

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. S. Frantz**

**Charakterisierung und Subgruppenanalyse eines 298 Patient\*innen  
umfassenden Fabry-Kollektivs im Langzeit-Follow-up**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Lisa Marie Spingler

**aus Würzburg**

**Würzburg, November 2022**

**Referent:**

Prof. Dr. Christoph Wanner

**Korreferent:**

**Dekan:**

Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Morbus Fabry.....	5
1.2 Genetik des Morbus Fabry.....	6
1.3 Unbehandelter klinischer Verlauf .....	7
1.4 Diagnostik.....	12
1.5 Therapie .....	12
1.6 Das Fabry-Zentrum in Würzburg.....	13
1.7 Fragestellung der Arbeit.....	15
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
2.1 Patientengruppierung: Fabry-spezifische Betreuung.....	17
2.1.1 Telefonische Kontaktaufnahme.....	18
2.2 Patientengruppierung zur statistischen Auswertung.....	19
2.2.1 Einschlusskriterien .....	20
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	21
2.3 Datenerhebung .....	22
2.3.1 Praktische Durchführung .....	22
2.3.2 Klinische Basisparameter.....	23
2.3.3 Laborparameter .....	23
2.3.4 Bildgebende Verfahren .....	24
2.3.5 Medikamentenanamnese.....	25
2.3.6 KHK und ihre Risikofaktoren .....	25
2.3.7 Herzrhythmusstörungen.....	27
2.3.8 Übersicht der ausgewerteten Parameter.....	28
2.4 Biometrische Auswertung .....	30
2.5 Ethik- und Tierversuchsvotum.....	30
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
3.1 Ergebnisse der lebenden Patienten .....	32
3.1.1 Klinische Basisparameter der lebenden Patienten .....	32
3.1.2 Laborparameter der lebenden Patienten.....	33
3.1.3 Echokardiographie der lebenden Patienten .....	34
3.1.4 Kardiale MRT-Messungen der lebenden Patienten.....	36
3.1.5 Klinische Parameter der Herzbeteiligung der lebenden Patienten....	39
3.1.6 Medikamentenanamnese der lebenden Patienten .....	40
3.1.7 KHK-Risikofaktoren der lebenden Patienten .....	41

3.2 Ergebnisse der verstorbenen Patienten .....	43
3.2.1 Klinische Basisparameter verstorbener Patienten .....	43
3.2.2 Laborparameter der verstorbenen Patienten.....	45
3.2.3 Echokardiographie der verstorbenen Patienten .....	45
3.2.4 Kardiale MRT-Messungen der verstorbenen Patienten.....	46
3.2.5 Klinische Parameter der Herzbeteiligung der verstorbenen Patienten .....	48
3.2.6 Medikamentenanamnese der verstorbenen Patienten .....	49
3.2.7 KHK-Risikofaktoren verstorbener Patienten.....	50
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>51</b>
4.1 Allgemeines zum Kollektiv .....	51
4.2 Mortalität.....	52
4.3 Herzbeteiligung.....	54
4.4 KHK und ihre Risikofaktoren .....	58
4.5 Medikamentöse Therapie.....	60
4.6 Limitationen der Arbeit .....	60
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>62</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>Appendix .....</b>	
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	
<b>III Tabellenverzeichnis .....</b>	
<b>IV Danksagung .....</b>	
<b>V Lebenslauf .....</b>	

# 1 Einleitung

## 1.1 Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Eine Mutation im langen Arm des X-Chromosoms im GLA-Gen bedingt eine verminderte Aktivität des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -Galaktosidase A (AGAL) <sup>1,2</sup>

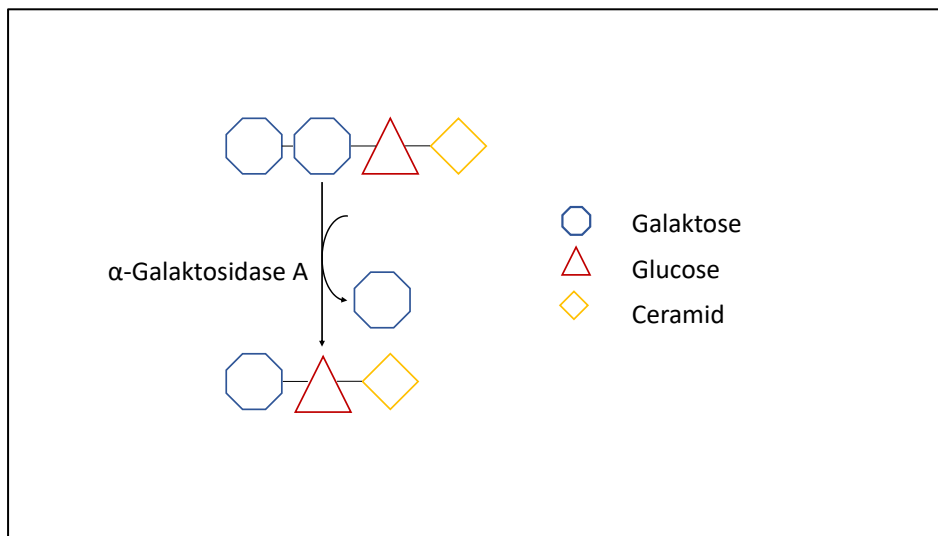


Abbildung 1: Biochemischer Abbauweg von Globotriaosylceramid-3 (Gb3)  
modifiziert nach <sup>3</sup>

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Link

Die somit mangelhafte Spaltung der  $\alpha$ -Galaktosyl-Bindungen der Glykosphingolipide führt zu einer progressiven Akkumulation von neutralen Glykosphingolipiden mit terminalem  $\alpha$ -Galaktosyl-Rest. Die vornehmlich anfallenden Substrate sind Globotriaosylceramid (Gb3) und Globotriaosylsphingosin. Diese reichern sich in den Lysosomen verschiedener Zelltypen des Körpers an. Der physiologische Abbau ist in Abbildung 1 dargestellt, insbesondere Zellen des Endothels und glatte Muskelzellen des kardio-renalen Systems sind davon betroffen. Zudem werden auch in geringeren Mengen Ablagerungen im retikuloendothelialen und myokardialen Gewebe sowie Bindegewebe beobachtet.<sup>4</sup> Auf zellulärer Ebene führt die Gb3-Ablagerung im Gewebe zu Proliferation, Inflammation und Apoptose, woraus letztlich eine Fibrose resultiert.<sup>5</sup> Mit einer Inzidenz von etwa 1:40.000 bis 1:50.000 ist der Morbus Fabry die zweithäufigste lysosomale Speichererkrankung.<sup>1, 6, 7</sup>

Sowohl Lebenszeit als auch Lebensqualität sind bei Menschen mit Morbus Fabry reduziert.<sup>8</sup> Die Lebenserwartung wird bei männlichen Fabry-Patienten mit 50 bis 60 Jahren angegeben, bei Frauen mit 70 bis 75 Jahren. Demnach ist die Lebenszeit bei Männern um ca. 20 Jahre, bei Frauen etwa um 15 Jahre verkürzt.<sup>9,10</sup> Aktuellere Angaben zur Auswirkung der Erkrankung auf die Lebenserwartung sind aufgrund der mangelhaften Datenlage schwer zu treffen. Zudem etablierte sich im Jahr 2000 die Fabry-spezifische Therapie. Die Langzeitauswirkungen der Therapie auf den Krankheitsverlauf und die Lebenserwartung können aktuell noch nicht abschließend beurteilt werden.

Eine Literaturrecherche ergab, dass sich die meisten aktuellen Veröffentlichungen zur Lebenserwartung bei Morbus Fabry auf zwei Publikationen von MacDermot et al. aus dem Jahre 2001 beziehen. In diesen großen Querschnittsstudien wurden über 15 Jahre lang insgesamt 98 männliche hemizygoten Fabry-Patienten und 60 weibliche Genträgerinnen beobachtet und der natürliche Krankheitsverlauf nachvollzogen. Dabei wurde ein mittleres kumulatives Überleben von 50 Jahren bei männlichen hemizygoten Fabry-Patienten, bei weiblichen Fabry-Patientinnen ein mittleres kumulatives Überleben von 70 Jahren detektiert.<sup>9,10</sup>

## **1.2 Genetik des Morbus Fabry**

Zusammen mit dem Morbus Hunter und der Danon-Krankheit ist der Morbus Fabry eine von dreien der 40 bisher bekannten lysosomalen Speichererkrankungen, die einem X-chromosomalen Erbgang folgen. In der Regel ist ein autosomal-rezessiver Erbgang für diese angeborenen Stoffwechselerkrankungen typisch.<sup>5</sup>

In der Literatur ist man sich uneinig, den Erbgang der Fabry-Krankheit als rezessiv zu kategorisieren.<sup>11, 12</sup> Früher wurde angenommen, dass Frauen ausschließlich als Konduktorinnen fungieren, was typisch für eine rezessive Vererbung wäre.<sup>5</sup> Allerdings wird entsprechend der Lyon-Hypothese (randomisierte X-Inaktivierung) im Blastozystenstadium der weiblichen Embryogenese je ein X-Chromosom in einer Zelle durch Zufall inaktiviert, wodurch eine funktionelle Hemizygotie sowie ein genetisches Mosaik entstehen.<sup>1, 2, 13, 14</sup> Demnach haben die weiblichen Mutationsträgerinnen zwar durch ein zweites X-Chromosom eine höhere Wahrscheinlichkeit, jedoch keine Sicherheit, gesund zu bleiben. Dementsprechend können heterozygote weibliche Patientinnen klinisch eine Fabry-typische, wenn auch im Vergleich zu Männern weniger ausgeprägte, Symptomatik sowie eine verminderte Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A aufweisen.<sup>2, 15, 16</sup> Man beschränkt sich in der Literatur bei der Beschreibung des Erbgangs der Fabry-Krankheit meist auf die Bezeichnung „X-chromosomal“.<sup>2, 5, 17</sup>

Teilweise wird er jedoch auch als „X-chromosomal-dominant mit unvollständiger Penetranz“ beschrieben.<sup>5</sup> Männer sind aufgrund ihrer Hemizygotie immer betroffen, der Schweregrad der Krankheitsmanifestation kann aber auch hier erheblich variieren.<sup>3, 18-20</sup> Meist entsteht der Enzymdefekt durch einen Basenaustausch, der entweder zu einem Missense- oder einem Nonsense-Codon führt, woraus entweder ein verändertes Peptid oder ein vorzeitiger Kettenabbruch resultiert. Seltener treten Basendeletionen oder -insertionen auf.<sup>3</sup>

Es sind über 1000 verschiedene Mutationen im GLA-Gen bekannt, wobei viele von ihnen nur innerhalb einer Familie auftreten und für diese charakteristisch sind. Internationale genetische Datenbanken ermöglichen Ärzten und Betroffenen Zugang zu Genotyp-Phänotyp-Korrelationen, Mutations-abhängigem Diagnose- und Therapiemanagement und eine Vergleichsmöglichkeit verschiedener Genotypen sowie deren klinischen Konsequenzen. Eine aktuelle Datenbank ist die „International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database“ (dbFGP), die Daten weiterer internationaler Datenbanken, wie der „Human Gene Mutation Database“ und der „Japanese Fabry Database“, inkludiert.<sup>21</sup>

### **1.3 Unbehandelter klinischer Verlauf**

Klinisch manifestiert sich der Morbus Fabry als Multisystemerkrankung mit hauptsächlichlicher Beteiligung von Niere, Herz, Nervensystem, Augen und Haut. Die Ausprägung der Symptomatik und der Grad der Betroffenheit können äußerst unterschiedlich sein.

Bereits in der Fetalperiode entstehen Gb3-Ablagerungen, die allerdings noch zu keinem typischen klinischen Bild führen. Meist treten im Kindes- und Jugendalter die ersten Beschwerden in Form neuropathischer Schmerzen an Händen und Füßen, verminderter Schweißproduktion (Hypohidrosis) und gastrointestinaler Beschwerden auf. Charakteristisch für die Fabry-bedingten Schmerzattacken im Kindes- und Jugendalter ist die Auslösbarkeit durch Wärme, Kälte, Fieber und körperliche Anstrengung. Die Schmerzen können mit zunehmendem Alter abnehmen, jedoch im Erwachsenenalter unter Enzymersatztherapie oder Dialyse teilweise wieder auftreten.<sup>3</sup> Ebenfalls charakteristisch sind Haut- und Augenveränderungen im Sinne von Angiokeratomen und Cornea verticillata.<sup>3, 5, 22</sup> Mit zunehmendem Alter und dementsprechend zunehmender Erkrankungsdauer entstehen fibrosebedingte Endorganschäden an Niere, Herz und Nervensystem. Eine detaillierte Symptomaufzählung zeigt Tabelle 1.

Anhand spezieller klinischer Parameter können eine klassische und eine nicht-klassische Verlaufsform der Fabry-Krankheit definiert werden. Nach Arends et al.<sup>23</sup>

sind für beide Gruppen eine Mutation auf dem GLA-Gen Voraussetzung. Bei klassischen Fabry-Patienten sind üblicherweise Angiokeratome und/oder Cornea verticillata sowie Fabry-typische Schmerzen zu beobachten. Zusätzlich ist bei dieser Subgruppe ein schwerwiegenderer Verlauf der Krankheit, ein vorzeitiger Beginn und eine stärkere und vielseitigere Organbeteiligung zu erwarten. Die Enzymaktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A liegt bei klassisch betroffenen Männern unter der Nachweisgrenze.

Demgegenüber stehen die nicht-klassischen Fabry-Patienten, deren Krankheit sich meist später manifestiert. Klinisch kann der Verlauf variabler sein und sich beispielsweise auch nur auf ein bestimmtes Organ beschränken. Nicht-klassisch erkrankte männliche Patienten können eine Enzymrestaktivität und niedrigere Gb3-Werte besitzen.<sup>23</sup>



Tabelle 1: klinische Manifestation des Morbus Fabry

modifiziert nach<sup>3, 5, 22</sup>

<b>Organsystem</b>	<b>betroffene Strukturen</b>	<b>klinische Manifestation</b>
Niere	Mesangium /Tubuluszellen, Podozyten	Proteinurie, terminales Nierenversagen durch interstitielle Fibrose
Herz	Myokard	konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, Wandbewegungsstörungen
	Reizleitungssystem	Herzrhythmusstörungen
	Herzklappen	plötzlicher Herztod
Nervensystem	kleine zentrale Gefäße	zerebrovaskuläre Ereignisse (Apoplex, transitorische ischämische Attacke, Hörsturz), white matter lesions
	kleine Nervenfasern	Akroparästhesien
Haut	umbilical, anogenital, Stamm, proximale Extremitäten	Angiokeratome
Auge	Hornhaut, Linse	Cornea verticillata
Gastrointestinaltrakt	Magen, Darm	Emesis, Diarrhö, Obstipation, abdominelle Schmerzen
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	Innenohr	Schwerhörigkeit, Tinnitus
Allgemeinbefinden		An-/Hypohidrosis, verminderte Belastbarkeit, Hitzeintoleranz, Depression

Eine Herzbeteiligung manifestiert sich klinisch bei Männern durchschnittlich im 3. Lebensjahrzehnt, bei Frauen rund 10 Jahre später, und schreitet kontinuierlich fort.

Nach einer Studie von Mehta et al.<sup>24</sup> werden Folgen der kardialen Manifestation als häufigste Todesursache unter Fabry-Patienten angegeben, während die renal bedingte Mortalität mittels Nierenersatzverfahren reduziert werden kann.<sup>25</sup>

Die Fabrykardiomyopathie wird durch Gb3-Ablagerungen verursacht. Hiervon besonders betroffene Strukturen sind Myokard, Herzklappen und Reizleitungssystem. Eine Beeinträchtigung der Herzkranzgefäße durch endotheliale Gb3-Ablagerungen wird in der Literatur beschrieben. Von einer Bezeichnung im Sinne einer klassischen koronaren Herzkrankheit (KHK), die im kausalen Zusammenhang mit dem Morbus Fabry steht, wird allerdings zunehmend Abstand genommen. Stattdessen wird die Beteiligung der Herzkranzgefäße nun als „small vessel disease“ bezeichnet.<sup>22, 26</sup> Dass aufgrund anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, die im weiteren Verlauf (Kapitel 2.3.6) noch genauer beschrieben werden, eine KHK zusätzlich zur Fabrykardiomyopathie auftreten kann, ist bekannt.<sup>22</sup>

Die konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist typisch für die Fabrykardiomyopathie. Da der Anteil der Gb3-Ablagerung im Myokard nur etwa 1-3% beträgt, entsteht die Massenzunahme wohl durch eine „echte Hypertrophie der Kardiomyozyten“ und nicht durch bloße Akkumulation nicht abbaubarer Metabolite.<sup>22</sup> Der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch ungeklärt. Eine Theorie vermutet aus den Gb3-Ablagerungen resultierende Prozesse von Inflammation, Apoptose und Fibrosierung.<sup>5</sup> Teilweise wird auch dem deacylierten Gb3-Metaboliten lysoGb3 eine beeinflussende Rolle zugesprochen.<sup>26</sup> Eine Beteiligung der kleinen Gefäße wird ebenfalls als Trigger-Faktor der Hypertrophie diskutiert.<sup>5</sup> Echokardiographisch lässt sich die LVH mittels Messung der enddiastolischen linksventrikulären Wanddicke quantifizieren. Außerdem zeigt sich häufig eine Hypertrophie der Papillarmuskeln.<sup>22</sup> Im weiteren Verlauf treten zunehmend fibrosierende Vorgänge in den Vordergrund. Die Fabry-typische Lokalisation des Fibroseareals im basalen posterolateralen sowie inferolateralen Segment des linken Ventrikels kann mithilfe der late-enhancement (LE) Kontrastmittelanreicherung in der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden.<sup>27</sup> Nach dem Modell der American Heart Association, bei dem das Herz in 17 Segmente aufgeteilt wird, entspricht die charakteristische Lokalisation der myokardialen Fibrose des Morbus Fabry den Segmenten 5 und 11.<sup>28</sup> Es ist unbekannt, warum die Fibrose meist in diesen Bereichen des Myokards lokalisiert ist.

Diese sogenannte Replacement-Fibrose wandelt sich mit zunehmendem Krankheitsprogress von einer mittmyokardialen zu einer transmuralen Fibrose, die im fortgeschrittenen Stadium mit Wandbewegungsstörungen und Herzrhythmusstörungen einhergeht. Vorhofflimmern, Brady- und Tachykardien treten gehäuft auf. Gefährlich sind vor allem die malignen Rhythmusstörungen, wie zum Beispiel ventrikuläre Tachykardien, die mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes einhergehen.<sup>5, 29, 30</sup>

Als Endstadium der Fabrykardiomyopathie wird die Koexistenz von LVH, fibrosebedingtem myokardialen Ausdünnen und Wandbewegungsstörungen im Fibroseareal bezeichnet.<sup>26</sup>

Gemäß der 2016 erschienenen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) lässt sich die Fabrykardiomyopathie als HFpEF (Heart failure with preserved Ejection Fraction) klassifizieren.<sup>31, 32</sup> Typisch ist eine gut erhaltene Pumpfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von  $\geq 50\%$  und eine leicht eingeschränkte diastolische Funktion.<sup>26</sup> Die diastolische Funktionsstörung wird mit der strain-rate-Technik echokardiographisch dargestellt, welche auf dem Gewebs-Doppler-Ultraschall basiert. Hiermit können regionale Funktionsstörungen im Myokard dargestellt werden, wobei hauptsächlich die longitudinale Kontraktion beeinträchtigt scheint. Die Visualisierung von Wandbewegungsstörungen an Fabry-typischen myokardialen Lokalisationen ermöglicht so auch eine indirekte Darstellung von fibrotischen Umbauprozessen.<sup>33</sup>

Typische klinische Symptome der Herzbeteiligung sind Dyspnoe, mangelhafte körperliche Belastbarkeit, Palpitationen und Arrhythmien.<sup>5</sup>

In der folgenden Abbildung 2 ist der altersabhängige Verlauf der Herzbeteiligung als Übersicht dargestellt.

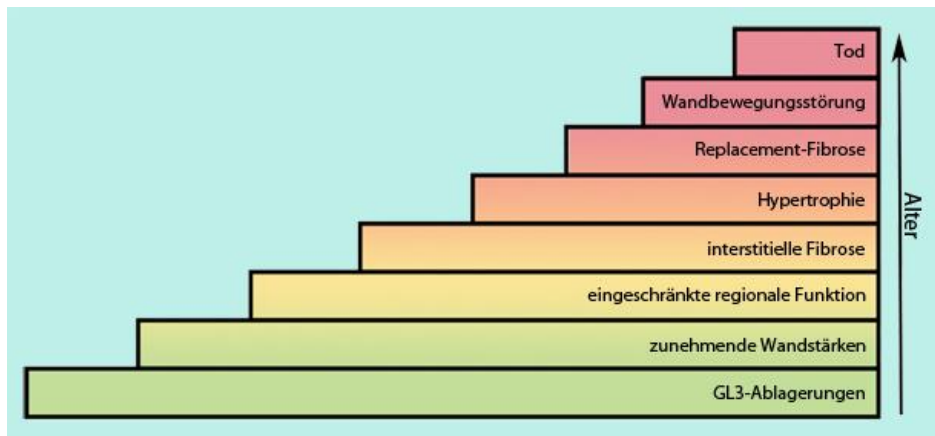


Abbildung 2: Altersabhängiger Verlauf der Fabrykardiomyopathie  
modifiziert nach <sup>5</sup>

Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature

## 1.4 Diagnostik

Bei männlichen Individuen ist zu Beginn der Diagnostik eine Bestimmung der Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A in Leukozyten indiziert. Ist sie nicht nachweisbar, kann die Diagnose gestellt werden. Wird eine Enzymrestaktivität gemessen oder ist die Betroffene weiblich, wird eine genetische Analyse durchgeführt. Bei Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation auf dem GLA-Gen wird ebenfalls die Diagnose gestellt.<sup>5, 18, 34</sup>

Die Bedeutung des Gb3- oder lysoGb3-Spiegels in Urin oder Plasma für die Krankheitsaktivität oder die Prognose ist nicht abschließend geklärt. Ein höherer lysoGb3-Spiegel korreliert nicht zwangsläufig mit einer stärkeren Organbeteiligung.<sup>35</sup> Die Messung kann allerdings sowohl bei der primären Diagnostik wie auch zur Verlaufskontrolle der Enzymersatz-Therapie hilfreich sein.<sup>36</sup>

## 1.5 Therapie

Die Therapie der Fabry-Krankheit setzt sich zum einen aus einem kausalen Ansatz im Sinne einer Enzymbereitstellung, zum anderen aus supportiven Maßnahmen zur Verhinderung oder Reduktion der Endorganschäden zusammen.

Fabry-spezifische zugelassene Therapieoptionen sind zum einen die Enzymersatztherapie (ERT) in Form von Substitution einer rekombinanten  $\alpha$ -Galaktosidase A (Agalsidase  $\alpha$  oder  $\beta$ ), zum anderen eine Chaperontherapie mit

Migalastat (1-Deoxygalactonojirimycin). Migalastat steigert die Aufnahmefähigkeit der Lysosomen für die  $\alpha$ -Galaktosidase A. Das Chaperon bindet und stabilisiert allerdings nur bestimmte Mutationen der  $\alpha$ -Galaktosidase A, weshalb eine genetische Analyse, unabhängig vom Geschlecht, vor Therapiebeginn erforderlich ist.<sup>5, 37</sup> Nur etwa 30% der Fabry-Patienten haben entsprechende Mutationen und können somit von der Chaperontherapie profitieren.<sup>38</sup>

Zur Behandlung der Fabrykardiomyopathie werden Medikamente der RAAS-Blockade (RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), wie zum Beispiel Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker und ACE-Hemmer, verwendet. Ebenso sind Diuretika zur Regulation des Wasserhaushalts und  $\beta$ -Blocker indiziert. Zur Detektion von Herzrhythmusstörungen werden Event-Recorder sowie, bei Auffälligkeiten im Sinne von malignen Rhythmusstörungen, implantierbare Cardio Defibrillatoren (ICD) verwendet. Die RAAS-Blockade wird ebenfalls nephroprotektiv eingesetzt. Bei terminaler Niereninsuffizienz finden Dialyse und Nierentransplantation Anwendung. Zur Sekundärprophylaxe werden nach kardiovaskulären Ereignissen Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Ebenso spielen die medikamentöse Blutdruckkontrolle, sowie die Behandlung bestehender Hypercholesterinämien eine präventive Rolle.<sup>5</sup>

Häufig kommt es trotz umfassender medikamentöser Behandlung einschließlich einer ERT zu einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung. Der zeitliche Verlauf kann allerdings oft verlangsamt werden. Zusätzlich erhöht sich die Lebensqualität der betroffenen Patienten.<sup>39</sup>

## **1.6 Das Fabry-Zentrum in Würzburg**

Das Fabry-Zentrum in Würzburg, genannt FAZiT (Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie), wurde im Jahr 2001 als nephrologische Spezialambulanz und eine der ersten Einrichtungen dieser Art in Deutschland gegründet. Der dementsprechend große Datensatz umfasste zum Zeitpunkt der Datenerhebung 298 Patienten und erstreckte sich über 18 Jahre.

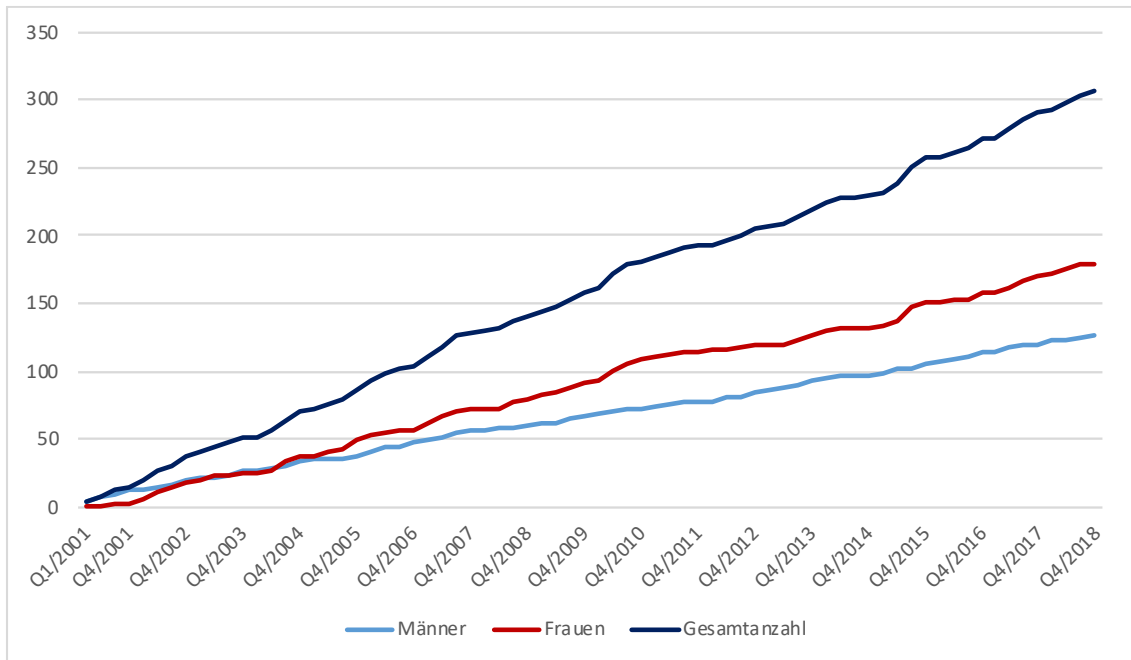


Abbildung 3: Darstellung der insgesamt im FAZiT vorstelligen Fabry-Patienten

Erläuterung Abbildung 3: Q1-4, Quartal 1-4

Das multidisziplinäre Konzept der Patientenbetreuung aus Nephrologen, Kardiologen und Neurologen in Zusammenarbeit mit den radiologischen, ophthalmologischen und pädiatrischen Fachbereichen ermöglicht eine spezifische Diagnostik und regelmäßiges Monitoring. Zu Beginn erfolgt bei Verdacht auf Morbus Fabry eine genetische Analyse zur Diagnosesicherung. Diese wird bei allen Patienten durchgeführt, um eventuell bekannte Mutationen im Kontext einordnen zu können.<sup>40</sup>

Die klinischen Manifestationen werden mit spezifischen Untersuchungen aus o.g. Fachbereichen, ergänzt um spezielle Laborparameter, bestimmt. Je nach individuellem Genotyp und klinischem Zustand wird entschieden, ob der Patient eine Fabry-spezifische Therapie erhält oder regelmäßige, jährliche, Kontrollen im Sinne einer „active surveillance“ erfolgen.

Therapeutische Optionen stellen, wie bereits in Kapitel 1.5 erläutert, eine Enzymersatztherapie (ERT) oder eine Chaperontherapie dar.<sup>41</sup> Ebenso stehen die oben genannten unterstützenden oder präventiven Maßnahmen zur Verfügung. Ist die Entscheidung, eine ERT zu beginnen, gefallen, erhalten die Patienten zu Beginn in der nephrologischen Ambulanz die vier bis sechs ersten Infusionen, bevor eine weitere heimatnahe Versorgung im niedergelassenen Bereich oder zu Hause veranlasst wird. Diese „healthcare at home“ Betreuung wird von verschiedenen Firmen durch ausgebildete Pflegekräften gewährleistet, die die Applikation der ERT fachgerecht durchführen und überwachen. Die Therapie mit Migalastat wird jeden zweiten Tag oral

vom Patienten eingenommen. Sobald eine Fabry-spezifische Therapie begonnen wurde, werden die Patienten im jährlichen Abstand verlaufskontrolliert.<sup>40</sup>

Bei den Verlaufskontrollen wird ein ganzheitlicher Check im stationären Setting durchgeführt. Dieser beinhaltet die in der folgenden Abbildung 4 erläuterten Untersuchungen.

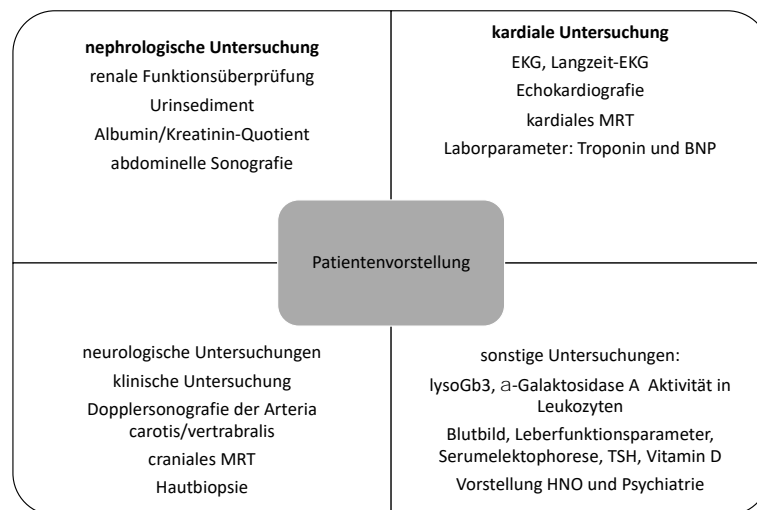


Abbildung 4: Übersicht der fachspezifischen Untersuchungen im Würzburger Fabry-Zentrum modifiziert (aus dem Englischen übersetzt) nach <sup>42</sup>

Erläuterung Abbildung 4:

Hautbiopsien werden standartmäßig nur bei Erstvorstellung einmalig angefertigt

Mit freundlicher Genehmigung des Postgraduate Medical Journals: This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial.

## 1.7 Fragestellung der Arbeit

Der 18 Jahre und 298 Patienten umfassende Datensatz des Würzburger Fabry-Zentrums stellt eine Besonderheit dar. In kaum einer anderen Einrichtung weltweit konnten Daten über so einen langen Zeitraum und bei so vielen verlaufskontrollierten Patienten erhoben werden.

In dieser Arbeit soll ein großes Fabry-Kollektiv im Hinblick auf Fabry-spezifische Betreuung und institutionelle Anbindung, klinische Basisparameter sowie Fabry-spezifisches klinisches Erscheinungsbild charakterisiert werden. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der kardialen Beteiligung, die mit herzspezifischen

Laborparametern und Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren analysiert wird. Mit speziellen Subgruppenanalysen sollen Verlaufsunterschiede zwischen lebendenden und bereits verstorbenen Patienten sowie geschlechts- und genetisch-bedingten Charakteristika dargestellt werden.



## 2 Material und Methoden

Insgesamt waren 298 Fabry-Patienten in den letzten 18 Jahren im FAZiT vorstellig (Stand: Oktober 2018).

Ziel war es zum einen, den aktuellen krankheitsbezogenen Betreuungsstatus jedes Patienten zu überprüfen, zum anderen ein für die statistische Analyse geeignetes Kollektiv zu erstellen.

Die Verwendung der männlichen grammatikalischen Form im Folgenden dient der Übersichtlichkeit und schließt nicht männliche Personen mit ein.

### 2.1 Patientengruppierung: Fabry-spezifische Betreuung

Ziel war es zunächst die aktuelle medizinische Versorgung jedes einzelnen Patienten des Gesamtkollektivs (n=298) darzustellen. Festzustellen war, ob sich die Patienten aktuell in Betreuung im FAZiT befinden und falls nicht, wo und ob eine alternative Betreuung stattfindet.

Um herauszufinden, welche Patienten noch aktiv im FAZiT betreut wurden, wurde der letzte Vorstellungstermin bzw. Erstvorstellungstermin im FAZiT überprüft. Fiel dieser in den Zeitraum von Januar 2015 bis Oktober 2018, wurde der Patient der Gruppe „aktuelle Patienten“ (n=161) zugeordnet.

Patienten, die sich ohne Absprache seit Januar 2015 nicht mehr im FAZiT vorgestellt hatten, wurden telefonisch kontaktiert.

Patienten, die bekanntermaßen das betreuende Zentrum gewechselt hatten, wurden als „Zentrumswechsler“ (n=35) vermerkt und nicht kontaktiert.

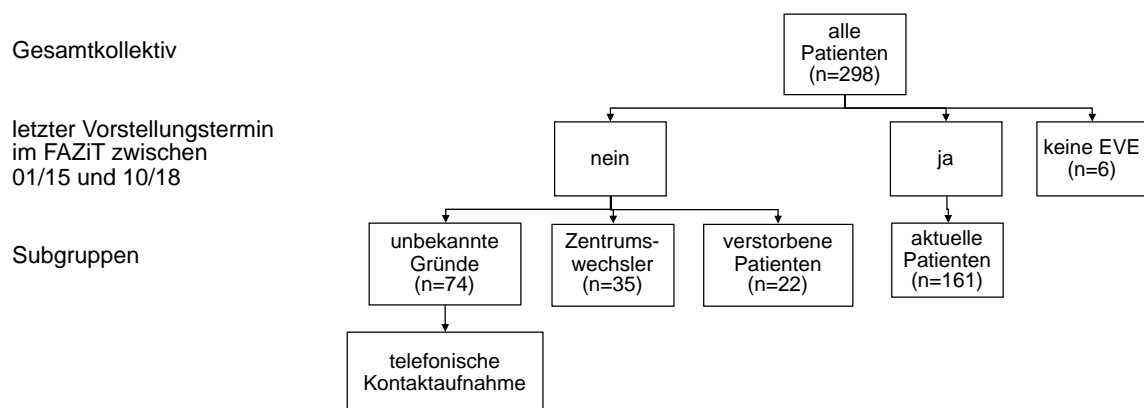


Abbildung 5: Patientengruppierung nach Fabry-spezifischer Betreuung

Erläuterung Abbildung 5: EVE, Einverständniserklärung

### 2.1.1 Telefonische Kontaktaufnahme

Bei dieser Bestandsaufnahme fielen Patienten auf, die ihre Termine unregelmäßig oder gar nicht wahrnehmen und im vorgegebenen Zeitraum zwischen Januar 2015 und Oktober 2018 nicht vorstellig waren (n=74). Diese 74 Patienten wurden telefonisch kontaktiert.

Diese Patienten konnten mittels dieser Gespräche in die Kategorien „lost to follow-up“ (n=29), „Zentrumswechsler“ (n=20), „verstorbene Patienten“ (n=4) und „keine aktuelle Datenlage“ (n=21) eingeteilt werden. Eine genaue Erläuterung dieser Subgruppen ist unter der folgenden Abbildung zu finden.

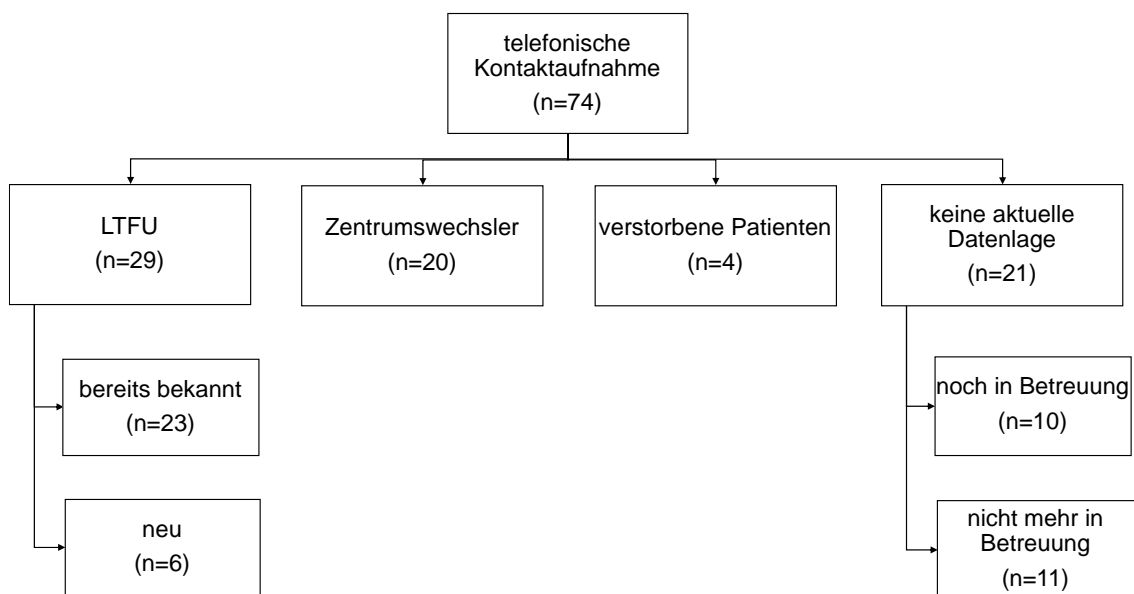


Abbildung 6: Ergebnisse der telefonischen Kontaktaufnahme

#### Erläuterung zu Abbildung 6:

Mit insgesamt 74 Patienten wurde telefonisch Kontakt aufgenommen. Neue Erkenntnisse, die aus den Telefonaten gewonnen wurden, werden in der obigen Abbildung als „neu“ bezeichnet.

**„LTFU“ (n=29),** nicht weiter verfolgbare Patienten: Nach dreimalig erfolgloser telefonischer Kontaktaufnahme wurde der Patient im Rahmen der telefonischen Vervollständigung des Datensatzes der Gruppe „Lost to follow up“ (LTFU) zugeordnet. 23 bereits in der Vorgeschichte nicht erreichbare Patienten wurden dennoch telefonisch kontaktiert und nicht erreicht. Neue Erkenntnisse ergaben sich bei 6 Patienten. Diese waren in der Vergangenheit noch nicht als LTFU bekannt, konnten aber im Rahmen der telefonischen Kontaktaufnahme nicht erreicht werden.

Ob die Patienten der Gruppe LTFU lebten, das Zentrum gewechselt hatten oder sich anderweitig in Fabry-spezifischer Betreuung befanden war unbekannt.

**Zentrumswechsler (n=20):** Bei 20 Patienten wurde im Rahmen der Telefongespräche ein Wechsel in ein anderes Fabry-Zentrum sichergestellt. Bei 35 bereits bekannten Zentrumswechslern wurde auf eine Kontaktaufnahme verzichtet. Insgesamt wurden

somit 55 Zentrumswechsler von der Datenauswertung ausgeschlossen (siehe Kapitel 2.2.2).

**Verstorbene Patienten (n=4):** 4 der telefonisch kontaktierten Patienten waren verstorben. Die Gespräche wurden mit Angehörigen geführt. Todesdatum und Ursache wurden, falls möglich, erfragt und dokumentiert.

**Keine aktuelle Datenlage (n=21):** Einige Patienten (n=10) waren zwar nicht im Zeitraum zwischen Januar 2015 und Oktober 2018 im FAZiT vorstellig, wurden aber dort noch Fabry-spezifisch betreut. Weitere 11 Patienten nahmen weder im FAZiT noch in einem anderen Zentrum eine Fabry-spezifische Betreuung in Anspruch.

## 2.2 Patientengruppierung zur statistischen Auswertung

Das in dieser Arbeit statistisch ausgewertete Patientenkollektiv umfasst 187 Patienten. Dieses Kollektiv lässt sich wiederum in zwei Untergruppen teilen: regelmäßig verlaufskontrollierte, hier „aktuelle Patienten“ genannt, (n=161) und verstorbene Patienten (n=26). Diese Gruppen wurden jeweils in klassisch und nicht-klassische Verlaufsformen gegliedert. Von der Auswertung wurden 111 Patienten ausgeschlossen. Ein-/ und Ausschlusskriterien, sowie die Methodik der Patientengruppierung werden im Folgenden beschrieben.

In der folgenden Abbildung 7 ist die Gruppierung des Patientenkollektivs als Übersicht dargestellt.

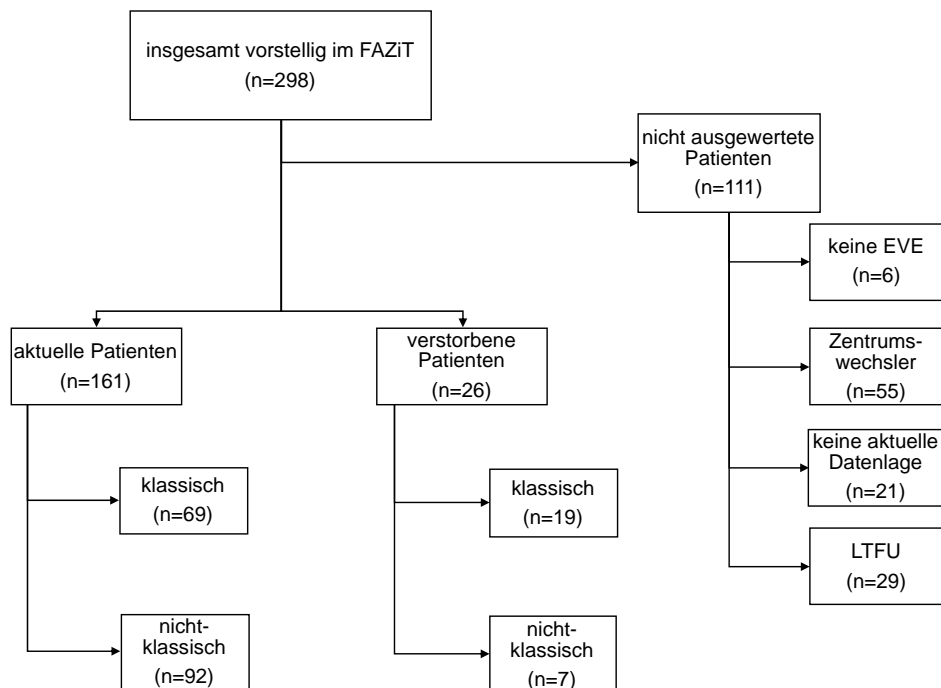


Abbildung 7: Übersichtsdarstellung des Patientenkollektivs

Erläuterung Abbildung 7:

EVE, Einverständniserklärung; LTFU, „lost to follow-up“, nicht weiter verfolgbar

### 2.2.1 Einschlusskriterien

Um für die Auswertung in Frage zu kommen, mussten die Daten ein gewisses Maß an Aktualität erfüllen: Die Patienten mussten sich im Zeitraum von Januar 2015 bis Oktober 2018 mindestens einmal zu einer umfassenden Datenerhebung im Fabry-Zentrum Würzburg vorgestellt haben. Diese Vorgehensweise diente vor allem der Aktualität spezieller Kontrollparameter (z.B. high-sensitiv Troponin), die sich erst in den letzten Jahren im klinischen Alltag etabliert haben, für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs jedoch von hoher Relevanz sind. Die Datenerhebung fand entweder im Rahmen einer der üblichen Verlaufskontrollen oder auch bei Erstvorstellung statt. Von den 161 Patienten, die in der obigen Abbildung 7 als „aktuelle Patienten“ bezeichnet wurden, sind 144 Patienten im Rahmen eines Kontrollbesuchs im Zielzeitraum vorstellig gewesen. Von diesen Patienten lagen also jeweils Baseline- und Follow-Up-Werte vor. Die übrigen 17 Patienten stellten sich im Zeitraum Januar 2015 bis Oktober 2018 erstmalig vor. Dementsprechend lagen hier lediglich Baseline-Parameter vor.

Die zweite Gruppe an Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurde, sind die bereits verstorbenen Patienten (n=26). Hier wurde ebenfalls Parameter zum ersten und letzten Vorstellungszeitpunkt erhoben.

Alle ausgewerteten Patienten wurden anschließend in eine klassische und eine nicht-klassische Verlaufsform eingeteilt.

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Datenauswertung waren vom Patienten und behandelndem Arzt unterschriebene Einverständniserklärungen. Das Vorliegen wurde anhand einer Kopie der jeweiligen Einverständniserklärungen, die in der Originaldokumentation der Patienten vorliegt, einzeln überprüft. Dementsprechend wurden Patienten, die der Verwertung ihrer medizinischen Daten für wissenschaftliche Zwecke im Rahmen der Einverständniserklärung nicht zugestimmt hatten, vom auszuwertenden Kollektiv ausgeschlossen.

Ein weiteres Kriterium stellte die gesicherte Diagnose der Fabry-Krankheit dar. Voraussetzung ist hierfür eine Fabry-typische Mutation auf dem GLA-Gen, wie in 1.4 beschrieben. Genetische Polymorphismen ohne eindeutig nachgewiesene Mutation mit klinischer Relevanz auf dem GLA-Gen führten schon vor der Patientengruppierung zum Ausschluss. Diese Patienten (n=14) wurden nicht ins Fabry-Kollektiv aufgenommen. Aufgrund dessen sind diese Patienten weder in der Gruppe der „insgesamt vorstelligen Patienten“ in Abbildung 7, noch in der folgenden Abbildung 8 zu finden.

Eine weitere Gruppe, die in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte, sind Patienten, die das Zentrum gewechselt hatten (n=55). Gründe für diesen Wechsel waren beispielsweise eine heimatnahe Versorgung, ein Umzug oder familiäre Hintergründe. Patienten, die seit Dezember 2014 nicht mehr vorstellig gewesen sind, wurden ebenfalls nicht in der Auswertung berücksichtigt (n=21). Zum einen gibt es Patienten, die zwar noch im FAZiT betreut wurden, deren letzter Wiedervorstellungstermin allerdings nicht in den vorausgesetzten Zeitraum fiel (n=10). Gründe hierfür sind beispielsweise besondere Mutationen, deren Verlaufsform eine weniger intensive Verlaufskontrolle erfordern, oder persönliche Gründe der Patienten aufgrund derer sie den vorgegebenen Rhythmus der Kontrollen nicht einhalten. Zum anderen wurden Patienten, die aus diversen Gründen keine Kontrolltermine wahrnehmen möchten, ebenfalls nicht ausgewertet (n=11).

Patienten mit dem Status „lost to follow-up“ (LTFU) (n=29) wurden ebenfalls nicht ausgewertet. Diese Patienten nahmen regelmäßige Kontrollen im FAZiT ohne Rücksprache nicht mehr wahr. Die weitere Versorgung bzw. Betreuung sowie der Zustand der Patienten waren unbekannt.

In Abbildung 8 ist die Subgruppierung der nicht ausgewerteten Patienten als Übersicht graphisch dargestellt.

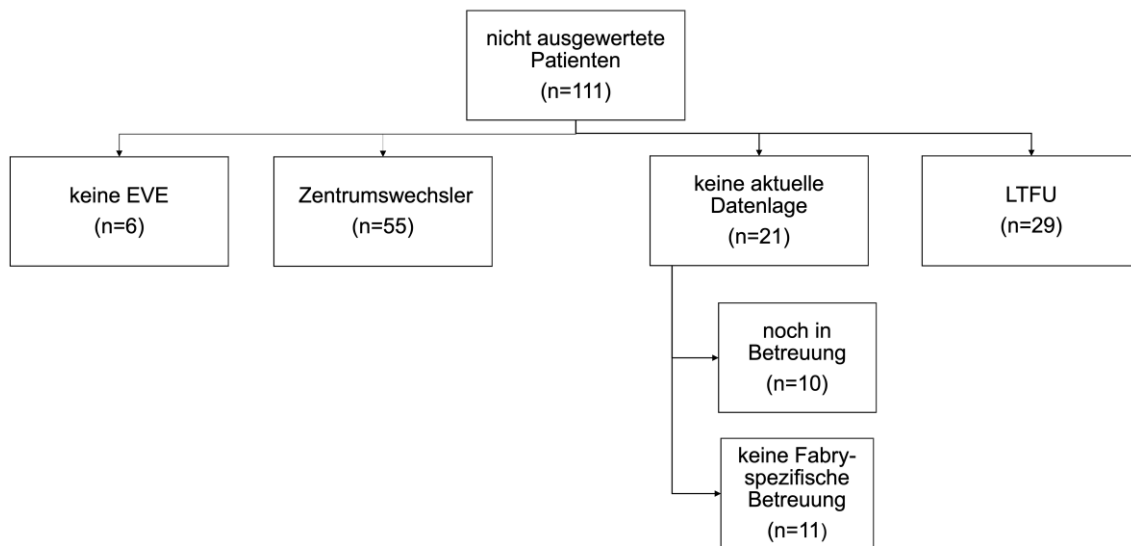


Abbildung 8: Subklassifizierung der von der Auswertung ausgeschlossenen Patienten

Erläuterung Abbildung 8:

EVE, Einverständniserklärung; LTFU, „lost to follow-up“, nicht weiter verfolgbar;

Erläuterungen zu den einzelnen Subgruppen oben im Text Kapitel 2.2.2

## 2.3 Datenerhebung

Schwerpunkt der statistischen Auswertung dieser Arbeit stellte die Darstellung des Krankheitsverlaufs bereits verstorbener Patienten (n=26) und aktuell noch betreuter Patienten (n=161), unter Berücksichtigung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien, dar. Eine Gegenüberstellung von männlichen und weiblichen Patienten sowie klassischer und nicht-klassischer Verlaufsform in Form von Subgruppenanalysen erfolgte ebenfalls.

Die ausgewerteten Parameter waren unter anderem klinische Basisparameter, Fabry-spezifische und kardiologische Laborwerte, echokardiographische und kardiale MRT-Messungen, Medikamentenanamnese sowie allgemeine kardiale Risikofaktoren.

Zusätzlich wurde definiert, welche Parameter nur zu einem oder zu mehreren Zeitpunkten ausgewertet werden sollen. Es wurde festgelegt, von jedem Parameter die Werte vom letzten regulären Vorstellungstermin im FAZiT zu erheben, während bei ausgewählten Parametern eine Analyse im Langzeitverlauf angestrebt wurde. Hierzu wurden die Werte der ersten und der letzten Vorstellung im FAZiT verwendet.

### 2.3.1 Praktische Durchführung

Die Datenerhebung erfolgte mittels Analyse der Arztbriefe und Untersuchungsbefunde des letzten Besuchs, bzw. bei verlaufskontrollierten Parametern auch der ersten

Vorstellung, im Fabry-Zentrum in Würzburg. Dies erfolgte mit dem am Universitätsklinikum Würzburg üblichen Computerprogramm SAP sowie den Patientenakten. Die erhobenen Daten wurden systematisch in Excel-Tabellen übertragen und anschließend in das Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics 25 Premium - 01 Windows“ eingespeist.

### **2.3.2 Klinische Basisparameter**

Die allgemeinen Basisparameter waren Geburtsdatum, erste und letzte Vorstellung im FAZiT, Geschlecht, Körpergewicht und -größe und der daraus errechnete BMI. Als Fabry-spezifische Basisparameter wurden der Genotyp und die Einteilung in klassisch und nicht-klassische Verlaufsform erhoben. Die Einteilung in klassische und nicht-klassische Verlaufsform erfolgte bei einigen Patienten bereits im Rahmen vorheriger Studien. Die Kategorisierung der übrigen Patienten erfolgte nach einem Prinzip, angelehnt an Arends et al.<sup>12</sup>, welches Patienten ausschließlich anhand klinischer Parameter klassifiziert. Klassische Patienten wurden als solche bezeichnet, wenn entweder Cornea verticillata oder Angiokeratome oder beides vorlag. Lag keine Haut- oder Augenbeteiligung vor, wurde die Verlaufsform als nicht-klassisch eingestuft. Bei fehlenden Angaben oder Untersuchungsbefunden ging man von einem unauffälligen Befund aus.

### **2.3.3 Laborparameter**

Die Laborwerte können in Fabry-spezifische und kardiologische Parameter gegliedert werden.

Standardgemäß wurden bei Fabry-Patienten die Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A in Leukozyten (AGAL) sowie der lysoGb3-Wert bestimmt. Die AGAL-Aktivität wurde zu Beginn der Diagnostik einmalig in einem externen Speziallabor (Labor für Stoffwechselgenetik Dr. med. T. Podskarbi) bestimmt. LysoGb3, das sich mittlerweile als Verlaufsparemeter etabliert hat, wurde bei jeder Vorstellung aufs Neue erhoben. Die Bestimmung fand in einem weiteren Speziallabor (CENTOGENE AG, Rostock) statt.

Laborwerte, die den Verlauf der Kardiomyopathie widerspiegeln, sind vor allem high sensitive Troponin (hsTrop) und NTproBNP. Diese Parameter wurden bei den Fabry-Patienten bei jeder Wiedervorstellung im Labor der Universitätsklinik Würzburg erhoben. Da hsTrop teilweise nur als „<5 mg/dl“ dokumentiert worden ist, wurde für die statistische Auswertung ein Wert von 4,9 mg/dl angenommen.

Für die Datenerhebung wurde jeweils der Wert der letzten Kontrolluntersuchung, bzw. bei nur einmaliger Vorstellung des Patienten der Baseline-Wert, verwendet.

### 2.3.4 Bildgebende Verfahren

Als bildgebende Verfahren haben sich zur Kontrolle der Fabry-Kardiomyopathie insbesondere die Echokardiographie und das kontrastmittelgestützte MRT etabliert. Diese werden im FAZiT in regelmäßigen Abständen, meist im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchungen, zur Verlaufsdokumentation der Herzbeteiligung durchgeführt. Die Echokardiographie wird von verschiedenen Kardiologen der „Medizinischen Klinik I“ der Würzburger Universitätsklinik durchgeführt. Die MRT-Untersuchung wird durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt und bewertet. Zur Vermeidung untersucherabhängiger Unterschiede wurde versucht, die Anzahl der verschiedenen Untersucher zu minimieren. Die Echokardiographie wurde meist von zwei verschiedenen Ärzten der kardiologischen Abteilung durchgeführt, während MRT-Untersuchungen stets von anderen Ärzten beurteilt wurden. Der betreuende Arzt im FAZiT beurteilt und diskutiert die Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf individuellen Krankheitsverlauf und Patientenvorgeschichte.

Als Zeichen der Herzhypertrophie werden myokardiale Masse, linksventrikuläre posteriore Wanddicke (LVPWD) und die interventrikuläre Septumdicke (IVSD) mittels Echokardiographie und MRT bestimmt.

In der Echokardiographie werden LVPWD und IVSD sowie Ejektionsfraktion ermittelt. Die myokardiale Masse wird im Routinebetrieb in der Echokardiographie nur visuell geschätzt. Aus diesem Grund wurden die linksventrikuläre myokardiale Masse und myokardialer Massenindex, der die Herzmasse in Relation zur Körperoberfläche setzt, anhand der Parameter LVPWD (linksventrikuläre posteriore Wanddicke), LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) und IVSD (interventrikuläre Septumdicke) sowie Körpergröße und Gewicht auf der Website der „Canadian society of echocardiography“ errechnet.<sup>43</sup>

$$\text{LV-Masse} = 0,8 \cdot (1,04 \cdot ((\text{LVEDD} + \text{IVSD} + \text{LVPWD})^3 - \text{LVEDD}^3)) + 0,6$$

Formel 1: Formel zur Berechnung der linksventrikulären Masse nach Devereux  
modifiziert nach<sup>43</sup>

Erläuterung Formel 1:

LV Masse, linksventrikuläre Septumdicke; LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; IVSD, interventrikuläre Septumdicke; LVPWD, linksventrikuläre posteriore Wanddicke



Da die Ejektionsfraktion (EF) teilweise nur als „visuell geschätzt >50% oder >55%“ angegeben wurde, wurde hier für die statistische Auswertung das schlechteste Ergebnis angenommen (>50% = 51% und >55% = 56%).

Die MRT-Untersuchung erfolgte standardisiert nach Weidemann et al. <sup>29</sup>. Die myokardiale Masse wurde sowohl absolut als auch normalisiert, also auf die Körperoberfläche bezogen, bestimmt. Weiterhin wurde der Massenindex, der den Fluss pro Minute pro Quadratmeter Körperoberfläche angibt, der letzten Vorstellung dokumentiert. Ebenfalls wurde das Vorhandensein einer late-enhancement-Kontrastmittelanreicherung an einer Fabry-typischen Lokalisation überprüft.

Die oben genannten Parameter aus Echokardiographie und MRT wurden jeweils von der ersten und der letzten Untersuchung der Patienten im Fabry-Zentrum Würzburg dokumentiert.

### **2.3.5 Medikamentenanamnese**

Für die Medikamentenanamnese wurde ein Schwerpunkt auf kardiologisch relevante und internistisch kardio-/nephroprotektive sowie Fabry-spezifische Therapeutika gelegt. Es wurde der Medikamentenplan der letzten Vorstellung anhand des Entlassbriefes geprüft.

Kardiologisch relevante Medikamente sind Medikamente der RAAS-Blockade (ACE-Hemmer oder AT1-Blocker), Aldosteronantagonisten, Diuretika und Calcium-Antagonisten. Hinsichtlich der KHK-Risikofaktoren wurde die Einnahme von Statinen überprüft. Es wurde nicht unterschieden, welche Fabry-spezifische Therapie eingenommen wurde.

### **2.3.6 KHK und ihre Risikofaktoren**

Die typischen KHK-Risikofaktoren wurden anhand der Entlassbriefe der letzten Vorstellung überprüft. Als solche wurden arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Adipositas und Hypercholesterinämie definiert.

Die Feststellung einer arteriellen Hypertonie anhand des Arztbriefs verlief nach folgendem Schema: Die Diagnose wurde gestellt, wenn sie bereits in vorherigen Arztbriefen als Diagnose aufgeführt wurde. Bei einem Blutdruckmesswert von über 140/90 mmHg zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung konnte die Diagnose ebenfalls gestellt werden. Eine Einzelfallentscheidung mithilfe Expertenmeinung war nötig, falls die arterielle Hypertonie weder durch den Diagnoseblock noch durch eine auffällige Blutdruckmessung (>140/90 mmHg) diagnostiziert werden konnte, die Patienten jedoch mit antihypertensiv wirksamen Medikamenten therapiert wurden. Hier musste individuell

entschieden werden, ob die Medikation ausschließlich einen renoprotektiven Effekt oder tatsächlich einen blutdrucksenkenden Effekt verursachen sollte.

Tabelle 2: Prozess der Diagnosestellung arterieller Hypertonie

---

### Diagnosestellung der arteriellen Hypertonie

---

1. Aufführung im Diagnoseblock des letzten Arztbriefs <u>oder</u>	
2. Blutdruck-Messung >140/90 mm Hg <u>oder</u>	<b>Diagnosestellung</b>
3. Blutdruckmessung <140/90 mm Hg <u>und</u> Antihypertensiva	<b>Entscheidung mittels Expertenmeinung</b>

Die Entscheidung, ob beim Patienten ein Diabetes mellitus vorliegt, wurde primär mithilfe des Arztbriefes gestellt und, falls vorhanden, mit dem im Labor aufgeführten HBA1c-Wert überprüft.

Der Nikotinkonsum wurde anamnestisch erhoben. Bei ehemaligen Rauchern wurden die pack-years (pack-years, Produkt aus Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten-Päckchen und Anzahl der Raucherjahre) <sup>44</sup> mit in den individuellen Entscheidungsprozess eingebunden.

Die Adipositas-Schweregrade wurden anhand der BMI-Berechnung erhoben.

Tabelle 3: Definition der Adipositas-Schweregrade  
 modifiziert nach<sup>45</sup>

<b>Bezeichnung</b>	<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</b> (BMI, Quetelet-Index)
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5–24,9
Präadipositas	25,0–29,9
Adipositas Grad I	30,0–34,9
Adipositas Grad II	35,0–39,9
Adipositas Grad III (sog. Adipositas per magna)	≥40

Zur Dokumentation der Hypercholesterinämie wurde der LDL-Wert (Low-Density-Lipoprotein) der letzten Laboruntersuchung verwendet. Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risikoprofil eines Fabry-Patienten wurde ein LDL-Wert über 100 mg/dl als pathologisch eingestuft.

Ob eine KHK bereits vorlag oder ausgeschlossen wurde, wurde ebenfalls anhand der Untersuchungsbefunde (Stress-Echokardiografie oder Coronarangiografie) überprüft.

### 2.3.7 Herzrhythmusstörungen

Bei einer fortgeschrittenen Fabry-Kardiomyopathie entstehen Herzrhythmusstörungen. Eine besonders häufig auftretende Störung ist das Vorhofflimmern, dessen Vorliegen anhand des letzten Arztbriefes überprüft wurde.

Das Vorliegen eines implantierbaren Kardiodefibrillators (ICD) weist ebenfalls auf eine Herzrhythmusstörung hin. Hier wurden Implantationsdatum und -grund dokumentiert. Es wurde unterschieden, ob die Indikation primär- oder sekundär-prophylaktisch gestellt wurde. Als sekundär-prophylaktisch wurden in dieser Arbeit Indikationen bezeichnet, denen ventrikuläre Extrasystolen, eine Reanimation sowie weitere ventrikuläre Rhythmusstörungen vorausgegangen waren. Primär-prophylaktische Indikationen beschreiben Indikationen ohne die oben genannten Ereignisse (ventrikuläre Extrasystolen Reanimation, ventrikuläre Rhythmusstörungen).

### 2.3.8 Übersicht der ausgewerteten Parameter

In den nachfolgenden Tabellen sind die ausgewerteten Parameter übersichtlich dargestellt. Tabelle 4 zeigt allgemeine Parameter, die zunächst bei jedem Patienten erhoben wurden. Bei verstorbenen Patienten wurden zusätzliche Daten, wie Todesdatum, errechnetes Alter zum Zeitpunkt des Todes sowie die Todesursache erhoben. Der exakte Genotyp und die klinische Einteilung in klassische und nicht-klassische Form anhand Cornea verticillata und Angiokeratomen wurde bei jedem Patienten dokumentiert.

Tabelle 4: allgemeine Parameter

<b>klinische Basisparameter</b>	Geschlecht
	Geburtsdatum
	Datum der Datenerhebung (zur Berechnung des exakten Patientenalters)
	Datum der Erstvorstellung
	Datum der letzten Vorstellung
	Körpergröße letzte Vorstellung
	Körpergewicht letzte Vorstellung
<b>zusätzlich bei verstorbenen Patienten</b>	Todesdatum
	Alter zum Zeitpunkt des Todes
	Todesursache
<b>Fabry-spezifische Parameter</b>	klassisch/nicht-klassisch
	Cornea verticillata
	Angiokeratome

Tabelle 5: spezielle Parameter

Parameter	Erstvorstellung	letzte Vorstellung
<b>1. Laborparameter</b>		
$\alpha$ -Galactosidase-Aktivität [nmol/min/mg Protein]	ja	Ø
lysoGb3 [ng/ml]	Ø	ja
hsTroponin [pg/ml]	Ø	ja
NTproBNP [pg/ml]	Ø	ja
<b>2. Echokardiographie</b>		
Ejektionsfraktion [%]	Ø	ja
IVSD [mm]	Ø	ja
LVPWD [mm]	Ø	ja
LVM [g]	ja	ja
LVM-Index [g/qm]	ja	ja
<b>3. MRT</b>		
absolute Masse [g]	ja	ja
normalisierte Masse [g/qm]	ja	ja
Massenindex [l/min/qm]	Ø	ja
Fibrose/late enhancement an Fabry-typischer Lokalisation	ja	ja
<b>4. klinische Parameter der Herzbeteiligung</b>		
KHK	Ø	ja
Vorhofflimmern	Ø	ja
ICD (mit Implantationsdatum und Grund)	Ø	ja
NYHA-Klasse	Ø	ja
<b>5. Medikamentenanamnese</b>		
Fabry-spezifische Therapie	Ø	ja
Betablockade	Ø	ja
Calciumantagonisten	Ø	ja
ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker	Ø	ja
Aldosteron-Antagonisten	Ø	ja
Diuretika	Ø	ja
Statine	Ø	ja
<b>6. KHK-Risikofaktoren</b>		
arterielle Hypertonie	Ø	ja
Diabetes mellitus	Ø	ja
Rauchen	Ø	ja
Adipositas	Ø	ja
pathologische LDL-Erhöhung	Ø	ja

Ø, es erfolgte keine Datenerhebung; hsTroponin, high sensitive Troponin; IVSD, interventrikuläre Septumdicke; LVPWD, linksventrikuläre posteriore Wanddicke; LVM, linksventrikuläre Masse; LVM-Index, linksventrikulärer Massenindex; KHK, koronare Herzkrankheit

## **2.4 Biometrische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung wurden die Daten aus dem Krankenhausinformationssystem SAP IS-H pseudonymisiert in eine Excel-Tabelle übernommen und anschließend in das Statistik-Programm SPSS (IBM® SPSS® Statistic, Version 25) eingespeist.

Noch lebende Patienten wurden getrennt von bereits verstorbenen ausgewertet. Teilweise wurden weitere Unterteilungen hinsichtlich des Geschlechts und der Verlaufsform (klassisch/nicht-klassisch) vollzogen.

Als statistische Methode wurden deskriptive Analysen mit Darstellung von Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung, sowie Häufigkeitsanalysen gewählt. Für Vergleiche zwischen ungepaarten Stichproben wurde der Student t-test genutzt. Dabei wurde eine ungleiche Varianz der zu vergleichenden Gruppen angenommen. Für den Vergleich zwischen zwei Gruppen bzgl. des Auftretens eines Merkmals (ja/nein) wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewandt. Die statistische Analyse von Veränderungen eines Parameters im Zeitverlauf erfolgte mittels gepaartem t-Test. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit bei Annahme eines Gruppenunterschiedes von 5% ( $p < 0,05$ ) bei zweiseitiger Testung angenommen.

Durchgeführt wurde die statistische Auswertung durch die Promovierende selbst.

## **2.5 Ethik- und Tierversuchsvotum**

Die Ethikkommission erhob keine Einwände gegen die prospektive Kohortenstudie (Voten 25/02 und 157/17).

### **3 Ergebnisse**

In den folgenden Tabellen wird, wenn nicht anders angegeben, der Mittelwert stets mit  $\pm$  einer Standardabweichung angegeben. Der Mittelwert wird mit MW, die Standardabweichung mit SD abgekürzt. Der Bereich gibt den Abstand zwischen Minimum und Maximum an und ist in Klammern hinter MW und SD aufgeführt. Die Anzahl der Personen wird mit n angegeben.

Die Ergebnisse wurden auf eine Dezimalstelle gerundet, mit Ausnahme der  $\alpha$ -Galactosidase A Aktivität in Leukozyten im Rahmen der Darstellung der Laborparameter, die auf zwei Dezimalstellen gerundet wurde. NTproBNP-Werte wurden aus Übersichtsgründen auf ganze Zahlen gerundet.

### 3.1 Ergebnisse der lebenden Patienten

#### 3.1.1 Klinische Basisparameter der lebenden Patienten

Tabelle 6: lebende Patienten: Basisparameter

Daten von 161 Patienten, fehlende Werte bei Alter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung (n=17)

Körpergewicht, Körpergröße und Bodymass-Index zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung

	n	MW±SD	Bereich
Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	161	43,0 ± 15,4	(18,2-76,7)
Alter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung	144*	49,4 ± 14,7	(18,9 -78,2)
Körpergewicht [kg]	161	71,7± 15,0	(41,0-120,0)
Körpergröße [m]	161	1,7 ± 0,1	(1,50-1,94)
Bodymass-Index [kg/qm]	161	24,7 ± 4,9	(15,1-43,6)

\* eine Erklärung zu den fehlenden 17 Patienten findet sich anschließend im Text

Tabelle 7: lebende Patienten: Kreuztabelle Geschlecht/Verlaufsform

		Geschlecht		n
		männlich	weiblich	
Verlaufsform	nicht-klassisch (n)	27	65	92
	klassisch (n)	41	28	69
n		68	93	161

Insgesamt haben sich 161 Patienten vorgestellt (Tabelle 7). Von diesen sind 68 (42,2%) männlich und 93 (57,8%) weiblich. Der klassischen Verlaufsform wurden 69 (42,9%), der nicht-klassischen 92 (57,1%) zugeordnet. Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Männer und Frauen auf klassische und nicht-klassische Verlaufsform. Von 92 Patienten mit nicht-klassischen Verlaufsformen waren 27 (29,3%) männlich und 65 (70,7%) weiblich.



Von 69 Personen mit klassischer Verlaufsform waren 41 (59,4%) männlich und 93 (40,6%) weiblich. Die Verteilung zwischen nicht-klassischer und klassischer Verlaufsform war zwischen den Geschlechtern signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Die erste Vorstellung war im Juli 2001, die letzte Erstvorstellung war im August 2018. Von 144 Patienten gibt es mindestens eine weitere Vorstellung zur Verlaufskontrolle. Somit haben sich 17 Patienten im untersuchten Zeitraum zum ersten Mal, vorgestellt, sodass lediglich Baseline-Parameter existieren.

### 3.1.2 Laborparameter der lebenden Patienten

Im Folgenden sind die Laborwerte aller lebenden Patienten und die Subgruppen getrennt nach Geschlecht und Verlaufsform in einer Tabelle dargestellt. Die AGAL wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung erhoben, während die übrigen Laborparameter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung dargestellt sind.

Tabelle 8: lebende Patienten: Subgruppenanalyse der Laborparameter

	alle lebenden Patienten	Männer, klassische Verlaufsform	Männer, nicht-klassische Verlaufsform	Frauen, klassische Verlaufsform	Frauen, nicht-klassische Verlaufsform
AGAL [nmol/min/mg Protein]	0,23±0,52 (0,01-5,3), n=149	0,04±0,03 (0,01-0,17) n=36	0,12±0,1*** (0,02-0,44), n=26	0,47±0,99+ (0,15-5,30), n=26	0,66±2,29 (0,15-18,0), n=61
lysoGb3 [ng/ml]	20,9±32,6 (0,2-171,0), n=158	56,8±45,3 (7,2-171,0), n=36	14,2±23,0*** (0,7-107,0), n=26	11,4±5,9+++ (0,5-25,3), n=28	5,3±5,4### (0,2-20,3), n=64
hsTroponin [pg/ml]	28,3±46,5 (4,9-384,0), n=161	34,0±41,0 (4,9-155,0), n=40	40,2±76,3 (4,9-384,0), n=27	30,4±55,8 (4,9-290,0), n=28	15,1±18,7 (4,9-98,0), n=65
NTproBNP [pg/ml]	762±2067 (7-20897), n=160	1578±3636 (20-20897), n=41	803±1625 (7-8139), n=27	451±695 (41-2465), n=28	358±672 (9-4230), n=64

	alle lebenden Patienten	Männer, klassische Verlaufsform	Männer, nicht-klassische Verlaufsform	Frauen, klassische Verlaufsform	Frauen, nicht-klassische Verlaufsform
LDL-Cholesterin [mg/dl]	94,5±34,8 (20-201), n=160	88,9±27,8 (40-147), n=41	83,7±31,6 (20-143), n=27	91,4±38,2 (30-189), n=27	103,8±36,9 & (46-201), n=65

AGAL,  $\alpha$ -Galaktosidase A-Aktivität in Leukozyten; hsTroponin, high sensitive Troponin; LDL, low density lipoprotein

\*, \*\*, \*\*\* - Vergleich Männer klassische mit nicht-klassischer Verlaufsform,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$

#, ##, ### - Vergleich Frauen klassische mit nicht-klassischer Verlaufsform,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$

+, ++, +++ - Vergleich Frauen – Männer mit klassischer Verlaufsform  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$

&, &&, &&& Vergleich Frauen – Männer nicht-klassische Verlaufsform  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$

Vergleicht man die männlichen Patienten untereinander fielen bei den Betroffenen mit klassischer Verlaufsform niedrigere Werte der AGAL und höhere lysoGb3-Werte als bei denen mit nicht-klassischer Form auf (jeweils  $p < 0,001$ ). Die Patientinnen mit klassischer Verlaufsform zeigten eine signifikant höhere lysoGb3-Konzentration auf als die mit nicht-klassischer Verlaufsform.

Der kardiologische Parameter NTproBNP erschien bei den Männern mit klassischer Verlaufsform höher als bei der nicht-klassischen Verlaufsform, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,24$ ). Bei den Männern mit nicht-klassischer Verlaufsform fiel ein deutlicher Unterschied zwischen Minimal- und Maximalwert (7-8139 pg/ml) auf. Das high sensitive Troponin und das LDL-Cholesterin unterschieden sich zwischen den Verlaufsformen nicht statistisch signifikant. Bezüglich der anderen erfassten Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

### 3.1.3 Echokardiographie der lebenden Patienten

In Tabelle 9 werden die echokardiographischen Parameter dargestellt. Es wurden sowohl alle lebenden Patienten als auch die einzelnen Subgruppen (männlich/klassisch, männlich/nicht-klassisch, weiblich/klassisch, weiblich/nicht-klassisch) dargestellt.

Tabelle 9: lebende Patienten: Subgruppenanalyse der echokardiographischen Parameter

	alle lebenden Patienten	Männer, klassische Verlaufsform	Männer, nicht-klassische Verlaufsform	Frauen, klassische Verlaufsform	Frauen, nicht-klassische Verlaufsform
LVPWD (Baseline) [mm]	10,2±2,8 (6-22), n=160	10,6±2,2 (6-15), n=41	11,3±3,3 (7-22), n=26	9,8±2,6 (6-17), n=28	9,54±3,0 (6-22), n=65
IVSD (Baseline) [mm]	10,8±3,1 (6-23), n=161	12,0±2,8 (7-18), n=41	12,6±4,1 (17-23), n=27	10,3±2,7 + (7-18), n=28	9,49±2,4 &&& (6-18), n=65
EF (Baseline) [%]	62,2±7,7 (29-79), n=160	58,5±10,7 (29-79), n=40	61,4±7,7 (37-76), n=27	65,0±5,4 + (55-75), n=28	63,5±5,1 (52-77), n=65
LVM (Baseline) [g]	177,2±75,5 (49-503), n=160	215,5±83,8 (97-503), n=40	228,2±83,8 (127-440), n=27	165,1±60,4 + # (74-285), n=28	137,7±42,9 &&& (49-288), n=65
LVM (Follow-up) [g]	186,7±72,3 (85-431), n=127	226,8±70,6 (107-431), n=36	219,3±84,9 (111-410), n=24	170,5±57,5 ++ # (94-304), n=25	143,4±41,5 (85-242), n=42 &&&
LVM-Index (Baseline) [g/qm]	97,8±39,5 (47-246), n=160	114,8±44,2 (56-243), n=40	117,7±44,2 (57-246), n=27	94,2±32,6 + (47-158) n=28	80,3±27,7 (47-181), n=65
LVM-Index (Follow-up) [g/qm]	98,9±39,4 (46-220), n=128	112,0±40,4 (53-203), n=37	110,7±46,9 (46-218), n=24	90,7±32,2 + (48-170), n=25	85,4±32,7 (54-220), n=42

LVPWD, linksventrikuläre posteriore Wanddicke; IVSD, interventrikuläre Septumdicke; EF, Ejektionsfraktion; LVM, linksventrikuläre Masse

\*, \*\*, \*\*\* - Vergleich Männer klassische mit nicht-klassischer Verlaufsform, p<0,05; p<0,01; p<0,001

#, ##, ### - Vergleich Frauen klassische mit nicht-klassischer Verlaufsform, p<0,05; p<0,01; p<0,001

+, ++, +++ - Vergleich Frauen – Männer mit klassischer Verlaufsform, p<0,05; p<0,01; p<0,001

&, &&, &&& - Vergleich Frauen – Männer nicht-klassische Verlaufsform, p<0,05; p<0,01; p<0,001

Bei Analyse aller Untersuchten mit klassischer Verlaufsform bestanden zwischen Männern und Frauen hoch-signifikante Unterschiede in IVSD, EF (p<0,001), LVM in Erst- und Zweitmessung (je p<0,001) sowie in LVM-Index in Erst- und Zweitmessung (je

p<0,001). Bei Untersuchung aller Personen mit nicht-klassischer Verlaufsform waren statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der IVSD und LVM bei Erst- und Zweitmessung zu beobachten.

In der Gruppe der männlichen Personen mit Morbus Fabry war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verlaufsform ersichtlich. In der Gruppe der weiblichen Menschen mit Morbus Fabry zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei der linksventrikulären Masse in Baseline und in der Follow-up-Messung.

Bei Betrachtung aller Patienten, war die Veränderung der absoluten linksventrikulären myokardialen Masse und des LVM-Index' statistisch nicht signifikant, wobei die Veränderung hier als Differenz zwischen Follow-up und Baseline-Parameter handelte.

Statistisch hochsignifikante Unterschiede zeigten sich in der vergleichenden Betrachtung aller männlichen und aller weiblichen Untersuchten in den Parametern LVPWD, IVSD, EF, LVM-Baseline und LVM-Follow-up. Auf eine Darstellung dieser Ergebnisse wurde in Tabelle 9 aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

### 3.1.4 Kardiale MRT-Messungen der lebenden Patienten

Tabelle 10: lebende Patienten: Late enhancement-Nachweis an Fabry-typischen Lokalisation

		%(n)	
		Baseline	Follow-up
Late enhancement-Untersuchung	Late enhancement nachgewiesen	33,6 (46/137)	49,4 (47/95)
	Gesamtanzahl der untersuchten Personen	85,1 (137)	59 (95)
Keine Untersuchung		14,9 (24)	41 (66)

Von den insgesamt 161 Patienten erhielten 137 (85,1%) mindestens eine kardiale MRT-Untersuchung (Tabelle 10) und 95 (59%) Personen mindestens eine weitere.

Bei 46 der 137 untersuchten Patienten, was 33,6% entspricht, konnte bei der Erstuntersuchung ein Late enhancement nachgewiesen werden. Bei der letzten Verlaufskontrolle wurde bei 47 von 95 untersuchten Patienten (49,4%) ein Late enhancement nachgewiesen. Bei 24 Patienten konnte bereits bei Erstvorstellung keine

Untersuchung durchgeführt werden. Bei 66 Patienten erfolgte keine weitere MRT-Untersuchung, wobei hier 16 Patienten mit eingeschlossen sind, die bisher nur einmal vorstellig waren und somit keine Verlaufsuntersuchung möglich war. Somit wurde bei 40 Personen keine MRT-Untersuchung im Verlauf durchgeführt.

Tabelle 11 stellt die mittels der kardialen MRT-Untersuchungen gemessenen myokardialen Massen und daraus abgeleitete Werte getrennt nach Geschlecht und Verlaufsform im Zeitverlauf dar.

Tabelle 11: Myokardiale Masse und abgeleitete Werte in verschiedenen Gruppen der lebenden Patienten; Ergebnisse der kardialen MRT-Untersuchungen der Baseline- und letzten Follow-up Untersuchung

	alle lebenden Patienten	Männer, klassische Verlaufsform	Männer, nicht-klassische Verlaufsform	Frauen, klassische Verlaufsform	Frauen, nicht-klassische Verlaufsform
absolute myokardiale Masse (Baseline) [g]	150,6±67,2 (52-425), n=138	192,5±80,0 (78-425), n=34	196,4±70,8 (96-391), n=23	127,8± 44,9 *** (72-273), n=25	116,6± <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> 34,1 (52-242), n=56
absolute myokardiale Masse (Follow-up) [g]	155,5±57,6 (64-329), n=96	181,6±52,7 (111-315), n=24	211,7±60,4 (109-329), n=18	136,4± 31,6 ** (84-207), n=20	118,5± 36,2 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> (64-222), n=34
normalisierte myokardiale Masse (Baseline) [g/qm]	82,3±32,5 (38-233), n=134	101,6±39,0 (59-233), n=31	99,3±35,5 (47-196), n=23	73,3±25,3 + (38-163), n=25	68,4±19,8 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> (43-147), n=55

	alle lebenden Patienten	Männer, klassische Verlaufsform	Männer, nicht-klassische Verlaufsform	Frauen, klassische Verlaufsform	Frauen, nicht-klassische Verlaufsform
normalisierte myokardiale Masse (Follow-up) [g/qm]	84,1±28,9 (40-176), n=94	93,0±27,0 (59-176), n=22	109,2±34,0 (57-169), n=18	77,9±17,9 <sup>+</sup> (50-132), n=20	68,7±21,3 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup> (40-131), n=34
Massenindex (MRT) (Follow-up) [l/min/qm]	3,2±0,7 (1,9-5,7), n=128	3,3±0,6 (1,9-4,4), n=24	3,4±0,8 (2,4-5,4), n=21	3,2±0,7 (2,2-4,9), n=22	3,0±0,7 (2,0-5,7), n=42

<sup>\*</sup>, <sup>\*\*</sup>, <sup>\*\*\*</sup> - Vergleich Männer klassische mit nicht-klassischer Verlaufsform, p<0,05; p<0,01; p<0,001

<sup>#</sup>, <sup>##</sup>, <sup>###</sup> - Vergleich Frauen klassische mit nicht-klassischer Verlaufsform, p<0,05; p<0,01; p<0,001

<sup>+</sup>, <sup>++</sup>, <sup>+++</sup> - Vergleich Frauen – Männer mit klassischer Verlaufsform p<0,05; p<0,01; p<0,001

<sup>&</sup>, <sup>&&</sup>, <sup>&&&</sup> Vergleich Frauen – Männer nicht-klassische Verlaufsform p<0,05; p<0,01; p<0,001

Bei Betrachtung aller Frauen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verlaufsformen. Bei Betrachtung aller Personen mit klassischer Verlaufsform zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der absoluten und normalisierten myokardialen Masse sowohl zum Zeitpunkt der Baseline- (p<0,001), als auch der Follow-up-Messung. Auch in der Gruppe von Personen mit nicht-klassischer Verlaufsform zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der absoluten und normalisierten myokardialen Masse sowohl zum Zeitpunkt der der Baseline-, als auch der Follow-up-Messung. Bei Betrachtung aller Patienten bestanden signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der absoluten myokardialen Masse, sowohl in Baseline als auch Follow-up p<0,001, als auch in der normalisierten myokardialen Masse, sowohl in Baseline-Parametern als auch Follow-up-Parametern p<0,001. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung des linksventrikulären Massenindex. Auf eine Darstellung dieser Erkenntnisse wurde in Tabelle 11 aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Bei den Männern mit klassischer Verlaufsform ließ sich in absoluter und normalisierter Herzmassenbestimmung keine Zunahme der Herzmasse zwischen erster und letzter Messung zeigen. Es ergab sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei Männern mit nicht-klassischer Verlaufsform erschien die Herzmasse zwischen erster

und letzter Untersuchung zuzunehmen. Diese Änderung der Herzmasse erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

Die Herzmasse schien bei Probandinnen mit klassischer Verlaufsform zwischen erster und letzter Untersuchung im Mittel zuzunehmen, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Subgruppenvergleich bei Betrachtung der Herzmassenveränderung im Verlauf darstellen.

Betrachtet man die Gesamtgruppe aller Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede in der Untersuchung der absoluten ( $p=0,056$ ) und normalisierten myokardialen Massenberechnung zu den verschiedenen Zeitpunkten.

### 3.1.5 Klinische Parameter der Herzbeteiligung der lebenden Patienten

Unter der Überschrift „klinische Parameter der Herzbeteiligung“ werden KHK, Vorhofflimmern, das Tragen eines ICDs und die NYHA-Klasse zusammengefasst. Tabelle 12 stellt die Häufigkeit der jeweiligen Diagnosen bei den 161 lebenden Patienten zusammen.

Tabelle 12: lebende Patienten: klinische Parameter der Herzbeteiligung

		%(n)
KHK	Nachweis KHK	6,2 (10)
VHF	diagnostiziert	9,9 (16)
ICD	ICD-Implantation	13,0 (21)
NYHA-Klasse	I	52,2 (83)
	II	29,6 (47)
	III	18,2 (29)
	unbekannt	1,2 (2)

KHK, koronare Herzkrankheit; VHF, Vorhofflimmern; ICD, implantierbarer Kardiofibrillator

Bei 32 Patienten wurden apparative diagnostische Verfahren zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit eingeleitet. Bei 31,3% dieser Patienten wurde eine KHK nachgewiesen. Von allen Untersuchten haben demnach 6,2% der Patienten nachweislich eine KHK.

Tabelle 13: lebende Patienten: ICD-Implantationsgrund

	%(n)
primärprophylaktisch	42,9 (9)
Zustand nach ventrikulären Extrasystolen	38,1 (8)
Zustand nach Reanimation	9,5 (2)
ventrikuläre Rhythmusstörungen	4,8 (1)
unbekannt	4,8 (1)
Gesamt	100 (21)

Bei 42,9% der 21 Patienten mit ICD erfolgte die Implantation primärprophylaktisch (Tabelle 13). Bei 11 Patienten waren vorherige kardiale Ereignisse der Implantationsgrund, wie ventrikuläre Extrasystolen oder Rhythmusstörungen, sowie eine vorangegangene Reanimation.

### 3.1.6 Medikamentenanamnese der lebenden Patienten

Die Medikamentenanamnese wird in der nachfolgenden Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: lebende Patienten: Medikamentenanamnese

	% (n)
Fabry-spezifische Therapie	60,9 (98)
Betablockade	28,0 (45)
Calciumantagonisten	5,6 (9)
ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker	55,9 (90)
Aldosteron-Antagonisten	5,6 (9)
Diuretika	19,9 (32)
Statine	21,1 (34)

Von 161 Patienten wurden 60,9% Fabry-spezifisch therapiert. Während 55,9% der Patienten ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker erhielten, wurden 28% mit



Betablockern und je 5,6% mit Calciumantagonisten sowie Aldosteron-Antagonisten behandelt. Diuretika erhielten 19,9%. Eine Statintherapie erfolgte in 21,1% der Fälle.

### 3.1.7 KHK-Risikofaktoren der lebenden Patienten

Unter „KHK-Risikofaktoren“ werden die Daten der 161 Patienten bezüglich arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Nikotinabusus, Adipositas sowie eine pathologische LDL-Erhöhung über 100 mg/dl zusammengefasst. Die Prävalenzen in der Gruppe der 161 lebenden Patienten zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: lebende Patienten: KHK-Risikofaktoren

Daten von 161 Patienten, fehlende Werte bei arterieller Hypertonie (n=3), Nikotinabusus (n=8), pathologische LDL-Erhöhung (n=1)

	% (n)
arterielle Hypertonie	40,4 (65)
Diabetes mellitus	2,5 (4)
Nikotinabusus	23,6 (38)
Adipositas	13,7 (22)
pathologische LDL-Erhöhung	39,8 (64)

Bei 40,4% der Patienten (n=65) ließ sich eine arterielle Hypertonie diagnostizieren. Nur 2,5% aller Patienten wiesen einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Nikotinabusus wurde in 23,6% der untersuchten Patienten, Adipositas in 13,7% diagnostiziert. Eine Einteilung der Adipositas in ihre Schweregrade findet sich in der nachfolgenden Tabelle 16.

Tabelle 16: lebende Patienten: Adipositas-Schweregrade

	% (n)
Untergewicht	6,2 (10)
Normalgewicht	53,4 (86)
Präadipositas	26,7 (43)
Adipositas Grad I	9,9 (16)
Adipositas Grad II	2,5 (4)
Adipositas Grad III	1,2 (2)

Der größte Anteil der 161 lebenden Patienten (53,4%) befand sich im normalgewichtigen Bereich. Untergewichtig waren lediglich 6,2%. Ein Anteil von 26,7% war dem Bereich der Präadipositas zuzuordnen.

### 3.2 Ergebnisse der verstorbenen Patienten

Im Folgenden werden die in die Auswertung eingeschlossenen, verstorbenen Patienten lediglich als Patienten bezeichnet.

#### 3.2.1 Klinische Basisparameter verstorbener Patienten

Tabelle 17: verstorbene Patienten: klinische Basisparameter

Daten von 26 Patienten, fehlende Werte bei Alter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung (n=1), Alter zum Todeszeitpunkt (n=7), Körpergewicht (n=23), Körpergröße (n=23), BMI (n=23)

	n	MW±SD	Bereich
Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	26	54,0±11,4	23,6-78,1
Alter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung	25	57,9±11,2	32,9-79,6
Alter zum Todeszeitpunkt	19	60,3±12,5	26,8-79,4
Männer	11	55,9±11,9	26,8-71,1
Frauen	8	66,3±11,4	43,4-79,4
Körpergewicht [kg]	23	70,3±15,2	54,0-120,0
Körpergröße [m]	23	1,7±0,1	1,5-1,9
Body-mass-Index [kg/qm]	23	23,6±4,9	17,4-34,9

Tabelle 18: verstorbene Patienten: Kreuztabelle Geschlecht/Verlaufsform

		Geschlecht		n
		Männlich	Weiblich	
Verlaufsform	nicht-klassisch (n)	3	3	6
	klassisch (n)	14	6	20
n		17	9	26

Zum ersten Mal stellte sich einer der 26 Patienten im Juni 2001 vor. Die letzte Erstvorstellung fand im Oktober 2010 statt. Die letzte Verlaufskontrolle eines Patienten erfolgte im Februar 2017. Durchschnittlich waren die Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung bereits  $54,0 \pm 11,4$  Jahre alt. Während das durchschnittliche Alter zum Todeszeitpunkt bei Männern  $55,9 \pm 11,9$  Jahre betrug, waren es bei Frauen  $66,3 \pm 11,4$  Jahre (Tabelle 17).

Von 6 Patienten mit nicht-klassischer Verlaufsform waren 50% männlich und 50% weiblich. 70% der Patienten mit klassischer Verlaufsform waren männlich, 30% weiblich (Tabelle 18). Die Verteilung zwischen nicht-klassischer und klassischer Verlaufsform war zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 19: Todesursachen

Kategorie	n	Wortlaut	n
kardial	11	„plötzlicher Herztod“	4
		„akutes Herzversagen“	1
		„dekompensierte Herzinsuffizienz“	1
		„kardiales Ereignis“	1
		„Herz-Kreislauf-Versagen“	2
		„V.a. Herzversagen“	1
		„ventrikuläre Tachykardie als finale Diagnose bei Niereninsuffizienz“	1
zerebrovaskulär	4	„Schlaganfall“	4
		„multiples Organversagen“	1
		„hepatische Enzephalopathie“	1
sonstige	6	„Sepsis/Schwäche“	2
		„Suizid bei Depression“	1
		„Mamma-Carcinom“	1
Unbekannt	5		

Tabelle 19 zeigt eine detaillierte Auflistung der dokumentierten Todesursachen. Die Angaben wurden wörtlich aus Arztbriefen und Telefonprotokollen übernommen.

### 3.2.2 Laborparameter der verstorbenen Patienten

In Tabelle 20 folgen Darstellungen der Laborparameter aller verstorbenen Patienten. Die AGAL wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung erhoben, während die übrigen Laborparameter zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung dargestellt sind.

Tabelle 20: verstorbene Patienten: Laborparameter

Daten von 26 Patienten, fehlende Werte bei AGAL (n=11), lysoGb3 (n=15), hsTroponin (n=21), NTproBNP (n=6)

	n	MW±SD	Bereich
AGAL [nmol/min/mg Protein]	15	0,14±0,13	0,02-0,41
lysoGb3 [ng/ml]	11	47,6±61,2	8,4-215
hsTroponin [pg/ml]	5	80±104,6	15,5-265
NTproBNP [pg/ml]	20	18190,3±65375	22-295697

AGAL,  $\alpha$ -Galaktosidase A-Aktivität in Leukozyten; hsTroponin, high sensitive Troponin

### 3.2.3 Echokardiographie der verstorbenen Patienten

Im Folgenden werden tabellarisch echokardiographische Daten der verstorbenen Patienten dargestellt (Tabelle 21). Aufgrund der geringen Fallzahl wird die Subgruppenanalyse ausschließlich anhand des Geschlechts vollzogen.

Tabelle 21: verstorbene Patienten: Subgruppenanalyse der echokardiographischen Parameter

	alle Patienten	Männer	Frauen
LVPWD (Baseline) [mm]	11,1±2,8 (6-16), n=20	11,2±3,0 (6-15), n=13	10,9±2,5 (9-16), n=7
IVSD (Baseline) [mm]	13,4±3,7 (7-23), n=20	14,2±4,0 (7-23), n=13	12,0±2,5 (9-16), n=7

	alle Patienten	Männer	Frauen
EF (Baseline) [%]	57,4±9,2 (33-71), n=20	60,1±7,9 (48-71), n=13	52,4±9,9 (33-65), n=7
LVM (Baseline) [g]	239,5±95,6 (84-553), n=19	241,6±52,0 (157-299), n=12	236,0±149,8 (84-553), n=7
LVM (Follow-up) [g]	275,2±106,8 (115-441), n=14	280,3±110,4 (115-441), n=11	256,7±112,2 (163-381), n=3
LVM-Index (Baseline) [g/qm]	136,6±49,1 (55-285), n=18	137,6±28,6 (91-181), n=11	135,1±73,9 (55-285), n=7
LVM-Index (Follow-up) [g/qm]	144,7±58,7 (64-212), n=15	152,3±56,3 (69-212), n=12	114,7±71,1 (64-196), n=3

LVPWD, linksventrikuläre posteriore Wanddicke; IVSD, interventrikuläre Septumdicke; EF, Ejektionsfraktion; LVM, linksventrikuläre Masse

Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten schien die linksventrikuläre Herzmasse im zeitlichen Verlauf zu zunehmen. Diese war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei den untersuchten Parametern war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern darstellbar. Auffallend sind die vereinzelt deutlich unter der Norm liegenden Werte der Ejektionsfraktion. Follow-Up-Werte konnten bei nur 3 Frauen erhoben werden.

### 3.2.4 Kardiale MRT-Messungen der verstorbenen Patienten

Es folgt eine Darstellung mittels kardiologischem MRT erhobener Daten aller verstorbenen Patienten zum Late enhancement (Tabelle 22). Tabelle 23 zeigt die Messwerte der myokardialen Masse und abgeleiteter Parameter getrennt für beide Geschlechter bei der Baseline- und der letzten verfügbaren Untersuchung.

Tabelle 22: verstorbene Patienten: Late enhancement-Nachweis an Fabry-typischen Lokalisation

		n	
		Baseline	Follow-up
Late enhancement-Untersuchung	nachgewiesen	8/11	4/6
	nicht nachgewiesen	3/11	2/6
keine Untersuchung		15/26	20/26

Tabelle 22 zeigt den Late enhancement-Nachweis an einer Fabry-typischen Lokalisation im kardiologischen MRT. Von insgesamt 26 verstorbenen Patienten wurden 11 (42,3%) bei der Erstvorstellung und 6 (23,1%) bei der letzten Verlaufskontrolle mittels MRT untersucht. Bei diesen untersuchten Patienten konnte bei der Erstvorstellung in 72,7% und bei der letzten Vorstellung in 66,7% ein Late enhancement nachgewiesen werden.

Tabelle 23: Myokardiale Masse und abgeleitete Werte in verschiedenen Gruppen der verstorbenen Patienten; Ergebnisse der kardialen MRT-Untersuchungen der Baseline- und letzten Follow-up Untersuchung

	alle Patienten	Männer	Frauen
absolute myokardiale Masse (Baseline-Parameter) [g]	190,9±75,6 (112-330), n=11	194,6±65,4 (134-315), n=7	184,5±102,1 (112-330), n=4
absolute myokardiale Masse (Follow-up-Parameter) [g]	172,6±74,1 (103-308), n=7	197,8±73,7 (135-308), n=5	109,5±9,2 (103-116), n=2
normalisierte myokardiale Masse (Baseline-Parameter) [g/qm]	117,4±45,0 (65-181), n=7	131,5±37,0 (92-181), n=4	98,7±55,7 (65-163), n=3
normalisierte myokardiale Masse (Follow-up-Parameter) [g/qm]	97,2±44,2 (57-171), n=6	114,5±45,0 (70-171), n=4	62,5±7,8 (57-68), n=2

	alle Patienten	Männer	Frauen
Massenindex (MRT) [l/min/qm]	3,2±0,6 (2,5-3,9), n=6	3,4±0,6 (2,6-3,9), n=4	2,9±0,6 (2,9±0,6), n=2

Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern darstellbar. Sowohl bei der absoluten als bei der normalisierten myokardialen Masse schien die myokardiale Masse im zeitlichen Verlauf abzunehmen. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

### 3.2.5 Klinische Parameter der Herzbeteiligung der verstorbenen Patienten

Tabelle 24: verstorbene Patienten: klinische Parameter der Herzbeteiligung

		%(n)
KHK	Nachweis KHK	30,8 (8)
VHF	Diagnostiziert	38,5 (10)
ICD	ICD-Implantation	15,4 (4)
	I	11,8 (2)
	II	23,5 (4)
NYHA-Klasse	III	58,8 (10)
	IV	5,9 (1)
	unbekannt	34,6 (9)

KHK, koronare Herzkrankheit; VHF, Vorhofflimmern; ICD, implantierbarer Kardioderibrillator

Bei 11 der 26 Patienten wurde bei Verdacht auf KHK eine apparative Diagnostik eingeleitet. Bei 8 Patienten, also 30,8% der insgesamt Verstorbenen, wurde eine KHK nachgewiesen Tabelle 24. Dies entspricht 72,7% der auf KHK untersuchten Patienten. Bei 27,3% der untersuchten Patienten wurde ebendiese ausgeschlossen. Bei den übrigen 15 Patienten wurde keine apparative Diagnostik bezüglich KHK eingeleitet. Bei 38,5% aller Verstorbenen wurde ein Vorhofflimmern diagnostiziert, bei 15,4% ein ICD implantiert. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung wurden 58,8 % der Patienten in die NYHA-Klasse III eingestuft.



Tabelle 25: verstorbene Patienten: ICD-Implantationsgrund

	%(n)
primärprophylaktisch	50 (2)
Zustand nach ventrikulären Extrasystolen	50 (2)

Bei 4 der 26 Patienten (15,4%) wurde eine ICD-Implantation und deren Grund dokumentiert (Tabelle 25). 50% wurden primärprophylaktisch, 50% aufgrund ventrikulärer Extrasystolen in der Vorgeschichte implantiert.

### 3.2.6 Medikamentenanamnese der verstorbenen Patienten

Es folgt eine tabellarische Darstellung der Medikation zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung (Tabelle 26). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten, von denen eine Medikamentenanamnese bekannt ist.

Tabelle 26: verstorbene Patienten: Medikamentenanamnese

Daten von 26 Patienten, fehlende Werte bei Betablockade (n=2), Calciumantagonisten (n=2), ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker (n=2), Statine (n=1)

	% (n)
Fabry-spezifische Therapie	84,6 (22)
Betablockade	50 (12)
Calciumantagonisten	25,0 (6)
ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker	50 (12)
Aldosteron-Antagonisten	4,2 (1)
Diuretika	57,7 (15)
Statine	36,0 (9)

Von 26 untersuchten Patienten wurden 22 (84,6%) Fabry-spezifisch therapiert. Zu jeweils 50% wurde eine Therapie mit Betablockern oder ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptorblockern dokumentiert. Während 25% der Patienten Calciumantagonisten erhielten, wurden 4,2% mit Aldosteron-Antagonisten behandelt. Eine diuretische Therapie erfolgte in 57,7%. Mit Statinen wurden 36% behandelt.

### 3.2.7 KHK-Risikofaktoren verstorbener Patienten

Die typischen KHK-Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2, Nikotinabusus, Adipositas und pathologische LDL-Erhöhung werden im Folgenden in der Gruppe der verstorbenen Patienten dargestellt (Tabelle 27). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der verstorbenen Patienten.

Tabelle 27: verstorbene Patienten: KHK-Risikofaktoren

Daten von 26 Patienten, fehlende Werte bei arterieller Hypertonie (n=8), Nikotinabusus (n=12), Adipositas (n=3), pathologische LDL-Erhöhung (n=2)

	% (n)
arterielle Hypertonie	50,0 (13)
Diabetes mellitus Typ 2	7,7 (2)
Nikotinabusus	11,5 (3)
Adipositas	7,7 (2)
pathologische LDL-Erhöhung	46,2 (12)

Bei 50% der verstorbenen Patienten konnte zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung ein arterieller Hypertonus festgestellt werden. Nur 2 Patienten (7,7%) erfüllten die Kriterien einer Adipositas. Die Klassifizierung anhand des Body-Mass-Index wird in der folgenden Tabelle 28 erläutert.

Tabelle 28: verstorbene Patienten: Adipositas-Schweregrade

Daten von 26 Patienten, unbekannte Werte 11,5% (n=3)

Adipositas-Schweregrad	% (n)
Untergewicht	4,3 (1)
Normalgewicht	60,9 (14)
Präadipositas	26,1 (6)
Adipositas Grad I	8,7 (2)

Der größte Teil der Patienten befand sich mit 60,9% im normalgewichtigen Bereich. Nur 2 (8,7%) Patienten erreichten einen Adipositas-Schweregrad von I, kein Patient eine Adipositas Grad II oder Grad III.

## 4 Diskussion

Das Würzburger Fabry-Zentrum (FAZiT) ist eine der ältesten Spezialeinrichtungen für Morbus Fabry in Deutschland und hat Zugriff auf Daten von insgesamt 298 Patienten. In dieser Arbeit wurde zunächst der Datensatz hinsichtlich der aktuellen medizinischen Betreuungssituation jedes Patienten aufgearbeitet. Anschließend erfolgte von 187 Patienten, von denen sich 161 aktuell in regelmäßiger Betreuung in Würzburg befinden und 26 bereits verstorben waren, eine umfangreiche statistische Datenanalyse, die den Verlauf und das Ausmaß der Fabry-Krankheit abbildet.

Ziel dieser Arbeit war es, ein großes Fabry-Kollektiv allgemein klinisch zu charakterisieren, speziell den Verlauf der Herzbeteiligung darzustellen und Unterschiede in der Krankheitsausprägung hinsichtlich klinischer Verlaufsform und Geschlecht herauszuarbeiten.

### 4.1 Allgemeines zum Kollektiv

Während sich die Patienten in der Gruppe der Lebenden im Mittel mit einem Alter von  $43 \pm 15,4$  Jahren zum ersten Mal im FAZiT vorstellten, waren die bereits verstorbenen Patienten bei ihrer Erstvorstellung durchschnittlich 11 Jahre älter ( $54 \pm 11,4$  Jahre). Dieser Altersunterschied könnte in der erst seit kurzem etablierten Zentrumsbetreuung für Menschen mit Morbus Fabry mit entsprechender Diagnostik und Behandlung, begründet sein.

Die ersten Patienten, die im FAZiT vorstellig waren, waren stark Betroffene, bei denen die Krankheit bereits mit höherem Lebensalters weiter fortgeschritten war, für die aber zuvor keine Spezialeinrichtung zur Verfügung stand. Diverse Studien konnten zeigen, dass eine Enzymersatztherapie vorzugsweise vor Eintreten irreversibler Organschäden begonnen werden sollte.<sup>46-48</sup> Dieses Prinzip konnte auf die ersten Patienten des FAZiT's mangels einer geeigneten Therapie nicht angewendet werden, weshalb diese möglicherweise früher verstarben.

Aufgrund der X-chromosomalen Krankheitsgenese sind vor allem Männer und unter diesen vor allem diejenigen mit klassischer Verlaufsform stärker betroffen.<sup>23</sup> In der Analyse der Fabry-spezifischen Laborparameter fiel hier eine niedrigere Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A in Leukozyten sowie höhere lysoGb3-Werte bei den Männern mit klassischer als bei den Männern mit nicht-klassischer Verlaufsform auf. Ebenfalls wiesen weibliche Untersuchte mit klassischer Verlaufsform höhere lysoGb3-Werte als Frauen mit nicht-klassischer Verlaufsform auf. Zur genetisch bedingten, ausgeprägteren Beteiligung männlicher Personen passend, befanden sich unter den verstorbenen

Personen 65,4% Männer und 75,9% Personen mit einer klassischen Verlaufsform, wobei sich in der statistischen Prüfung – möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahlen – keine signifikant auffällige Verteilung nachweisen ließ. In der Gruppe der noch lebenden Patienten boten lediglich 42,9% eine klassische Verlaufsform. Im Kollektiv der noch lebenden Personen waren statistisch signifikant mehr Männer von der klassischen Verlaufsform und mehr Frauen von der nicht-klassischen Verlaufsform betroffen.

## 4.2 Mortalität

Von 19 der 26 verstorbenen Patienten war das exakte Todesdatum bekannt, was eine Analyse des Alters zum Todeszeitpunkt ermöglicht. Im Gesamtkollektiv der Verstorbenen betrug das Alter zum Zeitpunkt des Todes  $60,3 \pm 12,5$  Jahre mit einem Bereich zwischen Minimum und Maximum von 26,8 bis 79,4 Jahren. Die Subgruppenanalyse ergab bei Männern ( $n=11$ ) ein mittleres Sterbealter von  $55,9 \pm 11,9$  Jahren, bei den Frauen ( $n=8$ ) von  $66,3 \pm 11,4$  Jahre.

Das mittlere kumulative Überleben unbehandelter Menschen mit Morbus Fabry („natural history“) wird in einer Studie von MacDermot et al.<sup>10</sup> aus dem Jahr 2001 bei Männern ( $n=51$ ) mit 50 Jahren, bei Frauen ( $n=32$ ) mit 70 Jahren angegeben.

Die im FAZiT betreuten männlichen Patienten wurden also beinahe 6 Jahre älter als bei oben genannter Studie, die Frauen verstarben allerdings etwa 3 Jahre früher. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in der Studie von MacDermot et al. keine therapierten Fabry-Patienten eingeschlossen wurden, während die hier ausgewerteten Patienten in 84,6% der Fälle eine Fabry-spezifische Therapie erhielten. Jedoch fehlten exakte Informationen zu Therapiebeginn und -dauer, sodass keine direkten Schlüsse auf eine Verlängerung der Lebenszeit durch Fabry-spezifische Therapie gezogen werden sollten. Eine Studie von Waldek et al. aus dem Jahr 2008<sup>25</sup> befasste sich sowohl mit der Lebenserwartung als auch den Todesursachen anhand eines über 2800 an Fabry erkrankten Patienten umfassenden Datensatzes. Es wurde eine Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Geburt männlicher Fabry-Patienten von 58,2 Jahren und weiblicher Patienten von 75,4 Jahren erhoben.<sup>25</sup> Im Gegensatz zur Studie von MacDermot et al. wurden auch Fabry-spezifisch therapierte Patienten mit in die Auswertung einbezogen. Es zeigt sich, dass die im FAZiT ausgewerteten Patienten, unabhängig vom Geschlecht, die in der Studie erhobene Lebenserwartung unterschritten, jedoch bei den weiblichen deutlich stärker ( $66,3$  Jahre im FAZiT;  $75,4$  Jahre bei Waldek et al.) als bei den männlichen Patienten ( $55,9$  im FAZiT;  $58,2$  Jahre bei Waldek et al.).

Von 19 Patienten aus dem FAZiT konnte ein exakter Todeszeitpunkt datiert werden. Diese befanden sich in einem Zeitraum von 06/07 bis 03/17. Laut Angaben des statistischen Bundesamtes betrug das durchschnittliche Sterbealter der Normalbevölkerung im Zeitraum zwischen 2007 und 2017 72,49 Jahre im Jahr 2007 und 75,68 Jahre im Jahr 2017. Somit ist festzustellen, dass die hier ausgewerteten Fabry-Patienten eine kürzere Lebenszeit vorweisen als die allgemeine deutsche Bevölkerung.<sup>49</sup>

Die kardiale Beteiligung bedingt am häufigsten die Mortalität bei Fabry-Patienten.<sup>25, 50</sup> Mit etwa 50% der ausgewerteten Todesursachen ist die kardial bedingte Todesursache im FAZiT-Kollektiv ebenfalls am häufigsten festzustellen. Ältere Studien beschrieben die fortgeschrittene Nierenbeteiligung als häufigste Todesursachen.<sup>10, 50</sup> Besser zugängliche Nierenersatzverfahren sowie eine verbesserte supportive Behandlung haben zu einer Reduktion der renalen Mortalität beigetragen.<sup>50,25</sup> In unserem Kollektiv konnte in keinem Fall eine renale Todesursache festgestellt werden.

Weitere im Kollektiv beschriebene Todesursachen waren „multiples Organversagen“ sowie „Sepsis/Schwäche“. Sowohl Mehta et al.<sup>50</sup> als auch Waldek et al.<sup>25</sup> beschrieben in 9-15% Infektionen als Todesursache. „Multisystemic disease“ wird ebenfalls beschrieben.<sup>50</sup> Nach Waldek et al.<sup>25</sup> starben 12,5% der Patienten an zerebrovaskulären Ereignissen, im hier ausgewerteten Kollektiv 15,4%. Die so benannte „hepatische Enzephalopathie“ ist ebenfalls in Zusammenhang mit Morbus Fabry zu setzen, da der Leberzirrhose ein Fabry-bedingtes Rechtsherzversagen vorausging. Ein Zusammenhang zwischen dem depressionsbedingten Suizid und der Fabry-Erkrankung ließ sich herstellen, da der betroffene Patient unter enormen Fabry-induzierten Schmerzen litt. Es ist bekannt, dass Fabry-Patienten häufiger als die Normalbevölkerung unter Depressionen leiden.<sup>51, 52</sup> Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen genetischen Faktoren oder hirnstrukturellen Auffälligkeiten des Morbus Fabry und Depressionen<sup>53</sup> konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese eines Mamma-Karzinoms (eine Patientin im Kollektiv) und Morbus Fabry war bisher nicht bekannt.

Trotz Fabry-spezifischer Therapie waren wenigstens 26 der 298 Patienten des FAZiT innerhalb des analysierten Zeitraums von 18 Jahren verstorben. Eine Fabry-spezifische Therapie erhielten 22 der Verstorbenen, also 84%. Die Enzymersatztherapie kann bei schwer betroffenen Patienten zwar das Risiko weiterer Komplikationen reduzieren, jedoch weder den Progress der Krankheit noch das Auftreten schwerer Organschäden verhindern<sup>54, 55</sup>. Der Nutzen der ERT steigt mit dem frühzeitigen Beginn und der

Behandlungsdauer.<sup>29</sup> Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren die verstorbenen Patienten bereits  $54,0 \pm 11,4$  Jahre, zum Todeszeitpunkt  $60,3 \pm 12,5$  Jahre alt. Sie konnten daher durchschnittlich nur 6,3 Jahre lang behandelt werden.

### 4.3 Herzbeteiligung

NTproBNP korreliert mit der Ausprägung der Herzinsuffizienz sowie dem linksventrikulären Füllungsdruck<sup>56, 57</sup> Das high sensitive Troponin (hsTroponin) gilt als guter Marker für die linksventrikuläre Hypertrophie und die myokardiale Fibrose.<sup>58, 59</sup> Bei Analyse der lebenden Patienten scheinen die Werte von NTproBNP und hsTroponin bei männlichen Patienten höher als bei den weiblichen Patienten zu sein, wobei sich kein statistischer Unterschied nachweisen ließ. Höhere Messwerte bei den Männern wären mit Berichten zu einer stärkeren Herzbeteiligung bei männlichen Patienten vereinbar.<sup>12</sup> Bezüglich der Fabry-spezifischen Laborparameter (Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A und lysoGb3) zeigten sich deutliche und statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen den Verlaufsformen und den Geschlechtern. Männer mit klassischer Verlaufsform wiesen ein höheres lysoGb3 und niedrigere AGAL auf als Frauen mit dieser Verlaufsform auf. Auch wiesen in der Gruppe der Männer diejenigen mit klassischer Verlaufsform eine signifikant niedrigere Aktivität der Galactosidase A sowie höhere lysoGb3-Spiegel als die Männer mit nicht klassischer Verlaufsform. Frauen mit nicht klassischer Verlaufsform haben einen signifikant niedrigeren lysoGb3-Spiegel als Frauen mit klassischer Verlaufsform.

In unserer Analyse war auffallend, dass die Subgruppe der männlichen Personen mit nicht-klassischer Verlaufsform mit 40 pg/ml den höchsten Troponin-Wert zu erzielen schien, wenn auch nicht statistisch signifikant. Nach Arends et al. ist jedoch von einer stärkeren Krankheitsbeteiligung bei Männern mit klassischer Verlaufsform auszugehen. Sie untersuchten in ihrer Studie 2016 allerdings nicht die kardialen Laborparameter hsTroponin und NTproBNP, sondern das Vorliegen einer erhöhten LVM und LE-Nachweis als Zeichen der Kardiomyopathie.<sup>23</sup> In unserem Datensatz ergaben sich jedoch bezüglich jeglicher kardialen Parameter der Echokardiografie und MRT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern mit klassischer und Männern mit nicht klassischer Verlaufsform. Auffallend in der Gruppe der Männer mit nicht-klassischer Verlaufsform war die breite Verteilung der hsTroponin Werte (4,9-384,0 pg/ml). Ähnliches zeigt sich auch bei Betrachtung der auf die Körperoberfläche bezogenen Herzmasse (LVM-Index Baseline: 57-246 g/qm; LVM-Index Follow-p: 46-218 g/qm). In dieser Subgruppe befanden sich also sowohl Patienten ohne Anzeichen für

eine kardiale Pathologie als auch Patienten, deren Messwerte für eine deutliche kardiale Beteiligung sprechen. Germain et al.<sup>60</sup> sowie Oder et al.<sup>61</sup> befassten sich mit der als nicht-klassisch einzuordnenden krankheitsverursachenden Mutation N215S, die auch als „cardiac variant“ bezeichnet wird. Diese Mutation geht, trotz der nicht-klassischen Verlaufsform, mit einer verstärkten kardialen Beteiligung einher, die sogar stärker ausgeprägt sein kann als bei klassischen Fabry-Verläufen. In der Subgruppe der männlichen Probanden mit klassischer Verlaufsform unseres Kollektivs, in der sich vergleichsweise hohe hsTroponin-Werte fanden, zeigte sich in 55,6% (n=15) die N215S Mutation.

Sowohl Germain et al. als auch Oder et al. untersuchten als Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie die interventrikuläre Septumdicke (IVSD) und die links-posteriore Wanddicke (LVPWD). Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich in unserem Datensatz zwischen den Männern und den Frauen in der Gruppe der klassischen Verlaufsform. Zusätzlich waren hier höhere Werte der, auch auf die Körperoberfläche bezogenen, der linksventrikulären Masse unter den männlichen Probanden zu beobachten. Unter Betrachtung der klassischen Verlaufsform sind somit geschlechterabhängige Unterschiede anzunehmen, die für eine stärkere Herzbeteiligung der männlichen Patienten sprechen könnte. In unseren echokardiographischen Auswertungen wiesen in der Gruppe der Männer diejenigen mit nicht-klassischer Verlaufsform zwar erhöht scheinende, jedoch statistisch nicht-signifikante, Werte für IVSD und LVPWD im Vergleich zur derer mit klassischer Verlaufsform auf. Betrachtet man die weibliche Gruppe der Untersuchten, fällt auf, dass Frauen mit klassischer Verlaufsform in der Echokardiografie signifikant höhere Messwerte der linksventrikulären Masse sowohl in Baseline-, als auch Verlaufsuntersuchung zeigten, als Frauen mit nicht-klassischer Verlaufsform. Dies könnte für eine stärkere kardiale Beteiligung von Frauen mit klassischer Verlaufsform, als mit nicht klassischer Verlaufsform, sprechen, wobei hier kardiale MRT-Bildgebung diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zeigte.

Deutlich erhöht scheinende kardiale Laborparameter waren in der Analyse der Verstorbenen zu finden. Dies könnte ein Hinweis auf eine stärkere kardiale Beteiligung der verstorbenen Patienten sein. Auffallend waren hier besonders lysoGb3, sowie hsTroponin und NTproBNP, deren Messwerte die der lebenden Patienten deutlich zu übertreffen schienen. Auf einen direkten statistischen Vergleich zwischen den Gruppen der lebenden und verstorbenen Patienten wurde aufgrund der deutlich unterschiedlichen Charakteristika wie Alter oder BMI verzichtet.

Eine Möglichkeit, eine kardiale Fibrose nachzuweisen, ist das Auftreten von Late enhancement (LE) im kontrastmittelgestützten MRT.<sup>30, 62, 63</sup> Niemann et al.<sup>64</sup> konnten zeigen, dass bei männlichen Fabry-Patienten der myokardialen Fibrose stets eine linksventrikuläre Hypertrophie im Sinne einer erhöhten linksventrikulären Masse voraus geht, während bei Frauen auch ein LE mit normaler Herzmasse nachgewiesen werden kann. Im vorliegenden Kollektiv konnte unter allen untersuchten Frauen bei 32,1% bei Erstuntersuchung bzw. 42,6% bei der letzten Kontrolluntersuchung ein LE nachgewiesen werden. Echokardiographisch waren die Werte der aktuell behandelten Patientinnen der auf die Körperoberfläche bezogenen Herzmasse (LVM-Index) nach Galderisi et al.<sup>65</sup> im Normbereich (43-95 g/qm). Jedoch war eine breite Verteilung der Herzmassen zu beobachten, wobei der Maximalwert deutlich über dem Normbereich lagen. Die entsprechenden Messwerte der bereits verstorbenen Patientinnen lagen durchschnittlich und unabhängig von der Verlaufsform über dem angegebenen Normbereich.

Arends et al.<sup>23</sup> konnten in 30,3% der untersuchten Patienten ein LE nachweisen, ähnlich zu den 33,6% der lebenden Patienten in vorliegender Arbeit. Zwar wurden in unserer Auswertung keine Subgruppen betrachtet, jedoch eine Darstellung im Verlauf erhoben. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung betrug der Anteil derer mit LE-Nachweis an den untersuchten Personen in unserem Kollektiv 49,4%, wobei 66 Personen weniger untersucht wurden als bei Erstvorstellung. Auffallend war hier, dass bei 40 Personen keine MRT-Untersuchung im Verlauf gemacht wurde, obwohl diese weiterhin im FAZiT betreut worden sind. Es wäre also möglich, dass sich im Krankheitsverlauf Kontraindikationen, wie zum Beispiel eine Nierenfunktionsverschlechterung, für eine MRT-Untersuchung ergaben.

In der Gruppe der Verstorbenen fanden sich verglichen mit der der lebenden Menschen mit Morbus Fabry anteilig mehr Patienten mit LE bei der Erstuntersuchung (8 von 11 Untersuchten, 72,7%). Dies könnte mit einer stärkeren kardiologischen Beteiligung korrelieren. Auffallend in der Gruppe der Verstorbenen war der große Anteil an Personen, die nicht kardiologisch mittels MRT untersucht werden konnten (15 von 26 bei Erst- und 20 von 26 bei der Follow-up-Untersuchung). Dies könnte ebenfalls wiederum ein Hinweis auf, gegebenenfalls auch Fabry-bedingte, Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung sein. Im Einzelfall konnte nachgewiesen werden, dass jede der untersuchten Personen, die in der Erstuntersuchung einen LE-Nachweis hatten, auch bei der Follow-Up-Untersuchung ein LE aufwiesen.



Um die Herzbeteiligung klinisch zu beurteilen, wurden NYHA-Stadien als Zeichen für subjektive Beschwerden einer Herzinsuffizienz, das Vorhandensein eines ICD inklusive des Implantationsgrunds sowie ein bestehendes Vorhofflimmern untersucht.

Die Klassifikation nach NYHA dient der Einschätzung der Schwere der Herzbeteiligung, sowie der prognostischen Einschätzung des Krankheitsprogresses.<sup>55, 66</sup> Beobachtet man die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Stufen der NYHA-Klassifikation, fiel auf, dass der größte Teil der noch lebenden Patienten (52%) subjektiv keine Beschwerden angab (NYHA I), während dies bei nur 11% der Verstorbenen der Fall war. Der überwiegende Teil der Verstorbenen (58,8%) war NYHA-Klasse III zuzuordnen, während es unter den noch lebenden Patienten nur 18,2% waren. Patel et al. legten als einen der primären Endpunkte ihrer 207 Fabry-Patienten umfassenden Studie eine NYHA-Klasse von  $\geq$  III, als Zeichen einer schweren Herzerkrankung fest. Diesen Endpunkt erreichten bei Patel et al. 10% der Patienten.<sup>66</sup>

Patienten mit Morbus Fabry sind prädisponiert für Herzrhythmusstörungen.<sup>67</sup> Ein diagnostiziertes Vorhofflimmern wurde bei 9,9% der lebenden und bei 38,5% der verstorbenen Betroffenen dokumentiert. In der Normalbevölkerung wurde eine Prävalenz von 0,95% angegeben, die mit dem Patientenalter stieg.<sup>68</sup> Sha et al. untersuchten ein Kollektiv von 78 Menschen mit Morbus Fabry und fanden heraus, dass diese, verglichen mit der Normalbevölkerung, häufiger und früher an Vorhofflimmern erkrankten.<sup>67</sup> In unserem Kollektiv ließe sich die deutlich höhere Prävalenz für Vorhofflimmern unter den verstorbenen Patienten verglichen mit den lebenden Fabry-Patienten einerseits mit einer stärkeren kardialen Beteiligung, andererseits mit dem höheren Patientenalter erklären. Medikamentöse Therapieoptionen zur Rhythmuskontrolle stellen Betablocker und Calciumantagonisten dar. Von einer Therapie mit Amiodaron sollte wegen medikamentöser Wechselwirkung mit der ERT abgesehen werden. Sowohl bei den lebenden als auch bei den verstorbenen Fabry-Patienten in unserem Kollektiv wurden häufig Beta-Blocker eingesetzt.

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen stellen ein relevantes Risiko für den plötzlichen Herztod bei Menschen mit Morbus Fabry dar.<sup>69, 70</sup> Bei Nachweis solcher wurde demnach präventiv ein ICD (implantierbarer cardioverter Defibrillator) implantiert. Bei 13% (n=21) der lebenden und 15,4% (n=4) der verstorbenen Personen erfolgte eine ICD-Implantation, wobei bei 4 der Verstorbenen ein plötzlicher Herztod als Todesursache dokumentiert worden ist. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der myokardialen Fibrose, die sich diagnostisch als LE im kardialen MRT zeigte, und dem Risiko, an malignen ventrikulären Rhythmusstörungen zu erkranken.<sup>71</sup>

Demnach sollten Patienten mit vorhandener Fibrose engmaschig überwacht werden und frühzeitig eine primär-prophylaktische Indikation zur ICD-Implantation gestellt werden. Zudem verbessert eine primär-prophylaktische Indikationsstellung das Langzeitoutcome.<sup>72</sup> Sowohl unter den lebenden als auch unter den verstorbenen Menschen mit Morbus Fabry wurde die Indikation zur ICD-Implantation zum größten Teil primär-prophylaktisch gestellt. Bei etwa 38% der lebenden Patienten wurden ventrikuläre Extrasystolen dokumentiert, bei 4,8% andere ventrikuläre Rhythmusstörungen. In 9,5% der Fälle war eine vorausgegangene Reanimation der Grund für die Implantation. Die Hälfte der ICD-Indikationen unter den Verstorbenen wurde nach Auftreten ventrikulärer Extrasystolen gestellt.

#### **4.4 KHK und ihre Risikofaktoren**

Wie bereits in 1.3 beschrieben, handelt es sich bei der Fabry-bedingten vaskulären Beeinträchtigung am Herzen weniger um eine koronare Herzkrankheit (KHK) im klassischen Sinn. Es handelt sich vielmehr um eine sogenannte „small-vessel-disease“ der Herzkranzgefäße. In diesem Zusammenhang wurde diskutiert, ob oxidativer Stress, bedingt durch intrazelluläre Gb3-Ablagerungen, zu einer vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen in Gefäßendothelzellen führt und somit das Gefäß schädigt.<sup>26, 73</sup> Einerseits stellt die koronare Herzkrankheit klinisch eine wichtige Differenzialdiagnose dar, andererseits ist das kardiovaskuläre Risikoprofil der Fabry-Patienten ein besonderes, da Fabry-bedingte Organschäden wie zum Beispiel Niereninsuffizienz, zu einer kardiovaskulären Risikoerhöhung führen können.<sup>74</sup> Aus diesem Grund erfolgte in dieser Arbeit die Betrachtung der klinisch nachgewiesenen koronaren Herzkrankheiten unter Berücksichtigung der typischen Risikofaktoren sowohl bei den lebenden als auch bei den verstorbenen Menschen mit Morbus Fabry. Diese Ergebnisse ließen sich wiederum mit epidemiologischen Daten der Allgemeinbevölkerung vergleichen. Es fiel auf, dass bei 30,8% der Verstorbenen eine KHK nachgewiesen wurde, während von den Lebenden lediglich 6,2% betroffen waren. Vergleichsweise wurde in einem Kollektiv von mehr als 8000, nicht an Morbus Fabry erkrankten, Personen bei Gößwald et al.<sup>75</sup> eine KHK-Lebenszeitprävalenz von 9,3% bei 40 bis 70-Jährigen in Deutschland angegeben. In einem Report der American Heart Association wurde eine Prävalenz von 6,2% bei über 20-Jährigen angegeben in einem Kollektiv von über 15 Millionen Personen.<sup>76</sup> Somit lag der Anteil der von KHK betroffener Personen in der Gruppe der verstorbenen Menschen mit Morbus Fabry unseres Kollektivs deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung.

Jedoch sollte eine altersabhängige Darstellung der KHK-Prävalenz bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die verstorbenen Menschen mit Morbus Fabry waren zum Auswertungszeitraum im Mittel zwischen 54 und 58 alt und wiesen eine KHK-Prävalenz von 30,8% auf. In der Subgruppe der 50 bis 59-Jährigen bei Gößwald et al.<sup>75</sup> betrug die Lebenszeitprävalenz einer KHK nur 4,4%. Die noch lebenden Fabry-Patienten waren zum ausgewerteten Zeitraum im Mittel zwischen 43 und 49 Jahre alt bei einem KHK-Anteil von 6,2%, während die 40 bis 49-Jährigen bei Gößwald et al.<sup>75</sup> in lediglich 2,3% der Fälle eine KHK nachgewiesen wurde. Zu berücksichtigen war jedoch, dass der exakte Diagnosezeitpunkt der KHK mit dem zugehörigen Patientenalter im Rahmen dieser Arbeit nicht dokumentiert wurde. Somit wurde in der altersabhängigen Analyse nur der Auswertungszeitraum orientierend verwendet.

In diesem Sinne schien die Betrachtung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Vergleich zur Normalbevölkerung besonders relevant zu sein. Als Risikofaktoren wurden Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Adipositas, pathologische LDL-Erhöhung > 100 mg/dl sowie ein Nikotinabusus definiert. Vergleicht man die Prävalenzen dieser Risikofaktoren unserer Fabry-Patienten mit denen in der Allgemeinbevölkerung (beispielhaft wurde wiederum das über 15 Millionen umfassende Kollektiv des AHA Reports von 2016 <sup>76</sup> gewählt) fiel folgendes auf: Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas traten bei dem Gesamtkollektiv der Fabry-Patienten seltener auf (Prävalenz Diabetes: Normalbevölkerung 8,5% <sup>76</sup>, lebende Fabry-Patienten 2,5%, verstorbene Fabry-Patienten 7,7%; Prävalenz Adipositas: Normalbevölkerung 35,2% <sup>76</sup>, lebende Fabry-Patienten 13,7%, verstorbene Fabry-Patienten 7,7% ).

Sowohl arterielle Hypertonie als auch eine pathologische LDL-Erhöhung traten bei den Fabry-Patienten jedoch häufiger auf als in der Vergleichsgruppe. Allerdings war hier zu beachten, dass eine pathologische LDL-Erhöhung hier mit über 100 mg/dl definiert wurde, in der Vergleichsstudie allerdings mit über 130 mg/dl. Werden absolute Laborwerte verglichen, hatten Fabry-Patienten jedoch im Durchschnitt niedrigere LDL-Werte (Normalbevölkerung 115 mg/dl <sup>76</sup>, Fabry-Patienten 96 mg/dl). Diese Diskrepanz könnte einerseits durch die abweichende Definition des Begriffs „pathologische LDL-Erhöhung“ entstehen. Andererseits beeinflusste womöglich die Einnahme von Statinen den LDL-Spiegel erheblich. In 36% (verstorbene Patienten) bzw. 21% (lebende Patienten) der Fälle erfolgte eine Therapie mit Statinen bei Fabry-Patienten in unserem Kollektiv. Daten vom Vergleichskollektiv des AHA-Reports liegen hierzu leider nicht vor. Nikotinabusus wurde bei bereits verstorbenen Fabry-Patienten seltener, bei noch lebenden häufiger im Vergleich zum AHA-Kollektiv festgestellt.

Generell gab es keinen Beleg dafür, dass Menschen mit Morbus Fabry mehr klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen als die Normalbevölkerung, jedoch zeigte sich eine erhöhte KHK-Prävalenz, insbesondere unter den Verstorbenen.

#### **4.5 Medikamentöse Therapie**

Neben der Fabry-spezifischen Therapie im Sinne einer Enzyersatz- oder Chaperon-Therapie, die bei 61% der lebenden und bei 85% der verstorbenen Menschen mit Morbus Fabry eingesetzt wurde, erhielten viele Patienten weitere präventiv oder symptomatisch wirkende Medikamente. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine kombinierte Therapie aus ERT und kardiovaskulär wirkenden Medikamenten (ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker) die Wahrscheinlichkeit ungünstiger Krankheitsverläufe reduziert.<sup>77</sup> Ebenfalls wurde mit dieser Kombination eine Verminderung der Proteinurie beschrieben.<sup>48, 78</sup> Medikamente der RAS-Blockade mittels ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern wurden in unserem Kollektiv ähnlich häufig wie bei Sirrs et al.<sup>77</sup> eingesetzt. Zusätzlich untersuchten wir den Einsatz von Aldosteronantagonisten (lebende Patienten: 5,6%; verstorbene Patienten: 4,2%) und Diuretika (lebende Patienten: 19,9%; verstorbene Patienten: 57,7%). Calciumantagonisten (lebende Patienten: 5,6; verstorbene Patienten: 25%) sowie Betablocker (lebende Patienten: 28%; verstorbene Patienten: 50%) wurden zur medikamentösen Therapie bei Vorhofflimmern eingesetzt. Auf eine gesonderte Betrachtung der Indikationsstellung wurde verzichtet. So ist beispielsweise im Falle der Betablocker unklar, ob die Indikation aufgrund von Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonie oder zur Behandlung anderer kardiovaskulärer Symptome gestellt wurde. Statine, die vor Allem der Reduktion des kardiovaskulären Risikos dienen, wurden bei 21,1% der lebenden und 36% der verstorbenen Patienten angewandt und bereits in Kapitel 4.4 ausführlich diskutiert.

#### **4.6 Limitationen der Arbeit**

Interessant ist sicherlich die vergleichende Darstellung der Krankheitsverläufe von verstorbenen und noch lebenden Menschen mit Morbus Fabry. Ebenfalls die Gegenüberstellung der Mortalität von Fabry-Patienten und dem deutschen Gesamtkollektiv sind wichtige Erkenntnisse. Die Aussagekraft wird hier allerdings durch die geringe Patientenanzahl der Verstorbenen (n=26) limitiert.

Grundsätzlich wurde in dieser Arbeit mit Mittelwerten und Standardabweichung gearbeitet, was eine Darstellung einzelner Krankheitsverläufe verhindert.

Bei Analyse der KHK-Prävalenz ist ein altersabhängiger Vergleich nicht exakt möglich, da das Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt der KHK nicht dokumentiert wurde.

Die Aussagekraft der vergleichenden Darstellung der pathologischen LDL-Erhöhung ist aufgrund der leicht voneinander abweichenden Definition ebenfalls limitiert.

Bei Untersuchung der Medikamenteneinnahme wurden die verschiedenen Indikationsbereiche nicht gesondert betrachtet.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit auf die aktuelle Situation von Menschen mit Morbus Fabry ist aufgrund des weit in die Vergangenheit reichenden Datensatzes und daraus folgend der Auswertung teilweise nicht oder nicht nach aktuellem Standard therapierter Patienten nicht immer gegeben.

## 5 Zusammenfassung

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speichererkrankung, die mit einer verminderten Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A einhergeht. Daraus resultiert ein gestörter Abbau von Globotriaosylceramiden, die sich im Gewebe verschiedener Organsysteme einlagern und diese funktionell beeinträchtigen. Klinisch ist die renale, kardiovaskuläre und neurologische Beteiligung von besonderer Relevanz. Das Würzburger Fabry-Zentrum (FAZiT) hat als eine der ältesten Spezial-Einrichtungen zur Betreuung von Menschen mit Morbus Fabry in Deutschland Zugriff auf einen sich über 18 Jahre erstreckenden und 298 Patienten beinhaltenden Datensatz.

In dieser Arbeit wurde ein großes Fabry-Kollektiv zunächst im Hinblick auf Fabry-spezifische Betreuung und aktuelle institutionelle Anbindung untersucht. In diesem Zusammenhang konnte in vier bisher nicht bekannten Fällen der Tod eines Patienten dokumentiert werden.

Anschließend erfolgte in einem Kollektiv von 187 Patienten eine statistische Darstellung definierter klinischer Basisparameter, sowie des Fabry-spezifischen klinischen Erscheinungsbildes, mit Schwerpunkt auf der kardialen Beteiligung. Mit speziellen Subgruppenanalysen wurden Verlaufsunterschiede zwischen lebendenden und bereits verstorbenen Patienten, sowie geschlechts- und genetisch bedingten Charakteristika dargestellt.

Von 187 Patienten verstarben 26 innerhalb von 18 Jahren trotz Fabry-spezifischer Therapie in 84% der Fälle. Die Hälfte der Todesfälle hatte eine kardiale Genese. Es wurde kein Todesfall mit renaler Genese dokumentiert. Die im FAZiT betreuten verstorbenen Patienten unterschritten das von Waldek et al.<sup>25</sup> prognostizierte Sterbealter für Fabry-Patienten. Die Annahme, dass Fabry-Patienten eine, verglichen mit der Normalbevölkerung, reduzierte Lebenserwartung haben ließ sich in diesem Kollektiv bestätigen.

Signifikante Unterschiede kardialer Parameter, die auf eine Kardiomyopathie schließen lassen, ließen sich zwischen Frauen und Männern, sowie zwischen Frauen mit klassischer und nicht-klassischer Verlaufsform darstellen. Entgegen der Erwartung zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern mit klassischer und Männern mit nicht-klassischer Verlaufsform. Eine Erklärung hierfür könnte das Vorliegen der N215S-Mutation in 55,6% in der Subgruppe der Männer mit nicht-klassischer Verlaufsform, die trotz nicht-klassischer Verlaufsform mit einer starken kardialen Beeinträchtigung einhergeht, sein.

Alle untersuchten Fabry-Patienten wiesen im altersabhängigen Vergleich mit der Normalbevölkerung eine erhöhte KHK-Prävalenz auf, die nicht eindeutig mit einer Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren erklärbar ist. Auffallend häufig waren die verstorbenen Fabry-Patienten mit einer Prävalenz von 30,8% betroffen.

Supportiv sowie das kardiovaskuläre Risiko beeinflussende Medikamente wurden ebenfalls dokumentiert, wobei unterschiedliche potenzielle Indikationsstellungen einen Rückschluss auf die klinische Symptomatik der Patienten verhindern.

In dieser Arbeit konnte ein besonders großes Kollektiv an Menschen mit Morbus Fabry über einen langen Zeitraum nachbeobachtet werden. Insbesondere die Gegenüberstellung von lebenden und verstorbenen Probanden, als auch die Verlaufs- und geschlechtsspezifischen Subgruppenvergleiche stellen eine Besonderheit dar. Vor allem bei chronisch erkrankten Menschen sind eine lebenslange Betreuung und Begleitung der Krankheit von höchster Relevanz. Aus diesem Grund könnten die Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Daten und Erkenntnisse zur Verbesserung der zukünftigen Betreuung und Therapie von Menschen mit Morbus Fabry beitragen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2017. 997 p.
2. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wanner C. Frauen mit Morbus Fabry – eine interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(9):627-634.
3. Üçeyler N, Sommer C. Morbus Fabry. *Der Schmerz*. 2012;26(5):609-619a
4. Desnick RJ, Astrin KH, Bishop DF. Fabry disease: molecular genetics of the inherited nephropathy. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1989;18:113-127.
5. Weidemann F, Störk S, Sommer C, Üçeyler N, Ertl G, Wanner C, et al. Morbus Fabry. *Der Kardiologe*. 2015;9(3):265-276.
6. Niemann M. Der Einfluss langjähriger Enzymersatztherapie auf die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit Morbus Fabry. 2009.
7. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31-40.
8. Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):77.
9. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Gen*. 2001;38(11):769-775.
10. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Gen*. 2001;38(11):750-760.
11. Wanner C, Böhm A. Morbus Fabry. Bremen (u.a.): UNI-MED-Verl.; 2004. 104 p.
12. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182379.
13. Monogene Erbkrankheiten. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. 285-288 p.
14. Buselmaier W. Gonosomen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. 199-206 p.
15. Ropers HH, Wienker TF, Grimm T, Schroetter K, Bender K. Evidence for preferential X-chromosome inactivation in a family with Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 1977;29(4):361-370.
16. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):30-79.
17. Weidemann F, Sanchez-Nino MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:116-128.
18. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(4):338-346.
19. Verovnik F, Benko D, Vujkovic B, Linthorst GE. Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(8):678-681.



20. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):338-346.
21. International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database (dbFGP) [Internet]. Icahn School of Medicine at Mount Sinai; 2016 [cited 17.01.2019]. Available from: <http://www.dbfgp.org/dbFgp/fabry/FabryGP.html>.
22. Weidemann F, Breunig F. Kardiale Beteiligung beim Morbus Fabry. *Med Klin (Munich).* 2008;103(3):161-165.
23. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1631-1641.
24. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Gen.* 2009;46(8):548-552.
25. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11(11):790-796.
26. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. *Annu Rev Med.* 2011;62:59-67.
27. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol.* 2008;51(1):50-59.
28. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-542.
29. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119(4):524-529.
30. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J.* 2013;34(21):1587-1596.
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
32. Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings CA, et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2017;11(3):183-192.
33. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2015;29(2):195-204.

34. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:551-558.
35. Beirão I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, Laranjeira F, et al. Biomarkers and imaging findings of Anderson–Fabry disease—what we know now. *Diseases.* 2017;5(2):15-32.
36. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):51-54.
37. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry’s disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-555.
38. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54(4):288-296.
39. Kim JH, Lee BH, Hyang Cho J, Kang E, Choi J-H, Kim G-H, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes. *J Hum Genet.* 2016;61:923-926.
40. Würzburg UK. FAZIT - das Würzburger Fabry-Zentrum 2016 [cited 01.12.2016]. Available from: <https://www.ukw.de/behandlungszentren/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-zese/fachzentren-fuer-seltene-erkrankungen/fabry-zentrum-fuer-interdisziplinaere-therapie-wuerzburg-fazit/startseite/>.
41. Heinz S. Erste orale Therapieoption. *MMW Fortschr Med.* 2017;159(13):72-74.
42. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. *Postgrad Med J.* 2018:709–713.
43. Echocardiography CSo. Canadian Society of Echocardiography 2015 [cited 13.12.2018]. Available from: <http://csecho.ca/mdmath/?tag=lvmlvmi>.
44. Khan J, Thurlby D, Shahid H, Clayton D, Yates J, Bradley M, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(1):75-80.
45. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
46. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(5):353-358.
47. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013;15(12):958-965.
48. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;27(3):1042-1049.

49. Statistisches Bundesamt. Statistik der Sterbefälle (Evas-Nr. 12613) [Internet]. 2016 [updated 13.05.2020; cited 26.12.2019]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12613-0007>.
50. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009;46(8):548-552.
51. Löhle M, Hughes D, Milligan A, Richfield L, Reichmann H, Mehta A, et al. Clinical prodromes of neurodegeneration in Anderson-Fabry disease. *Neurology*. 2015;84(14):1454-1464.
52. Bolsover FE, Murphy E, Cipelotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(2):177-187.
53. Hofmann L, Karl F, Sommer C, Uceyler N. Affective and cognitive behavior in the alpha-galactosidase A deficient mouse model of Fabry disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180601.
54. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):47-56.
55. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013;274(4):331-341.
56. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawnay A, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):111-117.
57. Krämer J, Bijmens B, Störk S, Ritter CO, Liu D, Ertl G, et al. Left ventricular geometry and blood pressure as predictors of adverse progression of Fabry cardiomyopathy. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140627.
58. Seydelmann N, Liu D, Kramer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):1-10.
59. Tanislav C, Guenduez D, Liebetrau C, Giese AK, Eichler S, Sieweke N, et al. Cardiac troponin I: a valuable biomarker indicating the cardiac involvement in Fabry disease. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157640.
60. Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(4):492-503.
61. Oder D, Liu D, Hu K, Uceyler N, Salinger T, Muntze J, et al. alpha-Galactosidase A Genotype N215S Induces a Specific Cardiac Variant of Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(5):1-12.
62. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Pieroni M, Perseghin G, Chimenti C, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):97-102.
63. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):479-482.

64. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592-601.
65. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-1310.
66. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson–Fabry Disease. *Heart*. 2015;101(12):961-966.
67. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):842-846.
68. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
69. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989;117(1):151-159.
70. Wood MA, Stambler BS, Damiano RJ, Greenway P, Ellenbogen KA. Lessons learned from data logging in a multicenter clinical trial using a late-generation implantable cardioverter-defibrillator. The Guardian ATP 4210 Multicenter Investigators Group. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(7):1692-1699.
71. Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of Burden of Myocardial Fibrosis to Malignant Ventricular Arrhythmias and Outcomes in Fabry Disease. *Am J Cardiol*. 2014;114(6):895-900.
72. Oder D, Muentze J, Salinger T, Liu D, Hu K, Weidemann F, et al. P6421 Role of sudden cardiac death as end-stage complication in Fabry disease cardiomyopathy: Impact of primary and secondary prophylactic ICD therapy on long-term outcome. *Eur Heart J*. 2017;38:1385.
73. Shen J-S, Meng X-L, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab*. 2008;95(3):163-168.
74. Baber U, Gutierrez OM, Levitan EB, Warnock DG, Farkouh ME, Tonelli M, et al. Risk for recurrent coronary heart disease and all-cause mortality among individuals with chronic kidney disease compared with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cigarette smokers. *Am Heart J*. 2013;166(2):373-380.
75. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch M. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
76. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-454.

77. Sirrs S, Bichet D, Casey R, Clarke J, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):499-506.
78. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018;124(3):189-203.

## Appendix

### I Abkürzungsverzeichnis

AHA:	American Heart Association
AGAL:	alpha-Galaktosidase A Aktivität in Leukozyten
AC:	Angiokeratome
BMI:	Body Mass Index
CV:	Cornea verticillata
EF:	Ejektionsfraktion
ERT:	Enzyersatztherapie
EVE:	Einverständniserklärung
Gb3/GL3:	Globotriaosylceramid
GLA:	Galaktosidase A
HNO:	Hals-Nasen-Ohren
hsTrop:	high sensitive Troponin
ICD:	implantierbarer-kardioverter Defibrillator
IVSD:	interventrikuläre Septumdicke
KHK:	koronare Herzkrankheit
KM:	Kontrastmittel
LVH:	linksventrikuläre Hypertrophie
TIA:	transitorische ischämische Attacke
LE:	late-enhancement
LDL:	Low Density Lipoprotein
LVEDD:	LV end-diastolic dimension (mm)
LVPWD:	LV posteriore Wanddicke
LVEF: L	inksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT:	Magnetresonanztomographie
NTproBNP:	N-terminales pro brain natriuretic peptide
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
VT:	ventrikuläre Tachykardie
WML:	white matter lesions

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biochemischer Abbauweg von Globotriaosylceramid-3 (Gb3)...	5
Abbildung 2: Altersabhängiger Verlauf der Fabrykardiomyopathie.....	12
Abbildung 3: Darstellung der insgesamt im FAZiT vorstelligen Fabry-Patienten .....	14
Abbildung 4: Übersicht der fachspezifischen Untersuchungen im Würzburger Fabry-Zentrum .....	15
Abbildung 5: Patientengruppierung nach Fabry-spezifischer Betreuung .....	17
Abbildung 6: Ergebnisse der telefonischen Kontaktaufnahme .....	18
Abbildung 7: Übersichtsdarstellung des Patientenkollektivs.....	20
Abbildung 8: Subklassifizierung der von der Auswertung ausgeschlossenen Patienten.....	22

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	klinische Manifestation des Morbus Fabry.....	9
Tabelle 2:	Prozess der Diagnosestellung arterieller Hypertonie .....	26
Tabelle 3:	Definition der Adipositas-Schweregrade.....	27
Tabelle 4:	allgemeine Parameter .....	28
Tabelle 5:	spezielle Parameter .....	29
Tabelle 6:	lebende Patienten: Basisparameter .....	32
Tabelle 7:	lebende Patienten: Kreuztabelle Geschlecht/Verlaufsform.....	32
Tabelle 8:	lebende Patienten: Subgruppenanalyse der Laborparameter..	33
Tabelle 9:	lebende Patienten: Subgruppenanalyse der echokardiographischen Parameter.....	35
Tabelle 10:	lebende Patienten: Late enhancement-Nachweis an Fabry- typischen Lokalisation .....	36
Tabelle 11:	Myokardiale Masse und abgeleitete Werte in verschiedenen Gruppen der lebenden Patienten; Ergebnisse der kardialen MRT-Untersuchungen der Baseline- und letzten Follow-up Untersuchung .....	37
Tabelle 12:	lebende Patienten: klinische Parameter der Herzbeteiligung...	39
Tabelle 13:	lebende Patienten: ICD-Implantationsgrund.....	40
Tabelle 14:	lebende Patienten: Medikamentenanamnese .....	40
Tabelle 15:	lebende Patienten: KHK-Risikofaktoren .....	41
Tabelle 16:	lebende Patienten: Adipositas-Schweregrade.....	42
Tabelle 17:	verstorbene Patienten: klinische Basisparameter.....	43
Tabelle 18:	verstorbene Patienten: Kreuztabelle Geschlecht/Verlaufsform	43
Tabelle 19:	Todesursachen .....	44
Tabelle 20:	verstorbene Patienten: Laborparameter .....	45
Tabelle 21:	verstorbene Patienten: Subgruppenanalyse der echokardiographischen Parameter.....	45
Tabelle 22:	verstorbene Patienten: Late enhancement-Nachweis an Fabry- typischen Lokalisation .....	47
Tabelle 23:	Myokardiale Masse und abgeleitete Werte in verschiedenen Gruppen der verstorbene Patienten; Ergebnisse der kardialen MRT-Untersuchungen der Baseline- und letzten Follow-up Untersuchung .....	47
Tabelle 24:	verstorbene Patienten: klinische Parameter der Herzbeteiligung .....	48
Tabelle 25:	verstorbene Patienten: ICD-Implantationsgrund.....	49
Tabelle 26:	verstorbene Patienten: Medikamentenanamnese .....	49
Tabelle 27:	verstorbene Patienten: KHK-Risikofaktoren .....	50



Tabelle 28: verstorbene Patienten: Adipositas-Schweregrade.....	50
---	----