraktilität bei Patientinnen nicht so stark beeinträchtigt, dennoch ist das Auftreten von Wandbewegungsstörungen und deren Ausmaß durchaus vergleichbar mit dem bei männlichen Patienten. Ein Late Enhancement ist hingegen bei keiner Patientin zu diagnostizieren. Bemerkenswerterweise liegt das durchschnittliche Alter der untersuchten Frauen mit 44 ± 7 Jahren im Schnitt über dem der Männer. Im Wesentlichen wird dies verursacht durch den verzögerten Krankheitsbeginn bei heterozygot Erkrankten, der allerdings keine Aussage über den Schweregrad erlaubt. Weiterhin besteht die Tendenz der Zunahme von Wanddicke und Wandbewegungsstörungen, was auf eine progressive Erkrankung hinweist. So besteht in Zusammenschau der Ergebnisse und nicht zuletzt auch unter Berücksichtigung des klinischen Bildes durchaus auch für Frauen eine Behandlungsindikation. Diesbezüglich und zur Evaluation langfristiger Therapiefolgen sind weitere Studien mit großen Patientenkollektiven unerlässlich und bereits in der Durchführung.

7 Ausblicke

Über die hier gezeigten Ergebnisse hinaus besteht weiterhin Forschungsbedarf bezüglich der Fabry-Kardiomyopathie. Offene Punkte ergeben sich unter anderem bezüglich des langfristigen Verlaufs. So bleibt ungeklärt, ob sich die hier und in anderen Studien bereits abzeichnenden Trends im weiteren Verlauf fortsetzen oder ob noch andere, bislang unbekannte Effekte zutage treten. Die hier untersuchten Patienten weisen jeweils das typische Bild eines M. Fabry auf mit Befall mehrerer Organe. Ob jedoch auch Patienten mit der sogenannten „kardialen Variante“ von einer ERT profitieren können, ist weiterhin unklar. Nicht zuletzt liegt das auch an der hohen Dunkelziffer dieser zumeist nicht erfassten Fabry-Fälle, wie eingangs angedeutet. Nur eine systematische und breiter angelegte Untersuchung wird diese Frage beantworten können. Zudem ist auch die Ursache bei organbeschränkten Varianten und bei „late onset“-Varianten noch nicht geklärt. Denkbar wäre eine organspezifisch unterschiedliche α -GAL-Aktivität oder eine mit zunehmendem Alter abnehmende Enzymaktivität. Zumindest zeigt der klinische Verlauf heterozygot erkrankter Frauen, dass das klinische Bild der (Rest-)Enzymaktivität weit vorausgehen kann. Womöglich ist die Messung der Gesamtaktivität der α -GAL bei Frauen insgesamt wenig aussagekräftig, da die zufällige x-Inaktivierung in den verschiedenen Gewebearten sehr unterschiedlich sein kann. Daher bleibt die genetische Analyse und das systematische Screening in betroffenen Familien häufig das einzig zuverlässige Diagnostikum. Auch in Risikogruppen mit Erkrankungen wie Niereninsuffizienz oder hypertropher Kardiomyopathie unklarer Ätiologie kann eine zielgerichtete Diagnostik Indexfälle aufdecken [17,72], um diese einer bestmöglichen Therapie zuführen zu können. Das ist insbesondere unter dem Gesichtspunkt von Bedeutung, dass z.B. β -Blocker und Calciumkanalantagonisten bei M. Fabry kontraindiziert sein können begründet durch eine unter Umständen noch latente kontraktile Dysfunktion, während ACE-Hemmer zusätzlich einen positiven Einfluss auf die ggf. verminderte Nierenfunktion haben können.

Ein optimales Mittel zur Kontrolle stellt hier das MRT dar als nicht invasiver und strahlungsfreier Goldstandard zum Monitoring der Herzfunktion. Auch hier gibt es noch eine Fülle an neuen Ansätzen für zusätzliche Untersuchungsstrategien. Beispielsweise versuchten Sipola et al. mittels Tissue-tagging die 3D-Beurteilung des linken Ventrikels zu optimieren [88], ein vielversprechender Ansatz, der der Annahme Rechnung trägt, dass vor der Einbuße der zirkulären Kontraktilität zunächst die longitudinale Verkürzung beeinträchtigt wird [99].

Dieser Gesichtspunkt wird in der Auswertung der herkömmlichen Kurzachsenbilder vernachlässigt, während die longitudinale Verkürzungsfraction in der Echokardiographie zu den Standardverfahren zählt. Wünschenswert wäre beispielsweise eine Nachbearbeitungssoftware, die ein Werkzeug zur quantitativen Analyse der Längsachsenschnitte bereitstellt.

Ein weiterer Ansatz, der auf die Funktionsanalyse auf molekularer Ebene abzielt, ist die MR-Spektroskopie. Möglicherweise lässt sich auf diesem Wege ein Hinweis auf die Ursache für die beinahe pathognomonische Verteilung der myokardialen Gb₃-Ablagerungen und den konsekutiv sichtbaren Late Enhancements finden.

8 Anhang

8.1 **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Schematischer Ablauf einer GRE-Sequenz.	4
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Signalintensität und zeitlich verzögerter Kontrastmittelaufnahme in geschädigtes Gewebe im Vergleich zu gesundem Myokard.	6
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des Ablaufs einer EKG-getriggerten 2D-IR-GRE-Sequenz.	7
Abbildung 4: Beispiel einer Scoutmessung mit mehreren Inversionszeiten während einer Atemstillstandsphase. Die optimale TI beträgt in dieser Darstellung 200 ms, wie im markierten Bild ersichtlich.	7
Abbildung 5: Repräsentatives Beispiel von Schnittbildern der kurzen Herzachse basal, mittventrikulär und apikal mit manueller Definition der myokardialen Grenzlinien und segmentaler Einteilung der linksventrikulären Wand.	24
Abbildung 6: Modifizierte Darstellung des Standard-Myokardsegment-Modells von Cerqueira et al. [15] und Umsetzung der Wanddickenmessungen in der eigenen Bearbeitung mit Aufteilung in drei Abschnitte. Das 17. der Herzspitze entsprechende Segment wurde hier vernachlässigt.	26
Abbildung 7: Manuelles Tracing der LE-Areale.	27
Abbildung 8: Individuelles und durchschnittliches Alter aller ERT-Patienten bei Diagnosestellung und Therapiebeginn	32
Abbildung 9: Normalisierte LV-Masse des gesamten Patientenkollektivs in Baseline und Follow-up im Vergleich mit dem Normalkollektiv. Die gestrichelten Linien bezeichnen die Ober- und Untergrenze des Normalkollektivs (Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen). Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	34
Abbildung 10: 54-jähriger männlicher Patient mit extremer linksventrikulärer Hypertrophie von 112 g/m ² , konzentrischer Konfiguration und positivem Late Enhancement.	34
Abbildung 11: Geringe Abnahme der schweren linksventrikulären Hypertrophie eines initial 46-jährigen Patienten von 112 g/m ² auf 83 g/m ² innerhalb von 12 Monaten ERT.	35

- Abbildung 12:** Positive Korrelation zwischen dem Patientenalter und der normalisierten LV-Masse (g/m^2) als Ausdruck der mit dem Alter fortschreitenden LV-Hypertrophie. 35
- Abbildung 13:** Übersichtsdarstellung von Ejektionsfraktion (EF), enddiastolischem und endsystolischem LV-Volumen (EDV, ESV) bei AFD-Patienten zu Baseline und Follow-up sowie bei gesunden Probanden. Die Differenzen sind jeweils signifikant ($p < 0,050$) bis auf EDV Baseline vs. Follow-up. 37
- Abbildung 14:** 53-jähriger männlicher Patient mit schwerer linksventrikulärer Hypertrophie von $160 \text{ g}/\text{m}^2$. Das zu Beginn messbare Late Enhancement verdoppelt sich innerhalb eines Jahres unter ERT auf 2,4%. 38
- Abbildung 15:** Typisches fleckig bis streifenförmiges Muster des Late Enhancement bei M. Fabry an vier repräsentativen Beispielen mit inferior-inferolateraler Lokalisation und intramuraler Ausdehnung. Ein subendokardiales Enhancement wurde in keinem Fall gefunden. 39
- Abbildung 16:** Negative Korrelation zwischen der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) und der Wanddickenveränderung WT (%) in Baseline und Follow-up im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore. 41
- Abbildung 17:** Negative Korrelation zwischen der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) zur Baseline und der Zunahme (Delta) der EDWT im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore. 42
- Abbildung 18:** Negative Korrelation zwischen der Wanddickenveränderung WT (%) zur Baseline und der Zunahme (Delta) der WT im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore. 42
- Abbildung 19:** Negative Korrelation zwischen der Veränderung von enddiastolischer Wanddicke EDWT (mm) und Wanddickenveränderung WT (%) im gesamten Patientenkollektiv unter ERT. Werte korrigiert nach Alter und LE-Gesamtscore. 43

- Abbildung 20:** Normalisierte LV-Masse bei Männern LE-positiv und negativ in Baseline und Follow-up im Vergleich mit Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test. 45
- Abbildung 21:** Gegenüberstellung aller männlichen Patienten: LE-Gesamtscore bei Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Wilcoxon-Test. 48
- Abbildung 22:** LE-positive männliche Patienten: LE-Score summiert pro Abschnitt basal, medial und apikal bzw. septal, inferior/inferolateral und anterior/anterolateral im Vergleich von Baseline und Follow-up. 49
- Abbildung 23:** Verteilung der hypertrophierten Segmente ($EDWT > 13$ mm) auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) in einer Gegenüberstellung von LE-positiven und LE-negativen männlichen Patienten in Baseline und Follow-up. 52
- Abbildung 24:** Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit $EDWT > 13$ mm an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F). 53
- Abbildung 25:** Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit $EDWT > 13$ mm an der gesamten Segmentzahl im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F). 54
- Abbildung 26:** Zusammenhang zwischen relativer Wanddickenzunahme WT und der enddiastolischen Wanddicke EDWT im jeweils korrespondierenden Segment. 55
- Abbildung 27:** Verteilung der Wandbewegungsstörungen auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) in einer Gegenüberstellung von LE-positiven und LE-negativen männlichen Patienten in Baseline und Follow-up. 58
- Abbildung 28:** Prozentualer Anteil der hypokinetischen Segmente mit $WT < 30\%$ an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F). 59

- Abbildung 29:** Prozentualer Anteil der hypokinetischen Segmente mit $WT < 30\%$ an der gesamten Segmentzahl im Vergleich von LE-positiven und LE-negativen Männern jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F). 59
- Abbildung 30:** Normalisierte LV-Masse der Frauen in Baseline und Follow-up im Vergleich mit dem weiblichen Normalkollektiv. Die gestrichelten Linien bezeichnen die Ober- und Untergrenze des Normalkollektivs (Mittelwert ± 2 Standardabweichungen). 62
- Abbildung 31:** Vergleich einer 39-jährigen Patientin (a-c) mit einem 41-jährigen männlichen Patienten (d-f). Der Grad der Hypertrophie ist mit 96 g/m^2 vs. 93 g/m^2 durchaus vergleichbar und spricht für eine klinisch bedeutsame kardiale Affektion. 63
- Abbildung 32:** Verteilung der hypertrophierten Segmente ($EDWT > 13 \text{ mm}$) auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) bei weiblichen AFD-Patienten in Baseline und Follow-up. 65
- Abbildung 33:** Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit $EDWT > 13 \text{ mm}$ an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up sind nicht signifikant. 66
- Abbildung 34:** Prozentualer Anteil der hypertrophierten Segmente mit $EDWT > 13 \text{ mm}$ an der gesamten Segmentzahl bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up sind nicht signifikant. 66
- Abbildung 35:** Verteilung der Wandbewegungsstörungen auf die jeweiligen LV-Abschnitte (Basis, Mitte, Spitze und septal, anterior/anterolateral, inferior/inferolateral) bei weiblichen AFD-Patienten in Baseline und Follow-up. 68
- Abbildung 36:** Prozentualer Anteil der hypokinetischen Segmente mit $WT < 30\%$ an der gesamten Segmentzahl im Bereich von Basis, Mitte und Spitze bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up sind nicht signifikant. 69

- Abbildung 37:** Prozentualer Anteil der hypokinetischen Segmente mit $WT < 30\%$ an der gesamten Segmentzahl bei AFD-Patientinnen jeweils zu Baseline und Follow-up. Auswertung mittels Wilcoxon-Test (B-F). 69
- Abbildung 38:** Kurzachsenschnitte mittels GRE-Sequenz eines Patienten mit M. Fabry mit manuell eingezeichneten LE-Arealen. Baseline: a) SK 1 Erstuntersuchung (3,14 ml) b) SK 2 Zweituntersuchung (3,25 ml) c) WM Alternativuntersuchung (3,18 ml). Analog dazu Follow-up: d) SK 1 (6,11 ml) b) SK 2 (6,00 ml) c) WM (5,90 ml). 70
- Abbildung 39:** Bland-Altman-Plots zur Darstellung der Intra- und Interuntersucher-Variabilität in Baseline und Follow-up anhand der ermittelten LE-Volumina. 72
- Abbildung 40:** Bland-Altman-Plots zur Darstellung der Intra- und Interuntersucher-Variabilität bezüglich der Veränderungen der LE-Volumina (Delta LE) unter ERT. 73

Tabelle 1:	Gewebespezifische Protonendichte N(H) und T ₁ - und T ₂ -Relaxationszeit.	2
Tabelle 2:	Übersicht der Wichtungen und Gewebedarstellung in Abhängigkeit von den Relaxationszeiten.	3
Tabelle 3:	Demographische Übersicht des gesamten Patientenkollektivs.	29
Tabelle 4:	Übersicht über 95%-Konfidenzintervalle der LV-Parameter gesunder Probanden [81]	31
Tabelle 5:	Demografische Übersicht über AFD-Patienten unter ERT	32
Tabelle 6:	Baseline und Follow-up: Vergleich der linksventrikulären Herzmasse von AFD-Patienten vs. Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	33
Tabelle 7:	Baseline und Follow-up: Vergleich von Ejektionsfraktion und Cardiac Output von AFD-Patienten vs. Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	36
Tabelle 8:	Übersichtsdarstellung der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) und der Wanddickenveränderung WT (%) aller Patienten unter ERT unterteilt in die Abschnitte Basis-Mitte-Spitze und inferior/inferolateral-anterior/anterolateral-septal. Auswertung mittels Wilcoxon-Test und Korrelationstest.	41
Tabelle 9:	Gegenüberstellung der LV-Masse von männlichen Patienten LE-positiv und LE-negativ im Vergleich zu gesunden Männern. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-P).	44
Tabelle 10:	Baseline und Follow-up: Vergleich von Ejektionsfraktion, Cardiac Output, enddiastolischen und endsystolischen Füllungsvolumina (EDV, ESV) LE-positiver und LE-negativer männlicher Patienten vs. Normalkollektiv. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	47
Tabelle 11:	LE-Analyse aller LE-positiven männlichen Patienten: Gegenüberstellung der Anzahl LE-positiver Segmente (von insgesamt 17 Segmenten), des LE-Scores und des prozentualen LE-Anteils am LV-Myokardvolumen zu Baseline (B) und Follow-up (F).	48
Tabelle 12:	Enddiastolische Wanddicke (EDWT) in mm zu Baseline und Follow-up im Vergleich LE-positiver vs. LE-negativer Männer. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	51

Tabelle 13:	Prozentuale Wanddickenveränderung zu Baseline und Follow-up im Vergleich LE-positiver vs. LE-negativer Männer. Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	56
Tabelle 14:	Baseline und Follow-up: Vergleich der linksventrikulären Herzmasse von weiblichen AFD-Patienten vs. Normalkollektiv (weiblich, alters- und größenangepasst). Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	61
Tabelle 15:	Baseline und Follow-up: Vergleich von Ejektionsfraktion und Cardiac Output von AFD-Patientinnen vs. Normalkollektiv (weiblich, alters- und größenangepasst). Auswertung mittels Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Test (B-F).	64
Tabelle 16:	Übersichtsdarstellung der enddiastolischen Wanddicke EDWT (mm) und der Wanddickenveränderung WT (%) der AFD-Patientinnen unter ERT unterteilt in die Abschnitte Basis-Mitte-Spitze und inferior/inferolateral-anterior/anterolateral-septal. Auswertung mittels Wilcoxon-Test.	65
Tabelle 17:	Ergebnisübersicht der LE-Analysen in Baseline und Follow-up absolut (ml) und anteilig an der linksventrikulären Masse (%). Auswertung mittels Wilcoxon-Test.	71
Tabelle 18:	Übersicht der Variabilitätsstudien bezüglich der Funktionsanalyse des linken Ventrikels mittels MRT [54,79, 81,84].	91

8.2 Literaturverzeichnis

- 1 Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 323-329
- 2 Alfakih K, Bloomer T, Bainbridge S, Bainbridge G, Ridgway J, Williams G, Sivananthan M. A comparison of left ventricular mass between two-dimensional echocardiography, using fundamental and tissue harmonic imaging, and cardiac MRI in patients with hypertension. *Eur J Radiol* 2004; 52: 103-109
- 3 Anderson W. A case of Angio-Keratoma. *Brit J Derm* 1898; 10: 113
- 4 Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 617-627
- 5 Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, García de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 838-844
- 6 Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, Cotts WG, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Gheorghide M, Kim RJ. Gadolinium Cardiovascular Magnetic Resonance Predicts Reversible Myocardial Dysfunction and Remodeling in Patients With Heart Failure Undergoing β -Blocker-Therapy. *Circ* 2003; 108: 1945-1953
- 7 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; : 307-310
- 8 Bogaert J, Goldstein M, Tannouri F, Golzarian J, Dymarkowski S. Late Myocardial Enhancement in Hypertrophic Cardiomyopathy with Contrast-Enhanced MR Imaging. *Am J Roentgenol* 2003; 18: 981-985
- 9 Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995; 8: 221-228
- 10 Brady RO, Murray GJ, Moore DF, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: II18-II24
- 11 Breunig F, Weidemann F, Beer M, Eggert A, Krane V, Spindler M, Sandstede J, Strotmann J, Wanner C. Fabry disease: Diagnosis and treatment. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: 181-185
- 12 Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 697: 1216-1221

- 13 Bülow H, Klein C, Kuehn I, Hollweck R, Nekolla SG, Schreiber K, Haas F, Böhm J, Schnackenburg B, Lange R, Schwaiger M. Cardiac magnetic resonance imaging long term reproducibility of the late enhancement signal in patients with chronic coronary artery disease. *Heart* 2005; 91: 1158-1163
- 14 Caggana M, Ashley GA, Desnick RJ. Fabry disease: molecular carrier detection and prenatal diagnosis by analysis of closely linked polymorphisms at Xq22.1. *Am J Med Genet* 1997; 71: 329-335
- 15 Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circ* 2002; 105: 539-542
- 16 Chapman B, Turner R, Ordidge RJ, Doyle M, Cawley M, Coxon R, Glover P, Mansfield P. Real-time movie imaging from a single cardiac cycle by NMR. *Magn Reson Med* 1987; 5: 246-254
- 17 Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circ* 2004; 110: 1047-1053
- 18 Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 583-593
- 19 Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2156-2164
- 20 Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Tholen H. Angiokeratoma corporis diffusum - Fabry's disease. *Helv Med Acta* 1967; 34: 67-83
- 21 de Roos A, Matheijssen NA, Doornbos J, von Dijkman PR, van Voorthuisen AE, van der Wall EE. Myocardial infarct size after reperfusion therapy: assessment with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1990; 176: 517-521
- 22 de Schoenmakere G, Chauveau D, Grünfeld JP. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease: beneficial clinical effect on vital organ function. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 33-35
- 23 de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251-1260
- 24 Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. Vol. 3. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774

- 25 Desnick RJ. Enzyme replacement and beyond. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 251-265
- 26 Dewey M, Laule M, Taupitz M, Kaufels N, Hamm B, Kivelitz D. Myocardial Viability: Assessment with Three-dimensional MR Imaging in Pigs and Patients. *Radiology* 2006; 239: 703-709
- 27 Elleder M, Bradová V, Šmíd F, Budešínský M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, Ledvinová J, Belohlávek KV, Dorazilová V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1990; 417: 449-455
- 28 Elster AD, Burdette JH. Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging. St. Louis, Missouri: Mosby Inc., 2001
- 29 Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, Gass A, Winston J, Dikman S, Fallon JT, Brodie S, Stacy CB, Mehta D, Parsons R, Norton K, O'Callaghan M, Desnick RJ. A Phase 1/2 Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetic, Substrate Clearance, and Safety Studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 711-722
- 30 Eng CM, Guffon N, Wilcox WT, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16
- 31 Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph* 1898; 43: 187-200
- 32 François CJ, Fieno DS, Shors SM, Finn JP. Left ventricular mass: manual and automatic segmentation of true FISP and FLASH cine MR images in dogs and pigs. *Radiology* 2004; 230: 389-395
- 33 Germain P, Roul G, Kastler B, Mossard JM, Bareiss P, Sacrez A. Inter-study variability in left ventricular mass measurement. Comparison between M-mode echography and MRI. *Eur Heart J* 1992; 13: 1011-1019
- 34 Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, Pashos CL. Quality of life of patients with Fabry disease. *Quality of Life Research* 2002; 11: 317-327
- 35 Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1157-1161
- 36 Götte MJW, van Rossum AC, Twisk JWR, Kuijer JPA, Marcus JT, Visser CA. Quantification of Regional Contractile Function After Infarction: Strain Analysis Superior to Wall Thickening Analysis in Discriminating Infarct From Remote Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 808-817

- 37 Gulber MC, Lenoir G, Grunfeld JP, Ulmann A, Droz D, Habib R. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978; 13: 223-235
- 38 Hasholt L, Sorensen SA, Wandall A, Andersen EB, Arlien-Soborg P. A Fabry's disease heterozygote with a new mutation: biochemical, ultrastructural, and clinical investigations. *J Med Genet* 1990; 27: 303-306
- 39 Hosch W, Bock M, Libicher M, Ley S, Hegenbart U, Dengler TJ, Katus HA, Kauczor HU, Kauffmann GW, Kristen AV. MR-relaxometry of myocardial tissue: significant elevation of T1 and T2 relaxation times in cardiac amyloidosis. *Invest Radiol* 2007; 42: 636-642
- 40 Huber AM, Schoenberg SO, Hayes C, Spannagl B, Engelmann MG, Franz WM, Reiser MF. Phase-Sensitive Inversion-Recovery MR Imaging in the Detection of Myocardial Infarction. *Radiology* 2005; 237: 854-860
- 41 Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68: 323-325
- 42 Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, Desnick R. Fabry Disease: Preclinical Studies Demonstrate the Effectiveness of α -Galactosidase A Replacement in Enzyme-Deficient Mice. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 14-25
- 43 Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac Involvement in Anderson-Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 147-149
- 44 Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, Gal A, Beck M. Cardiac Manifestations of Anderson-Fabry Disease in Heterozygous Females. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1668-1674
- 45 Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, Dietz R, Osterziel KJ. The heart in Anderson Fabry disease. *Kardiol* 2002; 91: 786-795
- 46 Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. 2000; 343: 1445-1453
- 47 Kolipaka A, Chatzimavroudis GP, White RD, O'Donnell TP, Setser RM. Segmentation of non-viable myocardium in delayed enhancement magnetic resonance images. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21: 303-311
- 48 Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of human α -galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 3301-3302
- 49 Krawczak M, Ball EV, Fenton I, Stenson PD, Abeyasinghe S, Thomas N, Cooper DN. Human gene mutation database - a biomedical information and research resource. *Hum*

- Mutat 2000; 15: 45-51
- 50 Lenoir G, Rivron M, Gubler MC, Dufier JL, Tome FSM, Guivarch M. Fabry's disease. Carbamazepine therapy in acrodyniform syndrome. Arch Fr Pediatr 1977; 34: 704-716
- 51 Linhart A, Palecek R, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, Zeman J, Ledvinová J, Poupetova H, Elleder M, Aschermann M. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J 2000; 139: 1101-1108
- 52 Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetová D, Ledvinová J, Elleder M, Aschermann M. Cardiac manifestations in Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2001; 24: 75-83
- 53 Lockmann LA, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick RJ. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. Neurology 1973; 23: 871-875
- 54 Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TPJ. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson 1999; 1: 7-21
- 55 MacDermot KD, Homes 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: 769-807
- 56 Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Reproducibility of Chronic Infarct Size Measurement by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Circ 2002; 106: 2322-2327
- 57 Mahrholdt H, Wagner A, Judd R, Sechtem U, Kim R. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. Eur Heart J 2005; 26: 1461-1474
- 58 Maron BJ, Piccininno M, Casey SA, Bernabò P, Spirito P. Relation of Extreme Left Ventricular Hypertrophy to Age in Hypertrophic Cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003; 91: 626-628
- 59 McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, Pennell DJ. Differentiation of Heart Failure Related to Dilated Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease Using Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance. Circ 2003; 108: 54-59
- 60 McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. Heart 1997; 77: 130-132
- 61 Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in Fabry's disease. Adv Cardiol 1978; 21: 220-222
- 62 Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart

- A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236-242
- 63 Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254
- 64 Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 2151-2155
- 65 Moon JC, Mundy HR, M Lee PJ, Mohiaddin RH, Pennell DJ. Images in cardiovascular medicine. Myocardial fibrosis in glycogen storage disease type III. *Circ* 2003; 107: e47
- 66 Moon JCC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliot PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward Clinical Risk Assessment in Hypertrophic Cardiomyopathy With Gadolinium Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-1567
- 67 Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2260-2264
- 68 Morgan SH, Crawford MA. Anderson-Fabry disease. *BMJ* 1988; 297: 872-873
- 69 Morgan SH, Rudge P, Smith SJM, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, Young EP, Crawford MD, Bannister R. The neurological complications of Anderson-Fabry's disease (a-galactosidase-deficiency) - investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med* 1990; 277: 491-507
- 70 Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimmoto M, Oshima A, Ikary Y, Mori Y, Sakuraba H, Suzuki Y. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of a-galactosidase. *Clin Genet* 1991; 39: 233-237
- 71 Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-293
- 72 Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 1136-1137
- 73 Nayler G, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 715-722
- 74 Olivotto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum Left Ventricular Thickness and Risk of Sudden Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 315-321

- 75 Perrot A, Osterziel KJ, Beck M, Dietz R, Kampmann C. Fabry Disease: Focus on Cardiac Manifestations and Molecular Mechanisms. *Herz* 2002; 27: 699-702
- 76 Pincock S. US and UK researchers share Nobel prize. *Lancet* 2003; 362: 1203
- 77 Qin G, Takenaka T, Telsch K, Kelley L, Howard T, Levade T, Deans R, Howard BH, Malech HL, Brady RO, Medin JA. Preselective gene therapy for Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3428-3433
- 78 Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, Wevers RA, Salvayre R, Levade T. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the α -galactosidase A gene. *J Med Genet* 1996; 33: 682-688
- 79 Rominger MB, Bachmann GF, Pabst W, Ricken WW, Dinkel HP, Rau WS. Linksventrikuläre Herzvoluminabestimmung mittels schneller MRT in Atemanhaltetechnik: Wie unterschiedlich sind quantitativer Herzkatheter, quantitative MRT und visuelle Echokardiographie? *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 23-32
- 80 Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliot PM. Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset Hypertrophic Cardiomyopath. *Circ* 2002; 105: 1407-1411
- 81 Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 438-442
- 82 Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis. Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *JAMA* 2001; 285: 2743-2749
- 83 Schulz-Menger J, Wassmuth R, Friedrich MG. Kardiale Magnetresonanztomographie: Myokard- und Perikarderkrankungen. *J Kardiol* 2003; 10: 8-12
- 84 Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki JI, Caputo GR, Higgins CB. Normal Left Ventricular Dimensions and Function: Interstudy Reproducibility of Measurement with Cine MR Imaging. *Radiology* 1990; 174: 763-768
- 85 Setser RM, Bexell DG, O'Donnell TP, Stillman AE, Lieber ML, Schoenhagen P, White RD. Quantitative Assessment of Myocardial Scar in Delayed Enhancement Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Imaging* 2003; 18: 434-441
- 86 Siatskas C, Medin JA. Gene therapy for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 25-41
- 87 Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An Improved MR Imaging Technique for the Visualization of Myocardial Infarction. 2001; 218: 215-223
- 88 Sipola P, Lauerma K, Jääskeläinen P, Laakso M, Peuhkurinen K, Manninen H, Aronen

- HJ, Kuusisto J. Cine MR Imaging of Myocardial Contractile Impairment with Hypertrophic Cardiomyopathy Attributable to Asp175Asn Mutation in the α -Tropomyosin Gene. *Radiology* 2005; 236: 815-824
- 89 Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, Lo Surdo N, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004; 66: 158-165
- 90 Strotmann J, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Wanner C, Ertl C. Morbus Fabry of the heart. *Z Kardiol* 2005; 94: 557-563
- 91 Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963; 238: 3148-3150
- 92 Tanaka H, Adachi K, Yamashita Y, Toshima H, Koga Y. Four cases of Fabry's disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 1988; 18: 705-718
- 93 Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, Rosen B, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. 2005; 45: 98-103
- 94 Ugander M, Cain PA, Perron A, Hedström E, Arheden H. Infarct transmural and adjacent segmental function as determinants of wall thickening in revascularized chronic ischemic heart disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25: 209-214
- 95 von Gemmingen G, Kierland RR, Opitz JM. Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). *Arch Dermatol* 1965; 91: 206-218
- 96 von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice T, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, Christomanou H, Kandolf R, Bishop DF, Desnick RJ. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-399
- 97 Wang Y, Moin K, Akinboboye O, Reichel N. Myocardial First Pass Perfusion: Steady-State Free Precession versus Spoiled Gradient Echo and Segmented Echo Planar Imaging. *Magn Reson Med* 2005; 54: 1123-1129
- 98 Wehrli FW. From NMR diffraction and zeugmatography to modern imaging and beyond. *Progr Nucl Magn Reson Spectroscopy* 1995; 28: 87-135
- 99 Weidemann F, Breunig F, Beer M, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner W, Strotmann GR. Late enhancement is a marker of advanced disease progression in Fabry cardiomyopathy. *Eur J Echocardiography* 2005; 26: 105-106
- 100 Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Brühl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 715-724

- 101 Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, Baehner F, Kim K, Bajbouj M, Schwarting A, Gal A, Beck M. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004; 65: 299-307
- 102 Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65-74
- 103 Yanagawa Y, Sakuraba H. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease - Age related changes in hemizygotes and heterozygotes. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30: 38-48
- 104 Zhou R, Pickup S, Glickson JD, Scott CH, Ferrari VA. Assessment of Global and Regional Myocardial Function in the Mouse Using Cine and Tagged MRI. *Magn Reson Med* 2003; 49: 760-764

Veröffentlichungen

Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, **Koeppe S**, Machann W, Hahn D, Wanner C, Strotmann J, Sandstede J. Impact of Enzyme Replacement Therapy on Cardiac Morphology and Function and Late Enhancement in Fabry's Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2006; 97: 1515-1518

Köstler H, Landschütz W, **Koeppe S**, Seyfarth T, Lipke C, Sandstede J, Spindler M, von Kienlin M, Hahn D, Beer M. Age and gender dependence of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP 31P MR spectroscopy. Magn Reson Med 2006; 56: 907-911

Danksagung

Den folgenden Personen möchte ich einen besonderen Dank aussprechen für ihre großzügige Unterstützung, tatkräftige Hilfe und nicht zuletzt unendliche Geduld:

Prof. Dr. Dietbert Hahn

Priv.-Doz. Dr. Meinrad Beer

Priv.-Doz. Dr. Joern Sandstede

Priv.-Doz. Dr. Werner Kenn

Dr. Wolfram Machann

Dr. Christian Ritter

Priyanka Schwegler

Marion und Olaf Koepp

Herzlicher Dank für die hervorragende technische Unterstützung gebührt:

Priv.-Doz. Dr. Herbert Köstler

Dr. Oliver Geier

Dr. Thomas Pabst

Alexander Weng

Thomas Förster

Alexandra Kenn

Bettina Borst

Thea Blaut

Damian Belditzky

Danke ebenfalls für die unkomplizierte klinische Zusammenarbeit:

Priv.-Doz. Dr. Frank Weidemann

Priv.-Doz. Dr. Frank Breunig

Dr. Anita Knoll

Priv.-Doz. Dr. Jörg Strotmann

Irina Davydenko

Lebenslauf

Zur Person

geboren am 23.06.1980 in Würzburg

Familienstand: ledig, keine Kinder

Schulbildung

1986 – 1990 Grundschule Kürnach

1990 – 1999 Riemenschneider-Gymnasium Würzburg (neusprachlicher Zweig)
Abschluss Abitur

Berufsausbildung

09/1999 – 05/2006 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

04.05.2006 3. Staatsexamen

Praktische Tätigkeiten

2000 – 2004 regelmäßige Sitzwachentätigkeit
in der Medizinischen Poliklinik der Universitätsklinik Würzburg

Famulaturen

03/2002 – 04/2002 Unfallchirurgie, Juliusspital Würzburg

09/2002 – 10/2002 Pädiatrie und Neuropädiatrie, Praxis Dr. Metzner Würzburg

02/2003 – 03/2003 Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Gifhorn

08/2003 – 09/2003 Kinderchirurgie, Universitätsklinik Würzburg

03/2004 – 04/2004 Pädiatrie, Städtisches Klinikum Braunschweig

Praktisches Jahr

04/2005 – 08/2005 Spital Bern Ziegler (Schweiz) in der Inneren Medizin

08/2005 – 11/2005 Universitätsklinik Würzburg in der Pädiatrie

11/2005 – 03/2006 Juliusspital Würzburg in der Chirurgie

Berufliche Tätigkeit

seit 03/2007 Assistenzärztin in der Radiologischen Klinik der Universitätsklinik
Freiburg